

PIT 2018
Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan
IKATAN APOTEKER INDONESIA

IKATAN APOTEKER INDONESIA

Tugu Zapin Pekanbaru

Trusted Pharmacist for a Better Quality of Life

Prosiding

Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia



ISBN: 978-979-95108-4

18-21 April 2018

LABERSA GRAND HOTEL & CONVENTION CENTER,
Pekanbaru, Riau.

Ikatan Apoteker Indonesia
Jakarta

***Buku Prosiding
Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker
Indonesia***

Tema : “ Trusted Pharmacist for a Better Quality of Life “

Dewan Editor:
Christina Avanti
Rudi Hendra
Shirly Kumala
Arry Januar
Wahyu Utami

Layout Editor :
Ike Dhiah Rochmawat
Karina Citra Rani
Haiyul Fadhli

Labersa Grand Hotel & Convention center
Pekanbaru, 18 – 21 April 2018

IKATAN APOTEKER INDONESIA
JAKARTA

***Buku Prosiding
Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker
Indonesia***

Tema : “ Trusted Pharmacist for a Better Quality of Life “

Dewan Editor:
Christina Avanti
Rudi Hendra
Shirly Kumala
Arry Januar
Wahyu Utami

Layout Editor :
Ike Dhiah Rochmawat
Karina Citra Rani
Haiyul Fadhli

Labersa Grand Hotel & Convention center
Pekanbaru, 18 – 21 April 2018

IKATAN APOTEKER INDONESIA
JAKARTA



EDITOR PROSIDING

- Ketua : Christina Avanti – Universitas Surabaya
Wakil Ketua : Rudi Hendra – Universitas Riau
Anggota : Shirly Kumala – Universitas Pancasila
Arry Januar – Universitas Indonesia
Wahyu Utami – Universitas Airlangga
- Layout editor : Ike Dhiah Rochmawati – Universitas Surabaya
Karina Citra Rani – Universitas Surabaya
Haiyul Fadhli – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau

Mitra Bebestari:

1. Hilwan Yudha Teruna – Universitas Riau
2. Heni Rahmawati – Sekolah Farmasi ITB
3. Keri Lestari – Universitas Padjajaran
4. Muslim Suardi – Universitas Andalas
5. Yuli Haryani – Universitas Riau
6. Ediati Sasmito – Universitas Gadjah Mada
7. Retno Sari – Universitas Airlangga
8. Melzi Octaviani – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
9. Fina Aryani – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
10. Syofyan – Universitas Andalas
11. Enda Mora – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
12. Ika Puspita Sari – Universitas Gadjah Mada
13. Rika Yulia – Universitas Surabaya
14. Sri Adi Sumiwi – Universitas Padjajaran
15. Rita Suhadi – Universitas Sanata Dharma
16. Rahma Dona – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
17. Emrizal - Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
18. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman – Universitas Gadjah Mada
19. Wahyu Utamingrum – Universitas Muhammadiyah Purwokerto
20. Septi Muharni – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
21. Saepudin – Universitas Islam Indonesia
22. Didik Setiawan – Universitas Muhammadiyah Purwokerto
23. Anita Lukman – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau

SEKAPUR SIRIH

Puji syukur dipanjatkan ke hadirat Illahi yang dengan rahmat dan hidayah-Nya telah membawa kita hingga tersusunnya prosiding ini. Prosiding ini berisi kumpulan makalah dari para akademisi dan praktisi di berbagai bidang ilmu dalam lingkup kefarmasian, yang telah dipresentasikan dan didiskusikan dalam Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia yang diselenggarakan oleh Ikatan Apoteker Indonesia pada 18-21 April 2018. PIT 2018 ini mengangkat tema “*Trusted Pharmacist for Better quality of Life*”

Prosiding ini disusun untuk mendokumentasikan gagasan dan hasil penelitian dalam ruang lingkup kefarmasian yang terdiri dari bidang Farmakologi dan Toksikologi (FT), Farmasetika dan Teknologi Farmasi (FF), Farmasi Bahan Alam dan Obat Tradisional (FA), Farmasi Klinik, Farmasi Sosial, Pendidikan dan Regulasi (FK), serta Kimia Medisinal, Biologi Molekuler dan Bioteknologi (KM).

Diharapkan prosiding ini dapat memberikan wawasan tentang perkembangan terbaru dalam dunia kefarmasian dan upaya pembelajaran sepanjang hayat demi pencapaian kompetensi Apoteker yang selaras dengan kemajuan jaman. Dengan demikian, seluruh pihak yang terlibat dalam dunia kefarmasian dapat terus termotivasi dan terus bersinergi untuk berperan aktif membangun kemajuan Apoteker Indonesia yang lebih berkualitas melalui penelitian-penelitian yang bermutu dan meningkatkan kualitas hidup masyarakat dengan menyediakan produk kefarmasian yang bermutu, memberikan informasi dan keputusan untuk pencegahan penyakit, dan pemberian obat yang berbasis bukti.

Prosiding ini diselesaikan atas kerjasama dengan berbagai pihak, untuk itu penghargaan setinggi-tingginya disampaikan kepada:

1. Ketua Pengurus Pusat Ikatan Apoteker Indonesia beserta jajarannya, dan seluruh panitia yang terlibat dalam PIT IAI 2018
2. Ketua Pengurus Daerah Ikatan Apoteker Indonesia Provinsi Riau dan jajarannya yang telah melaksanakan mandat dari PP IAI untuk menjadi panitia pelaksana PIT 2018 di Pekanbaru, Riau
3. Seluruh penyaji makalah pada PIT 2018 yang telah berkontribusi dalam mengirimkan artikel yang menjadi isi dari prosiding ini.
4. Seluruh mitra bestari dan para moderator yang telah meluangkan waktu, tenaga, serta pemikiran, untuk menilai artikel yang disajikan dalam prosiding ini

Disadari bahwa prosiding ini tentu saja tidak luput dari kekurangan, untuk itu panitia terbuka terhadap segala saran dan kritik yang membangun demi perbaikan prosiding PIT IAI yang nantinya akan diterbitkan di tahun-tahun mendatang. Semoga prosiding ini bermanfaat bagi seluruh pihak terkait.

Pekanbaru, 17 April 2018

Panitia Bidang Ilmiah PIT IAI 2018

DAFTAR ISI

SEKAPUR SIRIH	i
DAFTAR ISI	ii
FARMASI BAHAN ALAM DAN OBAT TRADISIONAL (FA)	1
Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Metanol Daun Sirih (<i>Piper betle</i> L.) dengan Ampisilin terhadap <i>Staphylococcus aureus</i>	2
Santoso, Angelica Rivera ¹ , Hartini, Yustina Sri ^{1*}	2
Pengaruh Pemberian Jeruk Nipis Dan Belimbing Wuluh Terhadap Kadar Timbal Pada Kerang Lokan	7
Asra, Ridho ^{1*} , Rusdi ¹ , Astuti, Evita Puji ¹	7
Kadar Flavonoid Total, Daya Antioksidan dan Daya Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Rimpang Temu Tis (<i>Curcuma purpurascens</i>)	13
Sinaga, Ernawati ^{1*} , Suprihatin ² , Rastuti, Made Rina ³	13
Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dari Kombinasi Daun Majapahit (<i>Crescentia cujete</i> L.) dan Bunga Rosella (<i>Hisbiscus sabdariffa</i>) dengan Metode DPPH	21
Nina Salamah, Hervy Marliantika	21
The Study Of Herbal Medicine Used as The Treatment Of Diabetes Mellitus In Bugis Ethnic Of Palopo City, Indonesia	28
Nilawati Uly	28
Parameter Mutu Dan Formulasi Sediaan Kapsul Dari Ekstrak Etanol 70% Daun Alpukat (<i>Persea Aaericana</i> Mill.) Sebagai Kandidat Antidiabetes	34
Djamil, Ratna ¹ , Rahmat, Deni ² , Andrianto, Fadhli ³	34
Potensi Ekstrak Rimpang Kunyit (<i>Curcuma domestica</i> L.) Sebagai Kandidat Inhibitor Pompa Efluks Pada <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhi Resisten	40
Wahyu Hendrarti ^{1*} , Abdul Halim Umar ² , Andi Zulkifli AS ¹ , Asril Burhan ² , Kemal ¹ 40	
Potensi Pengembangan Tumbuhan Obat Etnis Talang Mamak sebagai Sumber senyawa Aktif biologis	46
Almudani, Muhammad dan Teruna, Hilwan Yuda*	46
Aktivitas Antibakteri <i>Lotion</i> Kombinasi Minyak Atsiri Daun Sirih (<i>Piper betle</i> Linn) dan Serai Wangi (<i>Cymbopogon nardus</i> (L.) Rendle)	51
Rasidah Rasidah*, Hayati Rima, Sari Amelia, Munira Munira, Zakiah Noni	51
Formulasi Dan Uji Aktivitas Antioksidan Sediaan Krim Ekstrak Etanol 70% Daun Ashitaba (<i>Angelica keiskei</i> Koidz) Dengan Setil Alkohol Sebagai <i>Stiffening Agent</i>	57
Suryani Nelly, Betha OS, Rahmatika Amalia	57
Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Buah Takokak (<i>Solanum torvum</i> Swartz.) dengan Metode Induksi Putih Telur Pada Tikus Putih Jantan Secara In Vivo	63
Rabima ^{1*} , Afriyanto, Joko ²	63
FARMASETIKA DAN TEKNOLOGI FARMASI (FF)	69
Formulasi Mikrokapsul Urea Lepas Lambat dengan Matriks Polimer Polistiren- Polikaprolakton dan Uji Efektivitasnya secara <i>in planta</i>	70

Ben, Elfi S. ¹ ; Kastianingsih, Dira P. ¹ ; Septiana, Khairinisa ¹ ; Triana, Winta ¹ , dan Djamaan, Akmal. ¹	70
Preparasi Gel Nanopartikel Lemak Padat Kolagen Teripang Emas (<i>Golden Stichopus Hermannii</i>) dan Aktivitas Penghambatan Enzim Elastase Secara <i>In Vitro</i>	77
Faizatun ⁽¹⁾ , Hibatul Wafi Atikah	77
Optimasi Formula Fast Disintegrating Tablet Hidroklorotiazid dengan Kombinasi Filler-Binder Microcrystalline Cellulose PH 200[®] dan Bahan Penghancur Croscarmellose Sodium[®]	84
Sulaiman, Teuku Nanda Saifullah*, Amalia, Khairina Izzati	84
Optimasi Formula Hand Sanitizer Ekstrak Buah Mengkudu (<i>Morinda citrifolia</i> L.) dengan Gelling Agent CMC-Na dan Humektan Propilenglikol	95
Setyani, Wahyuning ¹ , Gunawan, Tiffany ^{2*}	95
Formulasi Tablet Orodispersibel Atenolol dengan Co-Process Superdisintegran Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:2)	102
Karina Citra Rani*, Nani Parfati, dan Melisa Masrurroh	102
Formulasi Sediaan Sampo Gel Minyak Serai Wangi (<i>Citronella Oil</i>) Dengan Basis CMC (Carboxy Methyl Cellulose) Sebagai Antifungi <i>Pityrosporum ovale</i>	111
Pratiwi, Hening ^{1*} , Nuryanti ² , Hidayat, Tofik ³ , Warsinah ⁴ , Sunarto ⁵ , Fera, Vitis Vini ⁶ , Sholihat, Nia Kurnia ⁷	111
Formulasi Tablet <i>Orally Disintegrating</i> Atenolol dengan Superdisintegran Co-Process Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:1)	120
Nani Parfati*, Karina Citra Rani, dan Violin	120
Efek Penambahan <i>Enhancer</i> Propilen glikol dan Asam Oleat Terhadap Formulasi Emulgel Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (<i>Syzygium aromaticum</i>) dengan Metode <i>Simplex Lattice Design</i>	134
Muhammad Fariez Kurniawan ¹ , Nining Sugihartini ² , Tedjo Yuwono ²	134
Formulasi dan Karakterisasi Sistem Dispersi Padat Gliklazida-<i>Sodium Starch Glycolate</i> dengan Metode Penggilingan Bersama	144
Ahmadi, Adik ^{1*} , Wahyuni, Rina ¹ , Wulandari, Serley ¹ ,	144
Perbandingan Viskositas Gelatin Dari Sapi, Ikan Kakap dan Ayam Broiler	155
Nursalam Hamzah*, Dinda Musdalifa, Uliyanti, Samhariratul Kauliyah, Afri Susnawati Rauf, Asrul Ismail, Isriany Ismail	155
Formulasi Sediaan Sampo Gel Minyak Serai Wangi (<i>Citronella oil</i>) Dengan Basis Hidroksi Propil Metil Selulosa Sebagai Antifungi <i>Pityrosporum ovale</i>	161
Nuryanti ^{1*} , Warsinah, ¹ dan Setiati Murti. ¹	161
<i>Hard Candy Lozenges</i> Kombinasi Ekstrak Sirih (<i>Piper Betle</i> L.), Pinang (<i>Areca Catechu</i> L.) dan Kencur (<i>Kaempferia Galanga</i> L.)	167
Hayati Rima*, Sari Amelia, Rasidah Rasidah	167
Potensi Pengembangan Plastik Biodegradable Hasil Taut Silang Pati Umbi Gadung (<i>Dioscorea hispida</i> Dennst)	174
Isriany Ismail*, Fitrahmillah Al Ahmad, Andi Tenri Ugi	174
Pembuatan Kokristal Gliklazid Metode <i>Solvent Evaporator</i> Dengan Pemilihan Koformer Secara <i>In Silico</i>	182
Aris Purwanto ^{1*} , Dolih Gozali ¹ , Taofik Rusdiana ¹ , Donal Emilio Kalonio ²	182

Formulasi dan Karakterisasi Sistem Dispersi Padat Asam Usnat-Hidroksi Propil Metil Cellulosa (HPMC)	190
Wahyuni, Rina ¹ , Zaini, Erizal ² , Permata Sari, Indah ^{1*}	190
Formulasi Sediaan Kosmetika Bedak Tabur (<i>Loose Powder</i>) dengan Penambahan Sari Buah Alkesa (<i>Pouteria campechiana</i>) Sebagai Pewarna Alami	208
Nurmay Stiani, Sofi ^{1*} , Kunipah, Ulfa ^{2*} , Mu'jijah ^{3*}	208
Ekstraksi Dan Karakterisasi Kolagen Larut Asam Dari Sisik Ikan Mas (<i>Cyprinus carpio L.</i>).....	216
Serlahwaty Diana ^{1*} , Soraya Adilah ¹	216
Formulasi Nanokapsul Minyak Biji Jinten Hitam (<i>Nigella sativa L</i>) dalam Sediaan Krim Dan Uji Aktivitas Anti Jerawat (<i>Acne vulgaris</i>).....	221
Kartiningsih, ^{1*} Arifah Putri Yanti ²	221
Formulasi Gel Luka Bakar Derajat II Dangkal Dari Ekstrak Daun Mengkudu (<i>Morinda Citrifolia L.</i>) Dengan Karbomer 934 Sebagai <i>Gelling Agent</i>.....	225
Hutagaol, Lungguk ^{1*} ; Audia, Louisa Gita ²	225
Uji Efektivitas Formula Ekstrak Sereh (<i>Cymbopogonnnardus L.</i>) Sebagai Lotio Anti Nyamuk Demam Berdarah (<i>Aedes aegypti</i>)	230
Safaruddin, Yuliana Besse [*]	230
Formulasi Dan Evaluasi Fisik Masker <i>Peel Off</i> Yang Mengandung Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Nangka (<i>Artocarpus Heterophyllus. Lamk</i>) Asam Glikolat Dan Niasinamida.....	236
Suryani Nelly, Rahma Afriani,PhindoLuther	236
FARMASI KLINIK, FARMASI SOSIAL, PENDIDIKAN DAN REGULASI (FK) 243	
Hubungan Terapi Kalsium Karbonat Terhadap Kadar Hormon Paratiroid Intak Pada Pasien Hemodialisis Rutin Di Rumah Sakit Akademik UGM Yogyakarta..	244
Marlinda Nurika 1) , Tri Murti Andayani 2) dan Freddie Irijanto 2).....	244
Tingkat Kepatuhan dan Faktor – Faktor yang Mempengaruhinya dalam Penggunaan Antibiotik Jangka Pendek Pada Pasien Dewasa di Puskesmas Andalas Kota Padang, Sumatera Barat.....	251
Syofyan, ^{1*} Rudi Pranata, ¹ dan Yessy Susanty Sabri. ²	251
Dilema dalam Penerapan Etika Profesi Apoteker dalam Dispensing Obat sebagai Bagian dari Pelayanan Kefarmasian.....	258
Widjaja, Gunawan ^{1*}	258
Persepsi Diri Apoteker Pada Pelayanan Komunitas Farmasi di Era JKN.....	265
Rakanita Yasinta ^{1*} , Basuki Muhammad ²	265
Korelasi Tingkat Pengetahuan Dan Ketepatan Penggunaan Obat Antasida Pada Pasien Gastritis.....	272
Pristianty Liza ¹ , Hidayati Ika Ratna ² Hentihu Irma Sipa ²	272
Meningkatkan Peran Apoteker melalui Penerapan Farmakoekonomi dalam Proses Pengembangan Obat Baru di Indonesia.....	279
Widjaja, Gunawan ^{1*}	279
Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Stroke Dengan Hipertensi Rawat Inap Di Rumah Sakit Islam Jakarta Pondok Kopi Tahun 2016.....	286
Zainul Islam ⁽¹⁾ , Nurhasnah ⁽²⁾ , Nurmaili ⁽³⁾	286

Gambaran Penyebab dan Kerugian karena Obat Rusak dan Kedaluarsa di Apotek Wilayah Kota Yogyakarta	293
Ardiningtyas, Bondan ¹ , Syahreni, Dwi ¹	293
Pengetahuan dan Persepsi Tenaga Kesehatan tentang Inkompatibilitas Intravena: Studi Kasus di Satu Unit Perawatan Intensif.....	302
Suci Hanifah ^{1*}	302
Pengaruh Pelayanan Kefarmasian Terhadap Kepuasan Pasien Peserta BPJS Kesehatan Rawat Jalan di Instalasi Farmasi RSUD H. Abdul Manap Kota Jambi	311
Brata, Andy ^{1*}	311
Analisis Pengaruh Efek Samping Ekstrapiramidal Terhadap Kepatuhan Minum Obat Pasien Skizofrenia Di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau	319
Fina Aryani ¹ , Tiara Sri Sudarsih ¹ , Septi Muharni ¹ , Erniza Pratiwi ¹ , Novia Sinata ¹ ..	319
Efektivitas Media <i>Booklet</i> untuk Meningkatkan Pengetahuan Pasien Tuberkulosis Paru	329
Utamingrum, Wahyu*, Muzakki, Nauval, Wibowo, M.I.N. Aji	329
Kajian Interaksi Obat Potensial Pada Pasien Gagal Jantung Kongestif Di Salah Satu Rumah Sakit Kota Tasikmalaya Periode April-Mei 2017.....	335
Rahayuningsih, Nur ¹ , Alifiar, Ilham ¹ , Nurazkia, Sarah ¹	335
Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Tingkat Kepatuhan Pasien Tuberkulosis	348
Ayuk Lawuningtyas Hariadini, ^{1*} Hananditia Rachma Pramestutie, ¹ Ratna Kurnia Illahi, ¹ dan Putu Mita Anggraini. ²	348
Pola Peresepan Kortikosteroid Pada Pasien Rawat Jalan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan, Sumatera Utara	358
Hari Ronaldo Tanjung, ^{1*} Ervin R.A. Laowo, ¹ Singgar Ni Rudang, ²	358
Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi Di Instalasi Rawat Inap Rsud Kota Tangerang Dengan Metode <i>Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose</i> Pada Tahun 2015.....	364
*Delina Hasan ¹ , Yardi ² , Anissa Florensia ³ ,	364
Pola mikroba dan antibiogram pada pasien ulkus DM di Poli Kaki dan bangsal rawat inap (IRNA 1) RSUP.dr. Sardjito Yogyakarta	377
Sari, Ika Puspita ^{1*} , Nuryastuti, Titik ² , Asdie, Rizka Humardewayanti ³ , Sinorita, Hemi ⁴ , Umaroh, Nusaibah ⁵ , Trihapsari, Wahyu ⁵	377
Pengaruh Konseling Apoteker terhadap Manajemen Rawat Mandiri dan Kepatuhan Minum Obat Pasien Hipertensi di Puskesmas Wilayah Purwokerto .	383
Galistiani, Githa Fungie ^{1*} , Putriana, Nabella ¹ , dan Wibowo, Much Ilham Novalisa Aji ¹	383
Identifikasi <i>Drug Related Problems</i> (DRPs) Pada Pengobatan Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Peserta Jaminan Kesehatan Nasional Di RSUD Kota Tangerang, Banten 2016	390
*Delina Hasan ¹ , Yardi ² , Zuha Yuliana ³ ,	390
Identifikasi Potensial Drug Related Problem (DRPs) Pada Pasien Rheumatoid Artritis Rawat Jalan Di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta 2016.....	396
*Delina Hasan ¹ , Nurmeilis ² , Najmah Mumtazah ³	396
Penggunaan Antibiotika Profilaksis Bedah di RSUP Fatmawati – Jakarta bulan Januari – Juni 2017	405

Debby Daniel, ^{1*} Pratiwi Andayani, ² dan Agnes Cindy Nathania Usman, ³	405
IbM Peningkatan Pengetahuan Penggunaan Obat Yang Cerdas Bagi Masyarakat	412
Widyastuti ¹⁾ , Farizal ²⁾ , Hidayana, Vina ²⁾	412
Analisis Pelayanan Asuhan Kefarmasian di Instalasi Farmasi Rumah Sakit di Kota Jambi	425
Brata, Andy ¹ , Azizah, Lailan ^{2*}	425
Evaluasi Penggunaan Antibiotik Profilaksis Terhadap Kejadian Infeksi Luka Operasi Pada Operasi <i>Sectio Caesarea</i>	434
Oktaviani, Fifin ^{1*} , Wahyono, Djoko ² dan Yuniarti, Endang. ³	434
Hubungan Antara Tingkat Kepuasan Pelayanan Dengan Tingkat Kepentingan Pelanggan Di Salah Satu Apotek Di Kota Bandung	440
Made Pasek Narendra, Alexander Rendi , Natalia Maryasin	440
Profil <i>Anticholinergic Burden</i> Akibat Penggunaan Antipsikotik Pada Pasien Psikogeriatri di RS Jiwa Dr. Radjiman Wediodiningrat Lawang (RSJ Lawang).	456
Angga Gyzanda, ^{1*}	456
Aplikasi <i>Pillbox Reminder</i> Meningkatkan Kepatuhan Minum Obat Pasien Rawat Jalan Di Apotek Appo Farma1 Banjarbaru	464
Susanto Yugo ¹ , Alfian Riza ¹ , Abdullah Ibrahim ² , Rianto Leonov ³	464
Penerapan Analisis ABC Obat Pasien BPJS Depo Farmasi Rawat Jalan RSUD A.M Parikesit Tenggarong Tahun 2017	471
Heri Wijaya, ^{1*} Muhamad Suhada Nur, ¹ Eka Siswanto Syamsul. ¹	471
Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien <i>Community Acquired Pneumonia</i> (CAP) Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo Jakarta	477
Pahriyani, Ani ^{1*} , Priyanto ² , Hindayani, Ade Novi ³	477
Analisis <i>Cost-Effectiveness</i> Penggunaan Kombinasi 2 Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan Di Salah Satu Rumah Sakit Di Kabupaten Bandung	483
Priyadi, Akhmad ¹ , Iskandar, Deni ² , Sonjaya, Yogi Gusthiaman ³	483
Tingkat Kepuasan Pasien Terhadap Pelayanan Kefarmasian Di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat	488
Pristianty Liza ¹ , Hidayati Ika Ratna ² , Siregar Faradila Vebrial ²	488
Analisis <i>Outcome</i> Terapi Seftriakson Tunggal dari Nilai Laju Pernapasan, Rerata Lama Rawat Pasien <i>Pneumonia Balita</i> di Salah Satu Rumah Sakit Provinsi Riau	496
Muharni, S*, Agustini, TT, Dayen, SF	496
Analisis Efektifitas Biaya Penggunaan Obat Antihipertensi CCB dan ARB Di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. M. Ashari Pematang	503
Much Ilham Novalisa Aji Wibowo ^{1*} , Uji Pipit Lestari ² , Wahyu Utaminingrum ³	503
Pengaruh Suspensi Antasida Terhadap Bioavailabilitas Sirup Teofilina Pemberian Oral Dosis Tunggal Pada Subyek Normal	509
Nani Parfati ¹ , Joko Purnomo ¹ , Fasich ² , Imam Santoso ³	509
FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI (FT)	520
Uji Sensitivitas Dan Resistensi Bakteri <i>Streptococcus mutans</i> Penyebab Karies Gigi Terhadap Beberapa Antibiotik Secara <i>In vitro</i> Dirumahsakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar	521

Gemy Nastity Handayany, Fany F.....	521
Analisis Fitokimia Tanaman <i>Bruguiera gymnorrhiza</i> Sebagai Bahan Antioksidan Dan Antidiabetes Melitus	530
Warsinah.....	530
Pengaruh Pemberian Fraksi Etil Asetat dari Ekstrak Metanol Daun Johar (<i>Cassia siamea</i> L.) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Mencit Putih Jantan	537
Dharma, S ¹ , Sari, N ² dan Tobat SR ²	537
Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol, Fraksi N-Heksan, Fraksi Etil Asetat, Dan Fraksi Air Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i> Wight.) Secara In Vivo Pada Tikus Galur Sprague Dawley	544
Sri Adi Sumiwi ^{1*} , Rini Hendriani ¹ , Ade Zuhrotun, ² Taofik Rusdiana, ³ Iis Karlida ¹	544
Aktivitas Fraksi Air Daun Belimbing Wuluh (<i>Averrhoa bilimbi</i> L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Putih Jantan.....	550
Rahmad Abdillah ^{(1)*} Fitra Fauziah ⁽¹⁾ , Ariska Tirdia Sari ⁽¹⁾	550
Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Buah Kundua (<i>Benincasa Hispida</i> (Thunb.) Cogn.) Pada Tikus Putih Jantan.....	555
Ifora, Ifora*,Eriadi, Aried ¹ , Meutia,ZP. ¹	555
Toksitasitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sembung (<i>Blumea balsamifera</i> (L.) DC.) Pada Mencit Putih Jantan	562
Aried Eriadi* ¹ , Sri Oktavia ¹ Rahmat Taufik ¹	562
Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Buah Wualae (<i>Etilingera elatior</i> (Jack) R.M. Smith) Dengan Metode Stabilisasi Membran Sel Darah Merah Secara <i>In Vitro</i> ..	568
Wahyuni ¹ , Fadhliyah Malik ¹ , Mentarry Bafadal ¹ , Sahidin ¹	568
Uji Toksisitas Sub Akut Ekstrak Etanol Biji Melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) Terhadap Fungsi Hati Dan Ginjal Pada Mencit Putih Jantan.....	574
Kardela, Widya ^{1*} , Ifora ¹ , Oktalubia, Viona ¹	574
Toksitasitas Akut Ekstrak Terpurifikasi Bawang Dayak (<i>Eleutherine palmifolia</i> (L.)Merr) Dengan Metode <i>Brine Shrimp Lethality Test</i> (BSLT).....	580
Syamsul, Eka Siswanto ^{1*} Apriliana, Anita ¹ , Supomo ¹ , Sagita, Riska ¹ , Lestari, Dwi ²	580
Pengaruh Estrak Etil Asetat Daun Akar Kaik-Kaik (<i>Uncaria Cordata</i> (Lour.) Merr)Terhadap Inflamasi Yang Ditandai Dengan Penurunan Kadar CRP (<i>C-Reactive Protein</i>) Pada Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus</i>) Jantan Galur Wistar	586
Djohari, Meiriza, ^{1*} Pratiwi, Nur ¹ , Sandi, Nofri Hendri ¹ ,Rahmawati, Noveri ¹	586
Uji Daya Hambat Suppositoria Vagina Ekstrak Daun Sirih Hijau (<i>Piper betle</i> L.) Terhadap <i>Candida albicans</i>.....	591
Muhammad Azdar Setiawan ^{1*} , Selfyana Austin Tee ¹ , Iis Rahima J ¹	591
Studi In Vitro Asam Ursolat sebagai Antikanker Tunggal dan Kombinasi dengan Cisplatin pada Sel Kanker Serviks, HeLa.....	598
Nezar, Agustina Olivia ¹ , Suparman ¹ , Nurulita, Nunuk Aries ^{1*}	598
10. Yim EK., Lee MJ., Lee KH., Um SJ., Park JS., Antiproliferative and antiviral mechanisms of ursolic acid and dexamethasone in cervical carcinoma cell lines, <i>Int J Gynecol Cancer.</i>, 2006, 16(6): 2023-31.....	604

KIMIA MEDISINAL, BIOLOGI MOLEKULER DAN BIOTEKNOLOGI (KM) ..605

- Validasi Metode Analisis Cemaran Logam Berat Kromium (Cr), Timbal (Pb), Dan Kadmium (Cd) Pada Kerang Hijau (*Perna viridis*) Dan Kerang Darah (*Tegillarca nodifera*) Dari Pantai Kenjeran Surabaya Secara *Inductively Coupled Plasma Spectrometry*.....606**
Kusuma Hendrajaya, Ririn Sumiyani, Dea Navisha, Dini Kartika Putri606
- Identifikasi Gen Sitokrom P450 2A6 Alel *9 (CYP2A6*9) pada Subjek Uji Perokok Suku Thionghoa dan Papua Indonesia menggunakan Metode Polymerase Chain Reaction (PCR).....613**
Patramurti, Christine^{1*} Candaya, Evan Julian,² Prabowo, Dismas Adi²613
- Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Secara *In Silico* Senyawa 1-Benzil-3-benzoilurea dan Analognya Sebagai Antikanker Melalui Hambatan Reseptor BRAF Kinase.....621**
Suhud, Farida^{1*}IGA Satria Adi Mulyadarma¹ Siswandono²621
- Pemodelan Molekul, Sintesis dan Uji Sitotoksik *N*-(Fenilkarbamotioil)-4-Klorobenzamida Sebagai Kandidat Antikanker Payudara.....628**
Kesuma, Dini^{1*}, Siswandono², Purwanto, Bambang T², Rudyanto, Marcellino³628
- Aktivitas Antikanker Senyawa *N*-Etil-*N*-Feniltiourea secara *In Silico* dan *In Vitro* Pada Sel Kanker Payudara T47D dan Selektivitasnya pada Sel Normal Vero636**
Santosa, Harry^{1*}, Kesuma, Dini¹636
- Metode Alternatif untuk Analisis Enalapril dalam Plasma selain *HPLC-MS-MS* melalui Derivatisasi dengan *1-Fluoro-2,4-Dinitrobenzen* (FDNB).....644**
Ririn Sumiyani¹, Kusuma Hendrajaya¹, Nathalia Gunawan Putri² dan Widya Kandiasmita Purwaningtyas Sugiharta²644
- Efek Sitotoksik dan Penghambatan Kinetika Proliferasi Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik (*Ficus annulata*, BI) dan Epirubicin Sebagai Agen Kemoterapi Terhadap Sel Kanker Payudara T47D650**
Siti Mulyanah¹, Elza Sundhani^{1,2}, Nunuk Aries Nurulita^{1,3}650
- Skrining Virtual Senyawa – Senyawa dari 12 Tanaman Antimalaria sebagai Inhibitor Enzim *Dihidro folat Reduktase* (DHFR)659**
Titiek Martati^{1*}, Esti Mumpuni², Esti Mulatsari² dan Victor Christopher³659



FARMASI BAHAN ALAM DAN OBAT TRADISIONAL (FA)

Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Metanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) dengan Ampisilin terhadap *Staphylococcus aureus*

Santoso, Angelica Rivera¹, Hartini, Yustina Sri^{1*}

¹Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Kampus III Paingan Maguwoharjo Depok Sleman Yogyakarta Indonesia 55281

Corresponding author: Yustina Sri Hartini, yustinahartini@usd.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan salah satu masalah kesehatan yang sulit diatasi. Beberapa tahun setelah antibiotik penisilin ditemukan dan digunakan secara klinis, resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap penisilin dilaporkan terjadi di rumah sakit. Temuan antibiotik baru dan pemakaiannya di klinik terus diupayakan, akan tetapi kasus resistensi bakteri terhadap antibiotik terus terjadi. Upaya penemuan obat antibakteri baru dapat dilakukan dengan pencarian senyawa tunggal baru atau kombinasi senyawa yang telah ada. Antibiotik yang merupakan senyawa tunggal tampaknya tidak mampu mengatasi masalah resistensi. Kombinasi senyawa dapat menghasilkan sinergi, sinergi antara bahan antibakteri diharapkan mampu mengatasi masalah resistensi. Daun sirih (*Piper betle* L.) telah digunakan secara tradisional untuk mengatasi infeksi bakteri dan telah dilaporkan memiliki aktivitas terhadap *S. aureus*. Ampisilin merupakan salah satu antibiotik yang digunakan untuk mengatasi infeksi *S. aureus*. Penelitian ini mengukur aktivitas antibakteri kombinasi sirih dengan ampisilin terhadap *S. aureus*. Diharapkan terjadi efek sinergi pada kombinasi bahan antibakteri tersebut.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan membandingkan aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak metanol daun sirih dan ampisilin terhadap *S. aureus* dengan bahan tunggalnya (Sirih saja maupun antibiotik saja).

Metode: Daun sirih didapat dari daerah Sleman Yogyakarta. Ekstraksi senyawa dari daun sirih secara maserasi dengan pelarut metanol. Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi sumuran menggunakan media natrium agar dan metode *checkerboard dilution*. Penetapan aktivitas antibakteri bahan uji dengan pengukuran diameter zona hambat pertumbuhan *S. aureus* dan penetapan nilai *Fractional Inhibitory Concentration Index* (FICI).

Hasil penelitian: Diameter zona hambat pertumbuhan *S. aureus* dari ekstrak metanol daun sirih lebih besar dari pada ampisilin 40 µg/ml, maupun kombinasi kedua bahan tersebut. Nilai FICI kombinasi ekstrak metanol daun sirih dengan ampisilin adalah 2.

Kesimpulan: Kombinasi ekstrak metanol daun sirih dengan ampisilin tidak menunjukkan efek sinergi. Pemanfaatan sirih sebagai antibakteri tidak direkomendasikan untuk dikombinasi dengan ampisilin.

Kata Kunci: Antibakteri, Kombinasi, Sirih/*Piper betle* L., Ampisilin, *Staphylococcus aureus*.

PENDAHULUAN

Staphylococcus aureus merupakan salah satu bakteri patogen yang paling kuat dalam sejarah antibiotik kemoterapi. Bakteri tersebut mampu beradaptasi dengan antibiotik tipe baru sehingga tumbuh populasi baru yang resisten terhadap antibiotik konvensional maupun turunannya.¹ Awalnya bakteri ini rentan terhadap penisilin, terjadinya resistensi terhadap penisilin hanya beberapa tahun setelah pemakaian antibiotik ini.² Telah dilaporkan bahwa *S. aureus* yang diisolasi dari pegawai rumah sakit di Eritrea, resisten terhadap ampisilin sebesar 85% dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) resisten terhadap ampisilin sebesar 96%.³ Meningkatnya kasus resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik berdampak pada biaya pengobatan tinggi, resiko kematian tinggi, dan penyebarannya terjadi bahkan lintas negara. Penyakit infeksi kini kembali menjadi masalah di dunia pengobatan, sehingga diperlukan senyawa baru atau kombinasi senyawa yang mampu mengatasi masalah resistensi tersebut.⁴

Praktik pengobatan dengan memanfaatkan bahan dari alam telah ada sejak dahulu kala. Para pengobat/dukun membuat ramuan obat dengan memanfaatkan tanaman yang tumbuh di daerahnya untuk mengobati berbagai penyakit pasiennya. Sampai saat ini tanaman tetap digunakan sebagai bahan obat, sebagian besar senyawa obat sintetikpun berasal dari tanaman. Alam telah memberikan ribuan senyawa yang dapat digunakan untuk obat. Daun sirih (*Piper betle* L.) telah digunakan sebagai obat tradisional untuk beberapa kasus infeksi. Di Indonesia secara tradisional daun sirih digunakan untuk obat mimisan, hal ini dinyatakan juga dalam dokumen resmi yang diterbitkan oleh Departemen Kesehatan.⁵ Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa bahan alam dapat meningkatkan aktivitas antibakteri dari antibiotik. Daun sirih yang dikombinasi dengan antibiotik kloramfenikol menunjukkan peningkatan aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, dan *Propionibacterium acne*.⁶ Efek sinergi dari bahan antibakteri diharapkan mampu menghasilkan aktivitas antibakteri yang cukup kuat untuk mengatasi masalah resistensi bakteri. Penelitian ini membandingkan aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak metanol daun sirih (EMDS) dengan ampisilin terhadap aktivitas masing-masing bahan pada pertumbuhan *S. aureus*.

BAHAN DAN METODE

Bahan berupa daun sirih (*Piper betle* L.) dikumpulkan dari daerah Ngemplak Sleman Yogyakarta. Determinasi kebenaran spesies tanaman dilakukan di Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada. Bakteri *S. aureus* diperoleh dari dan diidentifikasi pada Laboratorium Pengujian dan Kalibrasi Balai Laboratorium Kesehatan Yogyakarta. Ampisilin tablet 500 mg diperoleh dari Apoteker Pengelola Apotek 'Merapi' Yogyakarta. Bahan lain berupa media Nutrient Agar (NA), Nutrient Broth (NB), larutan standar Mac Farland 05, dimetilsulfoksida (DMSO), *Buffered Pepton Water* (BPW), metanol, alkohol 70%.

Ekstraksi senyawa dari daun sirih merah dilakukan dengan metode maserasi dengan pengadukan selama 3 x 24 jam menggunakan pelarut metanol. Hasil maserasi dikumpulkan kemudian pelarut diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga didapat ekstrak kental. Pengujian aktivitas antibakteri dari EMDS tunggal, ampisilin tunggal dan kombinasi EMDS:ampisilin dilakukan dengan metode difusi sumuran untuk menetapkan diameter zona

hambat pertumbuhan *S. aureus*. Metode *checkerboard* dengan 96-well plate digunakan untuk menentukan nilai *Fractional Inhibitory Concentration Index* (FICI).

HASIL

Determinasi tanaman menunjukkan tanaman yang digunakan adalah *Piper betel* L., dan bakteri uji yang digunakan adalah *Staphylococcus aureus*. Bobot ekstrak kental daun sirih merah yang didapat 11,33 gram dari berat serbuk simplisia daun sirih sebanyak 59,94 gram, sehingga rendemen ekstrak yang didapat sebesar 18,9%. Pengujian pertumbuhan *S. aureus* pada media yang digunakan menunjukkan bahwa bakteri uji tumbuh baik. Media NA kontrol yang diinkubasi tampak bening dan tidak tampak kekeruhan, menunjukkan bahwa tidak terjadi kontaminasi mikroba pada media pertumbuhan bakteri uji. Hasil pengujian aktivitas antibakteri disajikan pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Hasil pengukuran diameter zona hambat pertumbuhan *S. aureus* dari bahan uji (mm) pada metode difusi sumuran.

Bahan uji	Kadar	Rerata diameter \pm SD
Kontrol negatif (Aquadest, BPW, DMSO 1%)	-	0 \pm 0
Ampisilin	40 μ g/mL	0 \pm 0
Ekstrak metanol daun sirih (EMDS)	25 mg/mL	7,16 \pm 1,26
	50 mg/mL	23,5 \pm 1,32
	100 mg/mL	18,00 \pm 0,50
Kombinasi EMDS:Ampisilin	50 mg/mL: 40 μ g/mL	12,30 \pm 0,58
	100 mg/mL:40 μ g/mL	11,67 \pm 0,58
	200 mg/mL:40 μ g/mL	12,30 \pm 0,58

Tabel 2. Hasil pengukuran absorbansi pengujian bahan uji pada metode *checkerboard*

Bahan uji	Kadar	Rerata absorbansi \pm SD
Kontrol negatif	-	0,4140 \pm 0,0463
Kontrol pertumbuhan <i>S. aureus</i>	-	0,4050 \pm 0,0327
Ampisilin	20 μ g/mL	0,2844 \pm 0,0225
	40 μ g/mL	0,2774 \pm 0,0066
	80 μ g/mL	0,2674 \pm 0,0130
Ekstrak metanol daun sirih (EMDS)	25 mg/mL	0,1345 \pm 0,0342

		50 mg/mL	0,0597 ± 0,0135
		100 mg/mL	0,1659 ± 0,0115
Kombinasi µg/mL	EMDS:Ampisilin	20 25 mg/mL: 20 µg/mL	0,2334 ± 0,0151
		50 mg/mL:20 µg/mL	0,0605 ± 0,0045
		100 mg/mL:20 µg/mL	0,1230 ± 0,0125
Kombinasi µg/mL	EMDS:Ampisilin	40 25 mg/mL:40 µg/mL	0,2248 ± 0,0072
		50 mg/mL:40 µg/mL	0,1143 ± 0,0072
		100 mg/mL:40 µg/mL	0,2177 ± 0,0196
Kombinasi µg/mL	EMDS:Ampisilin	80 25 mg/mL: 80 µg/mL	0,0840 ± 0,0051
		50 mg/mL:80 µg/mL	0,0782 ± 0,0051
		100 mg/mL:80 µg/mL	0,1284 ± 0,0098

PEMBAHASAN

Hasil uji dengan metode difusi sumuran menunjukkan bahwa ampisilin pada kadar 40 µg/mL tidak menghambat pertumbuhan *S. aureus*. Hasil uji dengan *checkerboard method* menunjukkan bahwa peningkatan kadar sampai 80 µg/mL tidak menyebabkan perbedaan bermakna pada penghambatan pertumbuhan *S. aureus*. Pemberian EMDS tunggal menghasilkan penghambatan pertumbuhan *S. aureus* yang signifikan. Ekstrak metanol daun sirih pada kadar 25 mg/mL memiliki aktivitas antibakteri *S. aureus* yang lebih kuat dibanding ampisilin kadar 40 µg/mL. Peningkatan kadar EMDS tidak selalu menghasilkan peningkatan aktivitas antibakteri *S. aureus*, meskipun lebih tinggi dari kadar 25 mg/mL, akan tetapi aktivitas EMDS pada kadar 100 mg/mL justru lebih rendah dibanding kadar 50 mg/mL. Pada konsentrasi rendah senyawa fenolik berefek pada aktivitas enzim sedangkan pada konsentrasi tinggi menyebabkan denaturasi protein.⁷ Daun sirih mengandung senyawa fenolik, penurunan aktivitas antibakteri tersebut kemungkinan karena sifat *concentration dependent* dari senyawa antibakteri dalam EMDS, kemungkinan gangguan aktivitas enzim menghasilkan efek antibakteri lebih kuat dibanding denaturasi protein.

Ampisilin bekerja dengan cara menghambat pembentukan dinding sel bakteri. Kombinasi EMDS:Ampisilin tidak menunjukkan peningkatan aktivitas antibakteri yang bermakna, hal ini mungkin disebabkan EMDS berefek pada tempat target yang sama dengan ampisilin sehingga keberadaan EMDS tidak meningkatkan efek antibakteri secara optimal. Metode difusi sumuran justru menunjukkan penurunan diameter zona hambat dibanding pemberian EMDS tunggal kadar 50 dan 100 mg/mL. Metode checkerboard juga menunjukkan pola penurunan aktivitas antibakteri kombinasi tersebut dibanding EMDS tunggal. Nilai *Fractional Inhibitory Concentration Index* (FICI) kombinasi EMDS:ampisilin sebesar 2, atau dapat dinyatakan bahwa tidak terjadi efek sinergi pada kombinasi kedua bahan antibakteri tersebut, maka penelitian lanjutan tentang kombinasi bahan ini tidak direkomendasi. Beberapa bahan alam menunjukkan efek sinergi ketika dikombinasi dengan antibiotik,^{6,8,9} kombinasi bahan ini baik untuk diteliti lebih lanjut.

KESIMPULAN

Ampisilin pada kadar 40 µg/mL tidak menghambat pertumbuhan *S. aureus*. Ekstrak metanol daun sirih (*Piper betle* L.) pada kadar 25 mg/mL memiliki aktivitas antibakteri *S. aureus* yang lebih besar dari pada ampisilin 40 µg/mL. Nilai *Fractional Inhibitory Concentration Index* kombinasi ekstrak metanol daun sirih dengan ampisilin terhadap pertumbuhan *S. aureus* sebesar 2, atau berefek *indifferent*/tidak ada perbedaan. Pemakaian daun sirih sebagai antibakteri tidak direkomendasikan untuk dikombinasi dengan ampisilin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Sanata Dharma yang telah mendukung pendanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006; Vol 12 Suppl 1:3-8.
2. Chambers HF and DeLeo FR. Waves of Resistance: *Staphylococcus aureus* in the Antibiotic Era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):629-641.
3. Naik D and Teclu A. A study on antimicrobial susceptibility pattern in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in Eritrea. *Pan African Medical Journal*. 2009; 3(1):1-5.
4. Kawada-Matsuo M and Komatsuzawa H. Factors affecting susceptibility of *Staphylococcus aureus* to antibacterial agents, *Journal of Oral Biosciences*. 2012;54:86-91.
5. Departemen Kesehatan. *Formularium Ramuan Obat Tradisional Indonesia*. Jakarta Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2017; p.21-22.
6. Taukoorah U, Lall N, and Mahomoodally. *Piper betle* L. (betel quid) shows bacteriostatic, additive, and synergistic antimicrobial action when combined with conventional antibiotics. *South African Journal of Botany*. 2016; 105:133-140
7. Hayek SA, Gyawali R, Ibrahim SA, Antimicrobial Natural Products, in *Microbial pathogens and strategies combating them: Science, technology and education*, A. Mendez-Vilas Ed. Formatex. 2013; Pp:910-921.
8. Souto OSM, Falcão SVS, Siqueira Jr. JP, Costa MJ, Melo DMF. Modulation of drug resistance in *Staphylococcus aureus* by extract of mango (*Mangifera indica*) peel. *Rev Bras Farmacogn*. 2011; 21: 190-193.
9. Purushotham KG, Arun P, Jayarani JJ, Vasanthakumari R, Sankar L, Reddy BR Synergistic *in vitro* antibacterial activity of *Tectona grandis* leaves with tetracycline. *IntJ PharmTech Res*. 2010; 2: 519-523.

Pengaruh Pemberian Jeruk Nipis Dan Belimbing Wuluh Terhadap Kadar Timbal Pada Kerang Lokan

Asra, Ridho^{1*}, Rusdi¹, Astuti, Evita Puji¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang, Jl. Taman Siswa No. 9 Padang 25138, Indonesia

Corresponding author: Ridho Asra*, ridhoasra@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Timbal (Pb) adalah logam berat yang berbahaya dan biasanya mencemari air dan hewan air seperti lokan, yang merupakan akibat dari berbagai dampak alamiah ataupun dari aktivitas manusia. Jeruk nipis (*Citrus aurantiifolia*) dan belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) adalah buah yang mengandung asam sitrat yang dipercaya dapat mengikat logam, sehingga dapat menurunkan kadar logam berat pada makanan.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perendaman air perasan jeruk nipis dan Belimbing wuluh terhadap kadar timbal (Pb) dalam daging kerang lokan.

Metode: Desain penelitian eksperimental digunakan dalam penelitian ini. sampel berupa daging kerang lokan segar disiapkan dan diberi perlakuan dengan perendaman dalam air, air perasan jeruk nipis dan air perasan belimbing wuluh serta tanpa perlakuan selama 30 menit dan kemudian masing-masing sampel didestruksi dan dianalisis kadar timbalnya menggunakan Spektrofotometri Serapan Atom (SSA).

Hasil dan Pembahasan: Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan persamaan regresi dari larutan standar timbal (Pb) $y=0,03817x+0,00045$ dengan $r=0,9996$. Nilai Batas Deteksi (BD) yaitu 0,0396 mg/L dan Batas Kuantitasi (BK) yaitu 0,1132 mg/L. Diperoleh kadar timbal (Pb) pada sampel tanpa perlakuan sebesar 9,3645 mg/kg, kadar tersebut sekaligus menjelaskan bahwa tingginya kadar timbal (Pb) pada kerang yang hampir mencapai kadar maksimum timbal (Pb) yang diperbolehkan pada makanan menurut keputusan Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan No. 03725/B/SK/VII/1989 yaitu sebesar 10 mg/kg. Kemudian, Sampel dengan perlakuan perendaman air terjadi penurunan kadar menjadi 6,2997 mg/kg, sedangkan untuk sampel dengan perlakuan perendaman air perasan jeruk nipis dan perendaman air perasan belimbing wuluh mengalami penurunan kadar timbal, dimana kadar timbal (Pb) tidak terdeteksi lagi pada sampel. Hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata kadar dari kelompok tanpa perlakuan, perlakuan perendaman air, perlakuan perendaman air perasan jeruk nipis dan perlakuan perendaman air perasan belimbing wuluh.

Kesimpulan: Air perasan jeruk nipis dan air perasan belimbing wuluh dapat digunakan untuk menghilangkan cemaran timbal pada daging kerang lokan.

Kata Kunci: *Averrhoa bilimbi*; *Citrus aurantiifolia*; Lokan; Spektrometri Serapan Atom; Timbal.

PENDAHULUAN

Logam berat merupakan logam pencemar yang memiliki efek berbahaya karena sifatnya yang stabil dan tidak dapat diuraikan secara biologis. Unsur-unsur logam berat tersebar di permukaan bumi, seperti pada air, tanah serta udara. Logam berat masuk ke dalam tubuh manusia melalui rantai makanan dan juga melalui pernafasan⁶. Logam berat dianggap berbahaya bagi kesehatan bila terakumulasi secara berlebihan di dalam tubuh, beberapa diantaranya dapat bersifat karsinogen. Bahan pangan dengan kandungan logam berat yang tinggi dianggap tidak layak untuk dikonsumsi. Timbal (Pb) dapat merusak sistem saraf manusia dan menyebabkan kerusakan darah dan otak^{6,9}.

Jeruk nipis (*Citrus aurantiifolia*) merupakan salah satu jenis jeruk dan termasuk jenis tumbuhan perdu yang banyak memiliki dahan dan ranting. Pada umumnya, air buah jeruk nipis (*Citrus aurantiifolia*) digunakan sebagai penyedap masakan, minuman, sebagai penyegar, sebagai obat tradisional dan dapat menghilangkan bau amis pada makanan yang berasal dari laut seperti bau amis pada kerang⁵. Begitu juga dengan belimbing wuluh memiliki rasa asam dan mengandung asam sitrat sama halnya pada jeruk nipis¹. Asam sitrat inilah yang dipercaya dapat mengikat logam, sehingga kadar logam berat pada makanan dapat berkurang¹⁰. Asam sitrat merupakan salah satu sekuestran atau zat pengikat logam, merupakan bahan penstabil yang digunakan dalam berbagai pengolahan bahan makanan. Asam sitrat dapat mengikat logam dalam bentuk ikatan kompleks sehingga dapat mengalahkan sifat dan pengaruh buruk logam tersebut dalam bahan makanan. Selain itu asam sitrat juga dapat menstabilkan warna, rasa, dan tekstur¹⁰. Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian tentang penanggulangan bahaya logam berat timbal (Pb) yang masuk ke dalam tubuh dengan memanfaatkan bahan-bahan alami lainnya, seperti air perasan jeruk nipis dan belimbing wuluh yang juga kaya akan asam sitrat. Salah satu cara penanggulangan yang dapat dilakukan yaitu dengan mengurangi kadar logam berat timbal (Pb) yang terkandung dalam makanan yang dikonsumsi misalnya pada kerang loka.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan adalah jeruk nipis (*Citrus aurantiifolia*), belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*), timbal (II) nitrat ($Pb(NO_3)_2$) (Merck®), asam nitrat pekat (HNO_3 65 %) (Merck®), asam klorida, amonium hidroksida (NH_4OH) (Merck®), natrium hidroksida (NaOH) (Merck®), kalium iodida (KI) (Merck®), dan aqua demineralisata (Bratachem®).

Pengambilan Sampel

Sampel berupa daging kerang loka segar yang dibeli di Pasar Raya Kota Padang.

Pembuatan Larutan Standar Timbal (Pb)

Pembuatan larutan standar merujuk pada Farmakope Indonesia Edisi IV^{2,8}.

Preparasi Sampel

Kerang loka dicuci bersih dan kulitnya dibuang. Kemudian tiriskan selama 15 menit lalu diblender. Timbang daging kerang loka tersebut sebanyak 200 gram. Kemudian bagi menjadi 4 bagian sama rata, masing masing bagian sebanyak 50 gram. Bagian pertama (50 gram) dengan tanpa perlakuan (U), bagian kedua (50 gram) direndam dengan air (Ua),

bagian ketiga (50 gram) direndam dengan air perasan jeruk nipis (Ub) dan bagian keempat (50 gram) direndam dengan air perasan belimbing wuluh (Uc). Masing-masing perlakuan dilakukan selama 30 menit dengan pengadukan setiap 10 menit, yang bertujuan agar perendaman dalam larutan jeruk nipis dan belimbing wuluh lebih merata. Kemudian masing-masing perlakuan ditiriskan selama 15 menit. Kemudian sampel didestruksi dengan menggunakan metode destruksi kering menggunakan furnace (Ht40 AL®)⁷.

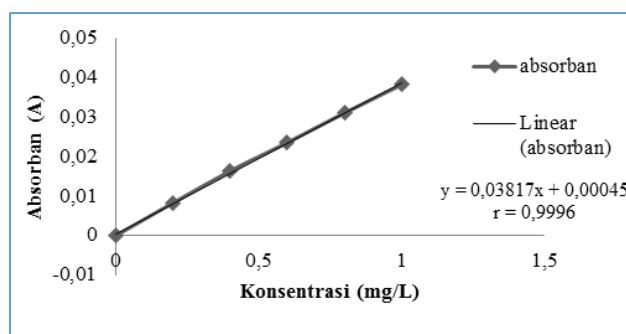
Pengukuran Serapan Larutan Standar dan Larutan Sampel

Larutan standar dan larutan sampel diukur serapan logamnya dengan Spektrofotometri Serapan Atom (SSA) (Varian AA 240®), lampu katoda berongga Pb (Varian AA 240®) pada panjang gelombang 217,0 nm.

HASIL

Kurva Kalibrasi Larutan Standar Timbal (Pb)

Kurva kalibrasi logam timbal (Pb) diperoleh dengan cara mengukur absorbansi dari larutan standar. Dari pengukuran kurva kalibrasi timbal (Pb) diperoleh persamaan regresi linier seperti pada gambar 1.



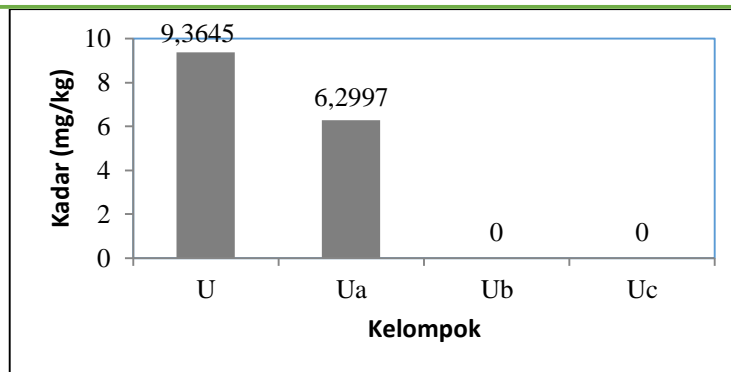
Gambar 1. Kurva Kalibrasi Larutan Standar Timbal (Pb)

Penetapan Kadar Timbal (Pb) Pada Sampel

Kadar logam timbal (Pb) pada sampel kerang lokan pada masing-masing perlakuan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Kadar logam timbal (Pb) pada sampel

Logam	Kelompok	Kadar mg/kg
Pb	U	9,3645
	U _A	6,2997
	U _B	-0,0919
	U _C	-0,7727



Gambar 2. Grafik hasil pengukuran kadar timbal (Pb) pada masing-masing sampel.

Hasil penetapan kadar timbal dapat dilihat pada tabel 1 dan gambar 2. Kadar timbal (Pb) yang didapatkan dari pengukuran sampel daging kerang lokan, menggunakan Spektrofotometri Serapan Atom (SSA) adalah, untuk sampel dengan tanpa perlakuan (U) sebesar 9,3645 mg/kg, untuk sampel dengan perlakuan perendaman air (U_A) terjadi penurunan kadar menjadi 6,2997 mg/kg, sedangkan kadar timbal tidak terdeteksi lagi pada sampel dengan perlakuan perendaman air perasan jeruk nipis (U_B) dan air perasan belimbing wuluh (U_C).

Persen kadar logam timbal (Pb) sebelum dan setelah diberikan perlakuan. Dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Persen Kadar Logam Timbal (Pb)

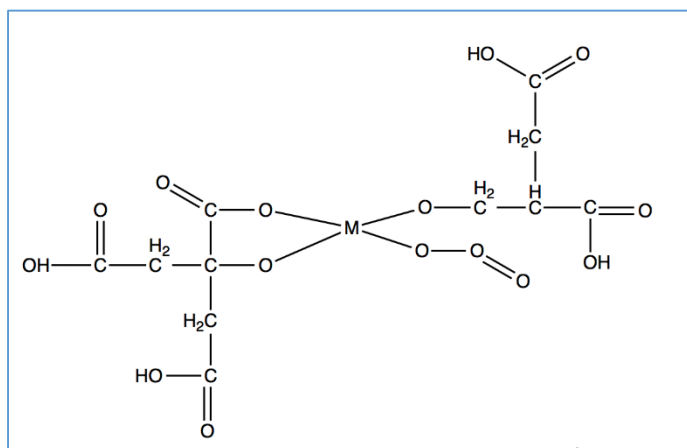
Logam	sampel	Kadar sebelum perendaman (mg/kg)	Kadar setelah perendaman (mg/kg)	% penurunan
Pb	U	9,3645	-	0 %
	U _A	9,3645	6,2997	32,73 %
	U _B	9,3645	0	100 %
	U _C	9,3645	0	100 %

Dari hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan hasil uji statistik dengan nilai Sig_{tabel} 0,000 < 0,05, dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan rata-rata kadar dari kelompok tanpa perlakuan, perlakuan perendaman air, perlakuan perendaman air perasan jeruk nipis dan perlakuan perendaman air perasan belimbing wuluh.

PEMBAHASAN

Jeruk nipis (*Citrus aurantiifolia*) dan belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) merupakan salah satu buah-buahan Indonesia yang kaya akan asam sitrat. Asam sitrat merupakan salah satu sekuestran atau zat pengikat logam dan merupakan bahan penstabil yang digunakan dalam berbagai pengolahan bahan makanan dengan membentuk ikatan kompleks dengan logam.

Proses ini dikenal dengan nama kelasi (*chelation*) yaitu reaksi kimia yang melibatkan ikatan dari logam/metal dengan cincin organik membentuk senyawa kompleks. Senyawa cincin organik ini seperti asam laktat, asam asetat, asam sitrat, dan asam askorbat. Semua senyawa ini dikelompokkan menjadi asam lemah yang memiliki kemampuan untuk mengikat atom logam seperti merkuri, kadmium, dan timbal. Asam sitrat adalah satu dari asam organik yang umum digunakan sebagai *chelating agent*. Gugus karboksil dan hidroksil dari asam sitrat dapat melepaskan sebuah proton dan mengikat ion logam untuk membentuk kompleks logam-asam sitrat yang stabil³. Bentuk struktur dari Kompleks logam-asam sitrat ini dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Kompleks Logam (M) dengan 2 molekul Asam Sitrat.

Dari hasil penelitian yang dilakukan, dimana sampel dengan tanpa perlakuan memiliki kadar timbal (Pb) sebesar 9,3645 mg/kg. Kadar tersebut sekaligus menjelaskan bahwa tingginya kadar logam timbal (Pb) pada kerang yang hampir mencapai kadar maksimum timbal (Pb) yang diperbolehkan pada makanan menurut keputusan Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan No. 03725/B/SK/VII/1989 yaitu sebesar 10 mg/kg. Setelah sampel direndam dengan air perasan jeruk nipis dan air perasan belimbing wuluh, kadar timbal tidak terdeteksi lagi pada sampel. Hal ini menunjukkan bahwa asam sitrat telah mengikat timbal (Pb) yang terdapat pada sampel.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa perendaman air perasan jeruk nipis dan air perasan belimbing wuluh dapat menurunkan kadar cemaran timbal (Pb) pada sampel daging kerang lokan. Kadar timbal (Pb) pada sampel daging kerang lokan sebelum diberikan perlakuan yaitu sebesar 9,3645 mg/kg. Perendaman sampel selama 30 menit dengan air, air perasan jeruk nipis dan air perasan belimbing wuluh dapat menurunkan kadar timbal pada sampel daging kerang lokan masing-masing sebesar 32,72 %, 100 % dan 100 %.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Kopertis wilayah X yang telah membantu dalam penyediaan fasilitas Spektrometri Serapan Atom.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bardan, S. N. *Tanaman Berkhasiat Obat*. Jakarta: Sunda Kelapa Pustaka;2007.
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia. (Edisi IV)*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia;1995.
3. Fennema O. *Food chemistry. 3rd ed*. New York : Marcel Dekker;1996.
4. Hajeb, P., Sloth, J., Shakibazadeh, Mahyudin, N.A. Toxic Elements in Food: Occurrence, Binding, and Reduction Approaches. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2014;13, 457-472.
5. Kris & Cahaya, T. *Kumpulan Obat Tradisional Nusantara*. Jakarta: Rama Edukasitama;2009.
6. Ridhowati, S. *Mengenal Pencemaran Ragam Logam*. Yogyakarta: Graha Ilmu;2013.
7. Saputri, M. R., Rachmadiarti, F., & Raharjo. Penurunan Logam Berat Timbal (Pb) Ikan Nila (*Oreochromis nilotica*) Kali Surabaya Menggunakan Filtrat Jeruk Siam (*Citrus nobilis*). *LenteraBio*. 2015; 4, (2), p.136-142.
8. Standar Nasional Indonesia. Cara Uji Kimia Bagian 5: Penentuan Kadar Logam Berat Timbal (Pb) dan Kadmium (Cd) pada Produk Perikanan. *SNI 2354.5:2011*; 2011.
9. West, K. *Materi Kimia: Logam dan Metaloid. (Volume 6)*. Penerjemah: Rudiyanto. Bandung: Pakar Raya; 2009.
10. Winarno, F. G. *Kimia Pangan dan Gizi*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama;1997.

Kadar Flavonoid Total, Daya Antioksidan dan Daya Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Rimpang Temu Tis (*Curcuma purpurascens*)

Sinaga, Ernawati^{1*}, Suprihatin², Rastuti, Made Rina³

¹Pusat Penelitian dan Pengembangan Tumbuhan Obat Universitas Nasional

²Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Nasional

³Fakultas Biologi Universitas Nasional

*Corresponding author: Ernawati Sinaga, ernawatisinaga@unas.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Temu tis (*Curcuma purpurascens*) adalah salah satu jenis tumbuhan suku Zingiberaceae yang tumbuh subur di Indonesia dan dikenal sebagai bahan obat tradisional, namun belum banyak diteliti. Salah satu gangguan kesehatan yang sangat menonjol dewasa ini adalah kerusakan hati. Kerusakan hati dapat dihambat dengan berbagai zat yang bersifat antioksidan yang mudah didapat dari bahan alam, antara lain dari tumbuh-tumbuhan.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan dengan tujuan memperoleh informasi ilmiah tentang potensi terapeutik rimpang temu tis, terutama daya antioksidan dan hepatoprotektif serta kandungan flavonoid total dari ekstrak etanol rimpang temu tis.

Metode: Kadar flavonoid total ditetapkan secara spektrofotometri menggunakan pereaksi aluminium klorida dengan pembanding kuersetin. Uji daya antioksidan dilakukan menggunakan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil), sedangkan uji daya hepatoprotektif dilakukan menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley. Tikus percobaan diberi ekstrak peroral selama 28 hari dengan 3 tingkat dosis. Intoksikasi hati dilakukan dengan pemberian parasetamol peroral dosis 3 g/kg BB pada hari ke-14. Daya hepatoprotektif ditentukan dengan mengukur aktivitas enzim glutamat oksaloasetat transaminase (GOT) dan glutamat piruvat transaminase (GPT) di dalam serum tikus percobaan.

Hasil penelitian: Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol rimpang temu tis mengandung flavonoid, saponin, quinon dan triterpenoid dengan kadar flavonoid total sebesar 4,77%. Ekstrak etanol rimpang temu tis memiliki daya antioksidan yang tergolong sedang dengan IC₅₀ sebesar 112,93 ppm serta memiliki daya hepatoprotektif yang ditunjukkan dengan kemampuannya menghambat peningkatan aktivitas GPT di dalam serum tikus percobaan yang diinduksi parasetamol dosis toksik, dan cenderung menghambat peningkatan aktivitas GOT di dalam serum walaupun secara statistik tidak bermakna.

Kesimpulan: Ekstrak etanol rimpang temu tis memiliki daya antioksidan dan hepatoprotektif tergolong sedang serta kandungan senyawa-senyawa flavonoid yang cukup tinggi, sehingga dapat dinyatakan sebagai bahan alam yang memiliki potensi terapeutik untuk diteliti dan dikembangkan lebih lanjut. Untuk memperoleh hasil yang lebih baik disarankan untuk melakukan penelitian lanjutan menggunakan larutan pengestrak yang berbeda.

Kata Kunci: *Curcuma purpurascens*, temu tis, antioksidan, hepatoprotektif, flavonoid.

PENDAHULUAN

Temu tis (*Curcuma purpurascens*) adalah salah satu jenis tumbuhan suku Zingiberaceae yang dikenal dan digunakan sebagai bahan obat tradisional di Indonesia, walaupun tidak sepopuler kunyit (*Curcuma domestica*) dan jahe (*Zingiber officinalis*). Masyarakat di beberapa daerah, antara lain di Jawa dan Bali menggunakan rimpang temu tis untuk mengobati berbagai gangguan kesehatan, antara lain mengobati bisul, sakit perut, gatal-gatal pada kulit, dan sebagai obat luar untuk membantu menurunkan demam¹⁻³.

Penelitian untuk membuktikan aktivitas biologis temu tis masih sangat sedikit. Beberapa diantaranya dilakukan oleh Rouhollahi *et al.*⁴⁻⁶ yang mengungkapkan aktivitas ekstrak heksana rimpang temu tis sebagai gastroprotektif, antikanker dan penyembuh luka. Di samping itu juga telah dibuktikan bahwa ekstrak diklorometan rimpang temu tis memiliki efek antiproliferatif pada sel karsinoma manusia dan berpotensi sebagai kemopreventif⁷. Mengingat banyak kerabat dekat temu tis, yaitu berbagai tumbuhan suku Zingiberaceae, memiliki potensi terapeutik yang kuat dan luas⁸⁻¹⁰, maka perlu dilakukan penelitian yang luas dan mendalam untuk mengungkapkan potensi terapeutik dari temu tis.

Salah satu aktivitas biologis ekstrak rimpang tumbuhan suku Zingiberaceae adalah sebagai antioksidan dan hepatoprotektif. Oleh sebab itu, dalam penelitian ini dilakukan pengujian untuk mengungkapkan aktivitas antioksidan dan hepatoprotektif dari ekstrak rimpang temu tis. Karena umumnya senyawa yang bersifat antioksidan dalam tumbuhan adalah flavonoid yang *nota bene* bersifat polar, maka dalam penelitian ini digunakan ekstrak etanol dari rimpang temu tis, dengan harapan ekstrak etanol tersebut mengandung flavonoid dalam jumlah yang cukup besar, sehingga dapat menunjukkan aktivitas oksidan dan antidiabetik yang kuat pula. Hal ini juga didasarkan pada hasil penelitian kami sebelumnya yang mengungkapkan bahwa ekstrak metanol rimpang temu tis mengandung flavonoid total sebesar 14,27% dan aktivitas antioksidan yang tergolong sangat kuat dengan IC₅₀ sebesar 36,30 ppm¹¹.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Rimpang temu tis (Curcuma purpurascens Bl.)

Rimpang temu tis yang digunakan dalam penelitian ini berusia sekitar 11 bulan diperoleh dari Taman Sains dan Teknologi Pertanian (TSTP) Badan Litbang Pertanian, Cimanggung-Bogor.

Hewan percobaan

Dalam penelitian ini digunakan 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Sprague Dawley yang berasal dari Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan IPB, Dramaga Bogor, dengan kriteria inklusi yakni berjenis kelamin jantan, berumur 8-12 minggu dengan berat badan 175-200 g, kondisi sehat (aktif dan tidak cacat).

Metode

Pembuatan ekstrak

Rimpang temu tis dibersihkan dengan air mengalir, diiris tipis dengan ketebalan sekitar 0,5 cm lalu dicuci kembali hingga benar-benar bersih. Kemudian rimpang temu tis dikeringkan di panas matahari dan dihindarkan dari sinar matahari langsung. Setelah kering, potongan rimpang digiling hingga menjadi serbuk halus dan diayak dengan ayakan berukuran 18. Serbuk rimpang direndam dalam etanol 96% dengan perbandingan 1:3, didiamkan selama 24 jam, lalu disaring dengan kertas Whatman No. 1. Perendaman residu diulang hingga 3 kali. Filtrat dikumpulkan dan dievaporasi dengan *vacuum rotary evaporator* hingga didapatkan ekstrak kental.

Penetapan kadar flavonoid total

Kadar flavonoid total ditetapkan dengan metode aluminium klorida sebagaimana yang dilakukan oleh para peneliti lain^{11,12} dengan beberapa modifikasi dan menggunakan kuersetin sebagai standar. Secara garis besar, ekstrak kental ditimbang seksama lalu dilarutkan dalam etanol. 100 μ L larutan ekstrak diambil lalu ditambahkan metanol hingga 1 mL. Kemudian ditambahkan 0,3 mL larutan aluminium klorida 10% dan 0,3 mL larutan kalium asetat dan dicukupkan dengan air suling hingga 10 mL. Didiamkan selama 30 menit di tempat gelap dan suhu kamar, lalu absorbansinya diukur pada panjang gelombang 431 nm. Pengukuran dilakukan dengan 3 kali ulangan dan kadar flavonoid total dibandingkan dengan kuersetin.

Penentuan aktivitas antioksidan

Aktivitas antioksidan ditentukan menggunakan metode DPPH sebagaimana yang dilakukan para peneliti lain^{11,12} menggunakan vitamin C sebagai pembanding. Secara ringkas, ekstrak etanol rimpang temu tis dan larutan vitamin C masing-masing dibuat dalam seri konsentrasi. Sebanyak 2,0 mL larutan sampel ditambahkan 2,0 mL larutan DPPH 0,1 mM, kemudian divortex, lalu didiamkan di tempat gelap selama 30 menit. Absorbansi larutan dibaca menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 516 nm. Kemampuan antioksidan diukur sebagai penurunan absorbansi larutan DPPH akibat adanya penambahan sampel, persen inhibisi (% inhibisi) dan nilai IC₅₀ dihitung dengan cara yang lazim.

Uji daya hepatoprotektif

Uji daya hepatoprotektif dilakukan menggunakan hewan coba tikus putih galur *Sprague Dawley* sebanyak 24 ekor yang dibagi dalam 6 kelompok. Kelompok 1 adalah kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan apapun (K), kelompok 2 adalah kelompok tikus yang diintoksikasi dengan parasetamol dosis tunggal 3 g/kg BB pada hari ke-14 (KP), kelompok 3 adalah kelompok tikus yang diberi CMC (kontrol pelarut, KCMC), sedangkan kelompok 4, 5 dan 6 (KE1, KE2, dan KE3) adalah kelompok tikus yang diintoksikasi dengan parasetamol sebagaimana kelompok 2 dan diberi perlakuan ekstrak etanol rimpang temu tis selama 28 hari (dari hari 1 sampai dengan 28), sekali sehari dengan dosis berturut-turut 0,4; 0,8 dan 1,2 gram/kg BB.

Setelah diberi perlakuan selama 28 hari, semua hewan uji (kelompok 1-6) dibius dengan kloroform dalam wadah tertutup lalu diambil darahnya langsung melalui jantung dengan menggunakan spuit 3 mL. Darah yang diperoleh disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 4000 rpm untuk mendapatkan serumnya. Serum yang diperoleh digunakan untuk

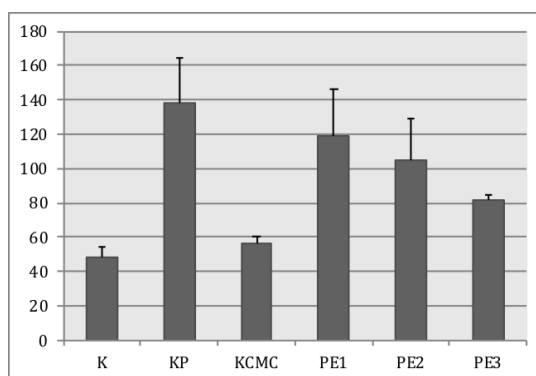
menentukan aktivitas enzim *Glutamat Oksaloasetat Transaminase* (GOT) dan *Glutamat Piruvat Transaminase* (GPT) dengan alat merek Cobas metode kinetik IFCC.

HASIL

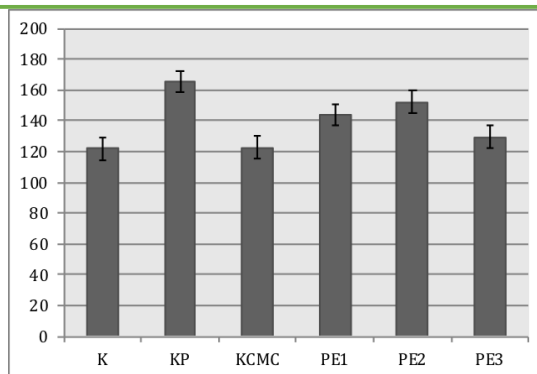
Dari penelitian yang dilakukan diperoleh kadar flavonoid total dalam ekstrak etanol rimpang temu tis sebesar 4,77% dan aktivitas antioksidannya tergolong sedang dengan IC_{50} sebesar 112,93 ppm. Hasil pengujian pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang temu tis kepada tikus yang diintoksikasi dengan parasetamol terhadap aktivitas sGOT dan sGPT menunjukkan data sebagaimana yang disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang temu tis terhadap aktivitas sGOT dan sGPT tikus yang diinduksi hepatotoksik dengan parasetamol

Kelompok uji	Aktivitas sGOT (mg/dL)	Aktivitas sGPT (mg/dL)
	Rata-rata \pm SD	Rata-rata \pm SD
K	122 \pm 18,56	48 \pm 6,60
KP	165,5 \pm 28,96	137,75 \pm 26,44
KCMC	122,75 \pm 38,78	56,5 \pm 3,77
KE1	143,75 \pm 12,09	118,75 \pm 26,96
KE2	152,25 \pm 28,12	105,25 \pm 23,43
KE3	129,5 \pm 33,09	81,25 \pm 3,49



Gambar 1. Pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang temu tis (*C. purpurascens* Bl.) terhadap aktivitas sGPT tikus putih yang diinduksi hepatotoksik dengan parasetamol



Gambar 2. Pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang temu tis (*C. purpurascens* Bl.) terhadap aktivitas sGOT tikus putih yang diinduksi hepatotoksik dengan parasetamol

PEMBAHASAN

Dari hasil pengukuran diperoleh kadar flavonoid total ekstrak etanol rimpang temu temu tis sebesar 4,77% dihitung sebagai quersetin. Nilai ini sebenarnya jauh lebih kecil dari harapan, sebab pada penelitian sebelumnya diketahui ekstrak metanol rimpang temu tis yang diukur dengan cara yang sama mengandung flavonoid total sebesar 14,27%¹¹. Demikian pula aktivitas antioksidan ekstrak etanol rimpang temu temu tis yang digunakan dalam penelitian ini ditemukan termasuk dalam katagori sedang dengan IC_{50} sebesar 112,93 ppm. Nilai IC_{50} ini jauh lebih besar dibandingkan dengan nilai IC_{50} ekstrak metanol rimpang temu tis yang pernah kami laporkan sebelumnya, yaitu sebesar 36,30 ppm¹¹, yang menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan ekstrak etanol rimpang temu tis dalam penelitian ini lebih lemah dibandingkan dengan aktivitas antioksidan ekstrak metanol yang pernah dilaporkan sebelumnya. Banyak faktor yang mungkin menjadi penyebab jauh lebih rendahnya kadar flavonoid dan aktivitas antioksidan ekstrak rimpang temu tis yang diperoleh dalam penelitian ini, antara lain faktor pelarut pengekstrak yang digunakan, umur rimpang, dan yang tidak kalah pentingnya adalah kondisi penanaman. Suryani *et al.*¹³ yang menguji aktivitas antioksidan ekstrak daun matoa yang diperoleh dengan 5 pelarut yang berbeda yaitu metanol 95%, etanol 96%, air, aseton 90% dan isopropanol 96%, menyimpulkan bahwa jenis pelarut pengekstrak sangat berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan dan flavonoid total ekstrak yang diperoleh. Dalam penelitiannya Suryani *et al.*¹³ mengungkapkan bahwa pelarut terbaik untuk menghasilkan ekstrak daun matoa dengan kandungan flavonoid total dan aktivitas antioksidan tertinggi adalah metanol dan aseton. Demikian pula dalam penelitian ini ditemukan bahwa ekstrak etanol rimpang temu tis mengandung senyawa flavonoid total dan daya antioksidan yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan ekstrak metanolnya. Oleh sebab itu pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan perbandingan faktor faktor ini agar diperoleh informasi yang lebih rinci tentang pelarut pengekstrak terbaik untuk rimpang temu tis, agar dapat diperoleh ekstrak yang berdaya terapi tertinggi.

Walaupun daya antioksidannya hanya tergolong sedang, namun pemberian ekstrak etanol rimpang temu tis ternyata dapat melindungi hepar dari pengaruh hepatotoksin, dalam hal ini parasetamol yang diberikan dalam dosis tinggi, yaitu 3 g/kg BB, namun daya hepatoprotektifnya tidak begitu kuat. Dari data yang disajikan dalam Tabel 1 serta Gambar 1 dan 2 tampak bahwa pemberian ekstrak etanol rimpang temu tis dapat mencegah kenaikan

aktivitas sGPT secara signifikan, apalagi jika diberikan dalam dosis yang cukup tinggi, namun pengaruhnya terhadap kadar sGOT tidak nyata.

Dari Gambar 1 dan 2 tampak bahwa pemberian parasetamol dosis tunggal 3 g/kg BB pada hari ke 14 telah mampu merusak hepar hewan coba yang digunakan, ditandai dengan meningkatnya aktivitas baik sGOT maupun sGPT secara signifikan. Pemberian ekstrak etanol rimpang temu tis ternyata dapat mengurangi efek hepatotoksik tersebut, terutama yang diberikan dalam dosis cukup besar yaitu 1,2 g/kg BB. Aktivitas sGPT hewan coba yang diberikan ekstrak etanol rimpang temu tis dosis 1,2 g/kg BB secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan aktivitas sGPT hewan coba yang tidak diberi ekstrak. Hal ini juga tampak pada aktivitas sGOT hewan coba yang diberi ekstrak ternyata juga lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak. Namun demikian pada sGOT perbedaan ini tidak signifikan.

sGOT dan sGPT adalah enzim enzim hepar yang umum digunakan untuk mengukur fungsi hati. sGPT ditemukan terutama di hati, dengan jumlah klinis yang dapat diabaikan juga ditemukan di ginjal, jantung, dan otot rangka, sedangkan sGOT ditemukan di hati, jantung (otot jantung), otot rangka, ginjal, otak, dan merah sel-sel darah. Oleh karena itu, sGPT adalah indikator yang lebih spesifik pada kerusakan hati dibandingkan sGOT¹⁴. Mungkin ini yang menjadi sebab mengapa pada penelitian ini pengaruh pemberian ekstrak (yang dimaksudkan untuk melindungi hati), pada aktivitas sGPT lebih signifikan dibandingkan dengan pada sGOT.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol rimpang temu tis memiliki daya antioksidan dan hepatoprotektif walaupun tidak begitu kuat, serta kandungan senyawa-senyawa flavonoid yang cukup tinggi, sehingga dapat dinyatakan sebagai salah satu bahan alam yang memiliki potensi terapeutik untuk diteliti dan dikembangkan lebih lanjut. Namun demikian, untuk memperoleh hasil yang lebih baik disarankan untuk melakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan larutan pengekstrak yang berbeda, dan juga fraksi ekstrak yang sudah difraksinasi menggunakan berbagai pelarut yang berbeda polaritasnya.

UCAPAN TERIMA KASIH


Para penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Nasional yang telah memberikan dana dan fasilitas penelitian sehingga penelitian dapat berjalan dengan baik. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada para mahasiswa yang telah membantu pelaksanaan penelitian, yaitu Made Rina Rastuti, I Dewa Ayu Sintya Candra Yuni, Anak Agung Inten Pradnya Suamami, dan Carles Tambunan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Koller E. *Javanese Medical Plants Used in Rural Communities*. Vienna: Theses University of Vienna; 2009.
2. Sudirga SK. *Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional di Desa Trunyan Kecamatan Kintamani Kabupaten Bangli*. Denpasar: Skripsi Universitas Udayana. 2012.

3. Oktavia GAE, Darma IDP, dan Sujarwo, W. Studi etnobotani tumbuhan obat di kawasan sekitar danau Buyan-Tamblingan, Bali. *Buletin Kebun Raya*. 2017;20(1).
4. Rouhollahi E, Moghadamtousi SZ, Hamdi OA, Fadaeinasab M, Hajrezaie M, Awang K, et al. Evaluation of acute toxicity and gastroprotective activity of *Curcuma purpurascens* Bl. rhizome against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014;14:1-10.
5. Rouhollahi E, Moghadamtousi ZS, Al-henhena N, Kunasegaran T, Hasanpourghadi M, Looi CY, et al. The chemopreventive potential of *Curcuma purpurascens* rhizome in reducing azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rats. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:3911-3922.
6. Rouhollahi E, Moghadamtousi SZ, Hajiaghaalipour F, Zahedifard M, Tayeby F, Awang K, et al. *Curcuma purpurascens* Bl. rhizome accelerates rat excisional wound healing. Involvement of Hsp70/Bax proteins, antioxidant defense, and angiogenesis activity. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:5805-5813.
7. Hong SL, Lee GS, Rahman SNSA, Hamdi OAA, Awang K, Nugroho NA, et al. Essential oil content of the rhizome of *Curcuma purpurascens* Bl. (temu tis) and its antiproliferative effect on selected human carcinoma cell lines. *The Scientific World Journal*. 2014;Article ID 397430, 7 pages.
8. Sinaga E, Suprihatin, Wiryanti I. Anticancer activity of bangle hantu (*Zingiber ottensii*) rhizomes on breast cancer cell lines MCF-7. In: Proceeding of 4th. International Conference of Green Technology: The Equilibrium Technology and Nature for Civilized Living; 2013 November 9-11; Malang, Indonesia.
9. Sinaga E, Suprihatin, Wiryanti I. Perbandingan daya sitotoksik ekstrak rimpang 3 jenis tumbuhan suku Zingiberaceae terhadap sel-sel MCF-7. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2011;5(3):109-165.
10. Sinaga E, Noverita, Fitria D. Daya antibakteri jamur endofit yang diisolasi dari daun dan rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* Sw.). *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2009;4(4):161-170.
11. Jalip IS, Suprihatin, Wiryanti I, and Sinaga E. Antioxidant activity and total flavonoids content of Curcumarhizome extracts. In: Proceeding of 4th. International Conference of Green Technology: The Equilibrium Technology and Nature for Civilized Living; 2013 November 9-11; Malang, Indonesia.
12. Suprihatin, Wiryanti I, Jalip IS, Sulaiman, dan Sinaga E. Antioxidant and anticancer activity of *Zingiber ottensii* Rhizomes. In: Proceeding of International Conference on Herbal and Traditional Medicine; 2015 January 28-30; Khon Kaen, Thailand.
13. Suryani NC, Permana DGM, Jambé AAGNA. Pengaruh jenis pelarut terhadap kandungan total flavonoid dan aktivitas antioksidan ekstrak daun matoa (*Pometia pinnata*). *Jurnal ITEPA*. 2016;5(1):1-10.
14. Rosida A. Pemeriksaan laboratorium penyakit hati. *Berkala Kedokteran*. 2016;12(1):123-131.

Ethical clearance

**UNIVERSITAS INDONESIA**
FAKULTAS KEDOKTERAN

Gedung Fakultas Kedokteran UI
Jl. Salemba Raya No.6, Jakarta 10430
PO.Box 1358
T. 62.21.3912477, 31930371, 31930373,
3922977, 3927360, 3153236,
F 62 21 3912477, 31930372, 3157288.
E. humas@fk.ui.ac.id, office@fk.ui.ac.id
fk.ui.ac.id

Nomor : 071 /UN2.F1/ETIK/2017

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:



The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

“Efek Hepatoprotektif Ekstrak Rimpang Temu Tis (*Curcuma purpurascens*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Terinduksi Parasetamol”.
No. protokol: 17-10-1056

Peneliti Utama : **Made Rina Rastuti**
Principal Investigator

Nama Institusi : **Fakultas Biologi Universitas Nasional**
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.
and approves the above mentioned protocol.

 27 NOV 2017
Ketua
Chairman

Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK

* *Ethical approval* berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan.
** Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.
2. Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical approval* harus diperpanjang.
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan.
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*).
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum protokol penelitian mendapat lolos kaji etik dan sebelum memperoleh *informed consent* dari subyek penelitian.
5. Menyampaikan laporan akhir, bila penelitian sudah selesai.
6. Cantumkan nomor protokol ID pada setiap komunikasi dengan KEPK FKUI-RSCM.

Semua prosedur persetujuan dilakukan sesuai dengan standar ICH-GCP.
All procedure of Ethical Approval are performed in accordance with ICH-GCP standard procedure.

Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dari Kombinasi Daun Majapahit (*Crescentia cujete* L.) dan Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dengan Metode DPPH

Nina Salamah, Hervy Marliantika

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

Jl. Prof. Dr. Soepomo, Janturan, Yogyakarta 55164, Telp (0274) 381523, 379418

*Email korespondensi: Ninasalamah1996@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Penggunaan obat herbal di Indonesia saat ini tengah berkembang pesat seiring dengan meningkatnya pengetahuan masyarakat mengenai manfaat bahan-bahan alam bagi kesehatan. Salah satu penelitian yang banyak dilakukan adalah mengenai antioksidan. *Crescentia cujete* L. dan *Hibiscus sabdariffa* dari beberapa penelitian menunjukkan memiliki aktivitas antikosidan yang baik.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan memperoleh aktivitas antioksidan yang lebih baik dengan melakukan penelitian terhadap kandungan antioksidan dari kombinasi kedua tanaman tersebut.

Metode: Metode yang digunakan untuk pengujian aktivitas antioksidan kombinasi ekstrak adalah metode DPPH dengan kontrol positif quersetin. Prinsipnya adalah reaksi penangkapan radikal bebas oleh DPPH dari senyawa antioksidan. Analisis data dilakukan berdasarkan data absorban yang diperoleh, dihitung % peredaman radikal bebas yang selanjutnya dicari parameter ES_{50} .

Hasil : Hasil pengujian aktivitas antioksidan dengan metode DPPH diperoleh nilai ES_{50} untuk quersetin adalah sebesar $2,96 \pm 0,081 \mu\text{g/mL}$, Majapahit tunggal $173,60 \pm 0,514 \mu\text{g/mL}$, Rosella tunggal $129,08 \pm 1,705 \mu\text{g/mL}$, kombinasi Majapahit dan Rosella (1:1) sebesar $201,95 \pm 8,211 \mu\text{g/mL}$, kombinasi Majapahit dan Rosella (1:2) sebesar $97,84 \pm 1,182 \mu\text{g/mL}$, dan untuk kombinasi Majapahit dan Rosella (2:1) sebesar $134,26 \pm 2,827 \mu\text{g/mL}$.

Kesimpulan : Uji aktivitas antioksidan ekstrak daun majapahit dan rosella dalam bentuk kombinasi 1:2 aktivitas antioksidannya yang paling baik bila dibandingkan dengan formula yang lainnya. Kombinasi 1:2 menghasilkan nilai ES_{50} $97,84 \pm 1,182 \mu\text{g/mL}$ yang menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat.

Kata Kunci: Antioksidan, *Crescentia cujete* L., *Hibiscus sabdariffa*, DPPH, ES_{50}

PENDAHULUAN

Tanaman *Crescentia cujete L.* mengandung senyawa aktif antara lain: flavonoid-quersetin, apigenin, (Marc, 2008) tannin, saponin, anthraquinon, kardenolida (Ejelonu dkk, 2011). Flavonoid-quercetin yang ditemukan pada tanaman *Crescentia cujete L.* memiliki aktifitas sebagai antioksidan yang melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas yang berkontribusi terhadap kerusakan sel dan berbagai masalah yang berhubungan dengan kesehatan (Ejelonu dkk, 2011). Bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) senyawa yang paling berperan dalam pengobatan adalah senyawa fenolik. Senyawa fenolik dapat mencegah berbagai jenis penyakit, seperti kanker dan jantung koroner. Senyawa ini pun berperan sebagai faktor pelindung terhadap bahaya oksidasi pada tubuh manusia (Widia, 2007).

Penelitian Das dkk, (2014) dan Formagio dkk, (2015) sebelumnya telah menunjukkan bahwa *Crescentia cujete L.* dan *Hibiscus sabdariffa* memiliki aktivitas antioksidan yang baik. Pada penelitian Das dkk, (2014) menunjukkan hasil bahwa *Crescentia cujete L.* yang dimaserasi dengan pelarut etanol memiliki aktivitas antioksidan yang baik dengan nilai EC_{50} 80,21 $\mu\text{g/mL}$. Pada penelitian Formagio dkk, (2015) diperoleh hasil bahwa kelopak dari *Hibiscus sabdariffa* yang diekstraksi dengan pelarut metanol diketahui menunjukkan aktivitas antioksidan yang baik dengan nilai EC_{50} 37,15 $\mu\text{g/mL}$.

Crescentia cujete L. dan *Hibiscus sabdariffa* dari penelitian Das dkk, (2014) dan Formagio dkk, (2015) menunjukkan bahwa kedua tanaman memiliki aktivitas antioksidan yang baik yang dapat dimanfaatkan dalam pengobatan oleh masyarakat. Berdasarkan hasil penelitian tersebut peneliti ingin memperoleh aktivitas antioksidan yang lebih baik dengan melakukan penelitian terhadap kandungan antioksidan dari kombinasi kedua tanaman tersebut. Dengan aktivitas antioksidan yang lebih baik dari kombinasi tanaman *Crescentia cujete L.* dan *Hibiscus sabdariffa* dibanding dengan aktivitas antioksidan tanaman tunggalnya, pengobatan penyakit dengan pemanfaatan aktivitas antioksidan dari kombinasi tanaman tersebut akan lebih efektif dan efek yang ditimbulkan jauh lebih baik.

METODE PENELITIAN

Bahan penelitian yang digunakan adalah daun Majapahit (*Crescentia cujete*), kelopak bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa*), etanol 70%, etanol p.a, Difenilpicril Hidrazil Hidrat (DPPH), quersetin, butanol, asam asetat, aquadest. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian spektrofotometer UV-Vis.

Uji kualitatif antioksidan dilakukan dengan cara uji tabung dan kromatografi lapis tipis (KLT). Uji tabung dilakukan dengan menggunakan FeCl_3 dengan hasil positif flavonoid warna hijau kehitaman. Uji KLT digunakan fase diam silika gel F₂₅₄ dengan fase gerak butanol : asam asetat : aquadest (BAW) dengan perbandingan 4:1:5 (v/v). Bagian yang digunakan adalah fase atas yang telah dimalamkan selama 8 jam. Kemudian semprot dengan larutan DPPH. Hitung nilai R_f dari sampel percobaan.

Uji kuantitatif antioksidan dilakukan dengan menggunakan metode kuantitatif penangkapan radikal DPPH. Prinsip metode pengukuran aktivitas antioksidan secara kuantitatif ini adalah pengukuran penangkapan radikal DPPH oleh suatu senyawa yang mempunyai aktivitas antioksidan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Hasil spektra UV-Vis pada pengujian menunjukkan bahwa nilai panjang gelombang berada pada 515,5 nm (Gandjar dan Rohman, 2009).

Parameter yang dipakai untuk menunjukkan aktivitas antioksidan adalah harga *Effective Concentration* (EC_{50}) yaitu konsentrasi suatu zat antioksidan yang dapat menyebabkan 50% DPPH kehilangan karakter radikal atau konsentrasi suatu zat antioksidan yang memberikan persen peredaman sebesar 50%. Larutan DPPH dibuat dengan konsentrasi 0,1 mM. Larutan stok sampel majapahit dan rosella, sebanyak 25 mg ekstrak dimasukkan ke dalam labu takar 25 mL kemudian di tambahkan etanol pro analisis hingga tanda batas. Dari larutan stok dibuat larutan sampel dengan berbagai konsentrasi dalam $\mu\text{g/mL}$. Pada penelitian ini dibuat kombinasi dalam 3 konsentrasi berbeda: Kelompok I (1:1), Kelompok II (2:1), dan Kelompok III (1:2) (Cijo, V. dkk, 2015). Analisis Data untuk persen penangkapan radikal bebas ekstrak etanol dihitung dengan rumus sebagaiberikut:

$$\% \text{ Penangkapan radikal bebas} = \frac{Sk - Ssp}{Sk} \times 100\%$$

Dimana,

Sk = Serapan Kontrol



Ssp = Serapan Sampel (Salamah dkk., 2015)





Data-data yang diperoleh dibuat persamaan regresi linier $y = bx + a$ berdasarkan konsentrasi dan absorbansi dari larutan standar. Dari persamaan regresi linier dihitung konsentrasi efektif penangkapan radikal 50% (EC_{50}) untuk masing-masing sampel yaitu konsentrasi yang mampu menangkap 50% radikal bebas DPPH. Suatu senyawa dikatakan sebagai antioksidan sangat kuat apabila nilai EC_{50} kurang dari 50 $\mu\text{g/mL}$, kuat apabila nilai EC_{50} 50-100 $\mu\text{g/mL}$, sedang apabila nilai EC_{50} berkisar antara 100-150 $\mu\text{g/mL}$, dan lemah apabila nilai EC_{50} berkisar antara 150-200 $\mu\text{g/mL}$. Nilai EC_{50} 200-1.000 $\mu\text{g/mL}$ dinyatakan kurang aktif namun masih berpotensi sebagai antioksidan (Molyneux, 2004).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis aktivitas antioksidan sampel dilakukan secara kualitatif dan kuantitatif. Secara kualitatif pengujian dilakukan dengan melakukan uji tabung dan Kromatografi Lapis Tipis. Untuk uji tabung sampel, masing-masing sampel Majapahit, Rosella dan Quersetin yang telah dilarutkan dalam pelarut etanol p.a dimasukkan dalam tabung reaksi masing-masing, kemudian ditambahkan pereaksi FeCl_3 sebanyak 1 tetes dan jika positif larutan sampel berubah menjadi hijau kehitaman. Hasil uji tabung dapat di lihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Tabung

Sampel	Sebelum ditambah FeCl_3	Sesudah ditambah FeCl_3	Keterangan
Quersetin			Positif

Majapahit			Positif
Rosella			Positif

Uji kualitatif berikutnya adalah uji Kromatografi Lapis Tipis dapat dilihat pada gambar 1, menggunakan fase gerak yaitu Butanol : Asam Asetat : Air (BAW) dengan perbandingan pelarut 4 : 1 : 5 (v/v). Fase diam yang digunakan adalah silika gel F₂₅₄. Plat silika gel F₂₅₄ yang telah dielusikemudian dilihat dibawah sinar uv 254 dan 366 nm untuk melihat panjang jarak pergerakan totalan sampel dari posisi awalnya sebelum dimasukkan didalam chamber. Nilai Rf dari ketiga totalan sampel masing – masing sebagai berikut, Quersetin 0,63 cm, Majapahit 0,63 cm, serta Rosella 0,64 cm.

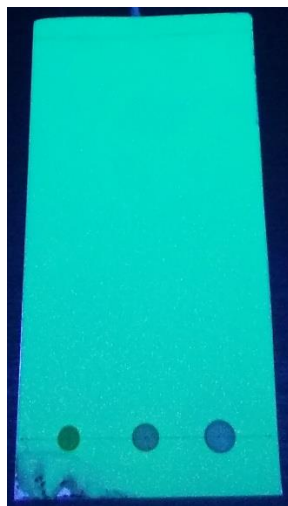


1

2

3

(A)

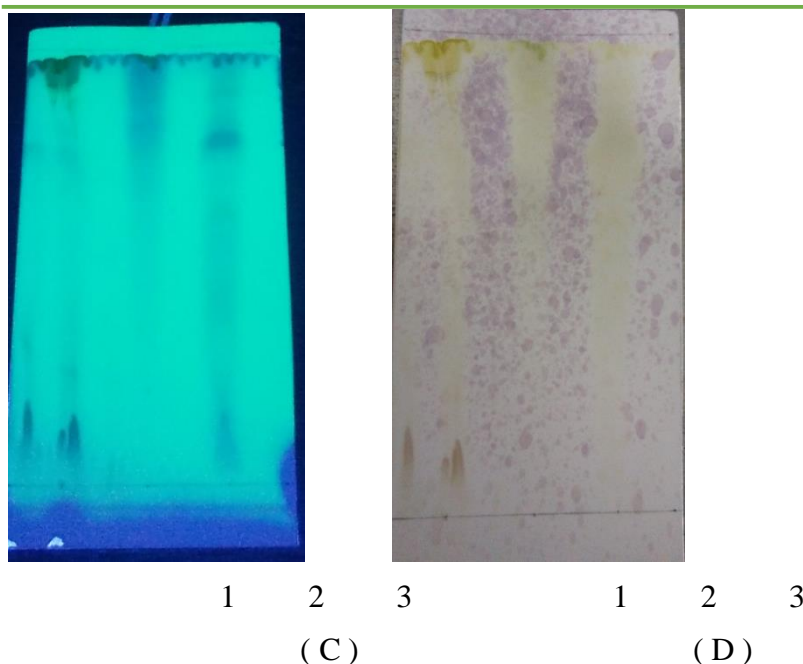


1

2

3

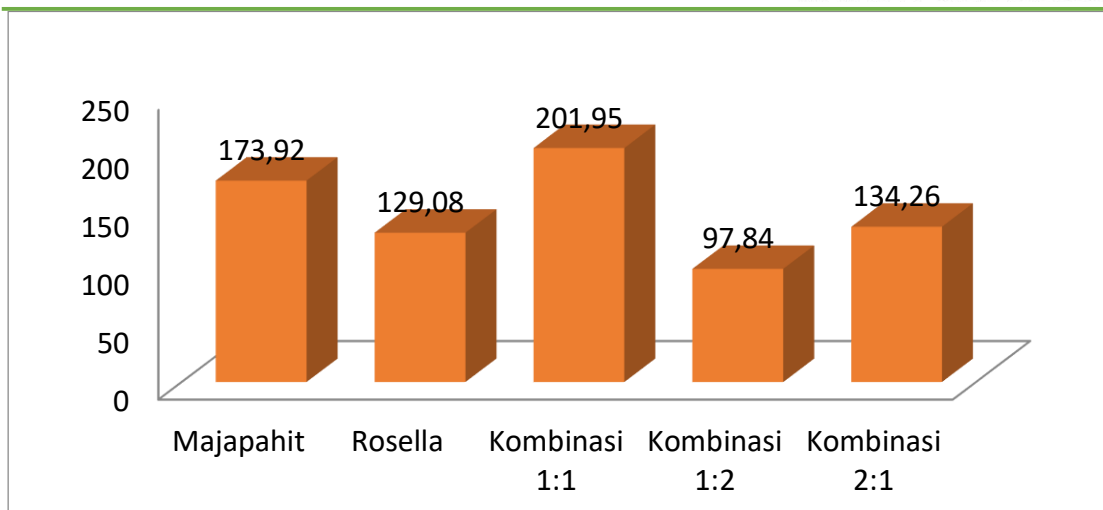
(B)



Gambar 1. Hasil Uji Kualitatif Ekstrak dengan KLT Menggunakan Fase Diam Plat Silika Gel F₂₅₄ dan Fase Gerak BAW. Ket : A). Plat sebelum dielusi B). Plat sebelum dielusi dibawah sinar uv 254 nm C). Plat setelah dielusi dibawah sinar uv 254 nm D). Plat setelah disemprot dengan DPPH 1). Quersetin 2). Ekstrak Daun Majapahit 3). Ekstrak Bunga Rosella

Nilai R_f yang diperoleh diketahui bahwa tanaman Majapahit dan Rosella mengandung senyawa quersetin terlihat dari nilai R_f yang diperoleh sama dengan nilai R_f untuk senyawa quersetin. Plat KLT yang dilihat dibawah sinar uv 254 nm berfluorosensi berwarna biru gelap sedangkan ketika dilihat dibawah sinar uv 366 nm plat KLT tampak gelap keseluruhan tidak terjadi fluorosensi. Penyemprotan plat KLT dengan DPPH menghasilkan warna kuning pada totolan hasil KLT. Meski hasil KLT totolan sampel masih tampak mengekor namun dengan adanya perubahan warna bercak menjadi kuning setelah disemprot DPPH menunjukkan bahwa tanaman Daun Majapahit dan Bunga Rosella positif mengandung senyawa yang aktif sebagai antioksidan.

Uji kuantitatif dilakukan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. Secara teoritis senyawa DPPH berada pada λ maksimal yaitu 517 nm dan pada penelitian diperoleh λ maksimal larutan DPPH berkisar pada 515-516 nm. Hasil tersebut tidak jauh berbeda dengan λ maksimal teori senyawa DPPH. Adapun hasil nilai EC₅₀ keseluruhan sampel yang diperoleh adalah sebagai berikut :



Gambar 2. Grafik Hasil Nilai EC₅₀ (µg/mL) Keseluruhan Sampel

Pada penelitian ini uji aktivitas antioksidan tanaman Majapahit dan Rosella (Gambar 2) dalam bentuk kombinasi diperoleh hasil bahwa tanaman dengan perbandingan kombinasi 1:2 dimana Majapahit 1 bagian dan Rosella 2 bagian memiliki aktivitas antioksidan yang paling baik bila dibandingkan dengan hasil yang lainnya. Aktivitas antioksidan kombinasi 1:2 masuk kategori kuat dengan nilai EC_{50} 97,84 µg/mL. Artinya dengan konsentrasi sebesar 97,84 µg/mL kombinasi tanaman Majapahit dan Rosella (1:2) sudah mampu menghambat 50 % dari aktivitas radikal bebas.

KESIMPULAN

Aktivitas antioksidan ekstrak etanol *Crecentia cujute L.* dalam bentuk tunggal masuk kategori lemah dengan nilai EC_{50} 173,92 µg/mL dan untuk tanaman tunggal *Hibiscus sabdariffa* aktivitas antioksidannya masuk kategori sedang dengan nilai EC_{50} 129,08 µg/mL

Aktivitas antioksidan ekstrak etanol *Crecentia cujute L.* dan *Hibiscus sabdariffa* dalam bentuk kombinasi adalah pada kombinasi 1:1 nilai EC_{50} 201,95 µg/mL dengan aktivitas antioksidan kategori kurang aktif, kombinasi 1:2 (Majapahit : Rosella) nilai EC_{50} 97,84 µg/mL termasuk kategori aktivitas antioksidan yang kuat dan kombinasi 2:1 memiliki nilai EC_{50} 134,26 µg/mL dengan aktivitas antioksidan kategori sedang

Kombinasi *Crecentia cujute L.* dan *Hibiscus sabdariffa* memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibanding tanaman tunggalnya terutama kombinasi dalam perbandingan 1:2

DAFTAR PUSTAKA

1. Cijo, G.V., Naveen, K.D.R., Rajkumar, V., Suresh, P.K., Ashok, K.R., 2012, Quantitative assessment of the relative antineoplastic potential of the n-butanolic leaf extract of *Annona Muricata* Linn. in normal and immortalized human cell lines, *Asian Pac J Can Prev* 13:699–705.
2. Das, Nandita, Md Ekramul Islam, Nusrat Jahan, Mohammad Saiful Islam, Alam Khan, Md Rafikul Islam and Mst Shahnaj Parvin, 2014, Antioxidant activities of ethanol extracts

- and fractions of *Crescentia cujete* leaves and stem bark and the involvement of phenolic compounds, *Das et al. BMC Complementary and Alternative Medicine*
3. Ejelonu, BC., Lasisi., Olarenu., Ejelonu, OC, 2011, The Chemical Constituents of Calabash (*Crescentia cujete*), *African Journal Biotechnology* Vol.10: 84
 4. Formagio, ASN.a, Ramos, DD.a, Vieira, MC. a, Ramalho, SR.b, Silva, MM.b, Zárte, NAH.a, Foglio, MA.c and Carvalho, JE.c, 2013, Phenolic compounds of *Hibiscus sabdariffa* and influence of organic residues on its antioxidant and antitumoral properties, *Braz. J. Biol.*, vol. 75, no. 1, p. 69-76
 5. Gandjar, I.G., dan Rohman, A, 2009. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar, pp. 240; 252-256; 353-355; 359-360.
 6. Marc, N.O., 2008, The Nutritive and Anti-nutritive Compositions of Calabash (*Crescentia cujete*), *Journal of Food Technology* 6:267-270
 7. Molyneux, P, 2004. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakar J Sci Technol.* 26, 211219.
 8. Salamah Nina, Erlinda Widyasari, 2015, Aktivitas antioksidan ekstrak metanol daun kelengkeng (*Euphoria longan* (L) Steud.) dengan metode penangkapan radikal 2,2'-Difenil-1-Pikrilhidrazil, universitas ahmad dahlan, Yogyakarta
 9. Widia, Ningsih. (2007). Evaluasi Senyawa Fenolik (Asam Ferulat dan Asam p-Kumarat) Padabiji, Kecambah & Tempe Kacang Tunggak (*Vigna unguiculata*) (Skripsi). Bogor: Institut Pertanian Bogor.

The Study Of Herbal Medicine Used as The Treatment Of Diabetes Mellitus In Bugis Ethnic Of Palopo City, Indonesia

Nilawati Uly

STIKES Mega Buana Palopo

*Email korespondensi: u_nilawati@yahoo.com

ABSTRACT

Bugis ethnic group in Palopo city has diabetes mellitus community with certain amount as the separate ethnic group, that known as diabetes. This is the result of the behavior of their daily lives to consume foods with sweet taste.

This study was aimed to describe the use of herbal medicines in the treatment of diabetes mellitus in Bugis ethnic in Palopo city. The type of this research is qualitative with ethnographic approach. This type of research is qualitative with ethnographic approach.

The results showed that the Bugis ethnic group in the Palopo city used herbal treatment such as bilal leaves, bila leaf/maja, betel nuts, durian roots, sugar apple leaves, bitter leaves, singapore leaves, guava leaves, betel leaves, leaf of gedi, leaf of cat's whiskers, cempa-cempa sibokori, mangosteen rind, betel nuts, seppang wood, cinnamon, tebbacoppeng, areca roots and herbs.

The conclusion is that the use of herbal medicines with diabetes mellitus in Bugis ethnic, Palopo is the characteristic in Palopo town. Patients with diabetes mellitus in Bugis Palopo ethnic gathered with another fellow sufferers and share information about various herbs, and share the herb seeds.

Keywords: diabetes mellitus, Bugis ethnic in Palopo city, herbal medicine

INTRODUCTION

Diabetes Mellitus (DM) is a deadly disease and threatening the person's life, this shows with diabetics who don't treated properly will get complications such as heart disease, kidney failure, cataracts, amputation, depression, neuropathy, sexual dysfunction, pregnancy complications, and mortality (WHO, 2006). Diabetes mellitus is characterized by high blood glucose levels, or hyperglycemia (American Diabetes Association, 2006).

Palopo communities including the Bugis ethnic groups in Palopo town has a unique culture. Bugis ethnic group in Palopo city has diabetes mellitus community, with certain amount as the separate ethnic group, that known as diabetes (Nilawati U, 2014). This is the result of the behavior of their daily lives are more likely to consume foods with sweet taste such as consumption of sweet cake, especially when farming and traditional events of marriage, etc.

The existence of the phenomenon, that when a Bugis ethnic in Palopo town feel symptoms such as hungry, frequent urination and frequent to drink, they think get diabetes. Furthermore, They will visit health care facilities (medical service) a health center or nearest hospital, to check their blood sugar levels to ensure they are suffering from diabetes or not. After they know suffering from diabetes, then they do a treatment with traditional herbal medicine.

The considerations of DM patients of Bugis ethnic in Palopo perform traditional herbal medicine, like: 1. The knowledge of traditional herbal remedies that got from one generation to generation through the ancestors, local wisdoms and beliefs. 2. The herbal medicines are generally made from materials that easily found in nature so it is relatively easier to obtain and economically, 3. The processing techniques also generally easier, such as crushed, boiled, squeezed the water or consumed directly. This suggests that public knowledge of traditional herbal medicines have existed since along time ago. Historical records indicate that the used of traditional medicine knowledge has written in books, inscriptions and even stones (Bayu & Novairi, 2013). Thus, patients with DM in the Bugis ethnic Palopo city prefer to use traditional herbal medicine. Under these conditions, need a study to assess the How to use herbs in the treatment of diabetes mellitus by the Bugis ethnic in Palopo city.

METHODS

This research is qualitative. The study was conducted at the Bugis ethnic group in Palopo city with informants who have problems with diabetes and ready to provide the information that needed, such as diabetic patients, nurses, and shaman. Taking informants conducted by purposive sampling as many as 34 people informant DM patients with criteria of diabetes mellitus, ethnic Bugis and Palopi that stay at least 1 (one) year and knowing well the traditional herbal medicine in Palopo city. Nurse informants as much as 2 people with the criteria at least 2 years experience, work in the local area, do the treatment in patients with DM. While the village shaman informants as many as one person, that stay in the Palopo city criteria at least one year, treatment of disease, research was conducted in January 2014 to October 2014. The observations made by direct observation techniques, like observing the symptoms experienced by patients with diabetes mellitus during the interview ongoing in-depth based on the types of herbs that are used and how to cultivate herbs. Also see the types of herbs that are found around the house informant and herbs in a neighbor's house. Indirect observations made with in-depth interviews. The process of checking the validity of the inquiry of a qualitative study pursued through the application such as: Credibility, transferability, Dependability and confirmability criteria (Satori and Komariah, 2009). This study uses ethnography as the basic paradigm. This study used a domain analysis in accordance with the disclosed diabetes mellitus. This study used a domain analysis to examine the semantic relationships (the meaning) the incidence of diabetes mellitus in ethnic background. Domain analysis technique used to analyze the description of the object of study as a whole, but relatively intact on the research object (Bungin, 2010).

Measures technique that used in the data analysis in this study based on Miles & Huberman interactive model (1992: 20), include: (1) data collection phase by reading and reviewing all available data from a various sources, from interviews, observations that have been written in the field notes, personal documents, official documents, pictures and images, (2) data reduction phase with the selection process, focusing on the simplification of data, abstracting a big data transformation from the notes written on the field. Data reduction is done by abstracting, to make a summary of the core, and the statements that need to be maintained to remain in the theme, (3) Presentation of data, namely interpreting the data obtained into a substantive theory, and (4) draw conclusions from interpretations that have been made, in the form of answers to a problem or research question.

Result and Discussion

Everyone will always try to maintain their life. When someone is sick, especially in the Bugis community of Palopo they will try to seek treatment in accordance with their knowledge. The Bugis people in Palopo would seek treatment themselves that familiar with such herbs for farmers that they know it will use to treat the disease. If the disease they have suffered has been caused others to lose their lives then they will struggle to find an effective treatment for treating the disease.

Although the Bugis community in Palopo utilize modern medical services to treat diabetes mellitus but this way not the only one solution. The people choose to use herbs like leaves Bibbi 'which has been used by many people and provide improvements. The use of modern medicine such as glibenclamide although relatively cheaper and affordable by all people but people prefer to choose herbs because it is relatively inexpensive yet to get herbal diabetes mellitus should not to go health services that located far away from the homes of people and don't have to spend a lot of time for queuing and moreover must be accompanied by a medical examination. Community just use herbs just by picking them from in front of the house or the neighbor's house and some of them also provided by family or friends.

1. The types of Herbal Medicine **that** used by Patients with Diabetes Mellitus

The types of herbal medicines that used by people with diabetes mellitus undergoing changes is srikaya leaf, sambiloto leaf, bila leaf, betel leaf, kumiskucing leaf, mangosteen skin, betel nuts, Bibbi ' leaves, guava leaves, cinnamon, white turmeric, original turmeric, tamarind, brown sugar, chlorophyll leaf, mulberry leaves, the bark of olive, nut root, Bagore, bananas, dried corn, mahkota dewa, bottle of herbal medicine, and herbal medicine.

Variations in the type of herb that is used is based on the diversity of tribes in Palopo. The influence of other cultures on native culture in Palopo has make aculturation of the way the disease treatment to the habits or diet. However, the types of herb that is used by people with diabetes is likely to be the same as the type of herb that is used by other people with diabetes mellitus in ethnic Bugis in Palopo. The similarity is due to a similar effect that community felt. They believe that because they come from the same background, same culture, same habits, they will tend to choose the same type of herbs that have been chosen by the people in the group, but if they have not found a suitable herbs they will continue to try a new herbal they know that has been used by other with diabetes mellitus.

If the people with diabetes mellitus in ethnic Bugis in Palopo find herbal that suitable for him then he will continue to take the medicine, and for not feel any change, people with diabetes will continue to try new medicine. The use of herbs is based on advice that received by people with diabetes mellitus. they tend to try to find a suitable medicine for themselves by trying herbal successful in others. Ethnic Communities in Palopo Bugis use herbs that they know even though it got from outside the area Palopo. There are specific content of some compounds that could diabetes mellitus and not all plants contain these compounds. Patients with diabetes mellitus in ethnic Bugis in Palopo no attention to the content of the herbal medicines they are taking, as long as there are people who have proven the success of the herbal medicine mean that sugar is a medicine, there is only some people match and some are not compatible with the drug. Ethnic Communities in Palopo Bugis believe that every person will be different types of herbal use because there are people who feel different symptoms, some have many

symptoms and some are not suitable because of the different of diabetes mellitus suffered.

Types of herbs used in patients with diabetes mellitus in ethnic Bugis Palopo ranging from leaves, stems, fruits and roots. Utilization of plant parts is based on the kinds. Bugis Ethnic Communities in this Palopo utilize these herbs in accordance with the advice or example of neighborhood people.

2. The utilisation of Leaves As Herbs medicine

The use of herbs like leaves as the Bugis community in Palopo just like as the use of vegetables that eaten everyday because the vegetable has many benefits, the leaf herb is also believed to have many benefits. In Bugis society in Palopo vegetables consumed are also believed to be a drug of some diseases such as papaya leaves, sweet potato leaves, besides herbal leaves are used to treat diabetes mellitus are papaya leaves, guava leaves, sugar apple leaf, sambiloto leaf and bila leaf. The leaves on many types grown around the house that can supply in large quantities so that it can be used anytime. The use of leaves as an herb for diabetes mellitus is done based on the advice of people who are around people with diabetes mellitus so that leaves utilization is closely related to diabetes mellitus or knowledge based on the information that obtained.

3. The utilization of roots as herbal medicine

In addition beside the use of the leaves as a herbal medicine in the Bugis community Palopo also use the root as a medicine. The root is usual thing that can not be consumed in the Bugis community in Palopo. The use of root foods such as cassava tubers have been used by the Bugis in Palopo, the whole-tree lappo lappo that used from the roots to the leaves, the roots of the weeds also use the Bugis community in Palopo known long ago. The root is used to make the tree stronger and the place begins a substance needed by the roots of trees is therefore considered to have the nutrients that are good for the treatment. Type the roots are used as medicine diabetes mellitus in the Bugis community in Palopo is the root of durian. These roots is easy to get because grow around obtained because it easy to grow around the house.

In the processing of the root to be consumed as a herbal medicine of diabetes mellitus is not a barrier for people with diabetes mellitus in choosing the type of the root as a herbal medicine. Processing is also quite simple with brewed or boiled.

4. The utilization of stem as herbal medicine

The utilization of stem plants as food for the Bugis in Palopo is also known like banana tree which is used as a vegetable, the sago stem that contain sago that are used as a primary food of Ethnic Bugis in palopo. Stem has a meaning as a large part that has a lot of benefits to the tree and described as something beneficial to the health or life of many human beings. To treat diabetes mellitus disease, stem and bark that more widely used by the people of the Bugis Palopo like seppang wood, cinnamon bark, coppeng bark. Wood seppang wood has been known as a medicine for the sugar medicine. Bugis community in Palopo because the red color when boiled or brewed that very beneficial for the Bugis community in Palopo.

The processing of the use of the rood as a herb that can be consumed is not new things to the Bugis etnic in Palopo for use as an herb stems or even as food has been entrenched in the Bugis community in Palopo. The use of stem are chosen because it can be taken in very small amounts (one inch) to be consumed. The use of the root there is processed by boiling or brewed and there is also a way to cut or crushed and then squeezed to take water.

5. The utilization of Fruit And Seed For Herbs **medicine**

The part of the plant that is often used as an herb for the Bugis in Palopo also is the fruit or seeds such as betel nuts, fruit Cempa, bananas. Penang has been known in long time ago as a medicinal herb. Pinang for the Bugis community in Palopo has many health benefits, so that recommended used to treat the disease.

The used of fruits and seeds as herbal bring a change of symptoms in some patients with diabetes mellitus. The fruit is used because it does not cause a bad taste. The selection of fruit and herb seeds as well as closely related to diabetes mellitus knowledge to use for people with diabetes mellitus otherwise make reference.

6. The types of Herbal medicine that Used by Shaman

The treatments are performed by shamans based on ancestral knowledge from generation to generation. Types of herbal remedies used are liurang (plants that grow in the forest), wood pieces, pieces of grass, grass (the two last are also found in the forest).

Bugis society in preparing food or medicine in terms of their attention to ritual, the food is allowed or not according to their religious and beliefs. For these types of herbs used by shamans. The secret known only to himself, either type, how to process and prayer is recited. Herbalists treat the symptoms of patients who come to him and not specific to the disease. The herbalists treat the symptoms of frequent urination by blowing-inflatable certain using a pray that readed.

CONCLUSION

The conclusion is that the used of herbal medicines by the people with diabetes mellitus in Bugis ethnic, Palopo is the characteristic in Palopo town. Patients with diabetes mellitus in Bugis Palopo ethnic gathered with another fellow sufferers and share information about various herbs, and share the herb seeds.

REFERENCES

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 29, 2006; Suppl 1:S43-8
2. Ahimsa Putra, Heddy Shri, "Etnosains dan Etnometodologi: Sebuah Pemandangan, dalam Masyarakat Indonesia", Agustus 1985, XII, (2), hal 103-131, Jakarta, LIPI.
3. Bayu A. & Novairi A. *Pencegahan dan pengobatan Herbal. Tips Sempel Mencegah dan Mengobati Penyakit dengan Herbal*. Perpustakaan Nasional: Jogjakarta, 2013
4. Muhadjir. N. Metodologi Penelitian Kualitatif. Edisi IV. Rake Sarasin: Yogyakarta, 2000
5. Kroeber A.L. and Clyde Kluckhohn, *Culture, a critical review of concepts and definitions*, Cambridge Massachusetts, USA, Published by the Museum, 1952
6. Lakshmi G Rama., S.S Bandyopadhyay, L.V.K.S Bhaskar., Madhubala Sharma, Rao Raghavendra V. 2011 "Appraisal of risk factors for diabetes mellitus type 2 in central Indian population: a case control study" Antrocom Online Journal of Anthropology 2011, vol. 7. n. 1
7. Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar). *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Nasional 2007*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
8. Soejoeti Sunanti Z., "Konsep Sehat, Sakit dan Penyakit dalam Konteks Sosial Budaya" Pusat Penelitian Ekologi Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 2003.
9. Spradley James P. "Metode Etnografi". Pt.Tiara Wacana Jogja, 1997

-
10. World Health Organization.. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Switzerland. Geneva, 2006.

Parameter Mutu Dan Formulasi Sediaan Kapsul Dari Ekstrak Etanol 70% Daun Alpukat (*Persea Aericana Mill.*) Sebagai Kandidat Antidiabetes

Djamil, Ratna¹, Rahmat, Deni², Andrianto, Fadli³

¹Bidang Farmakognosi/Fitokimia Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila,

²Bidang Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila,

³Bidang Farmakologi Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila

Jl. Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan, 12640

Corresponding author: Ratna Djamil*, ratnadj_ffup@yahoo.co.id

ABSTRAK

Daun alpukat merupakan salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai penurun kadar glukosa darah (antidiabetes). Penelitian dilakukan dengan mengekstraksi serbuk simplisia daun alpukat menggunakan pelarut etanol 70% dan dikeringkan dengan menggunakan metode *freeze drying*. Ekstrak kental yang dikeringkan dengan metode *freeze drying* dibedakan menjadi dua jenis, yaitu ekstrak kental dengan penambahan maltodekstrin dan ekstrak kental dengan penambahan HPC. Ekstrak kental dan ekstrak kering daun alpukat diuji penghambatannya terhadap aktivitas enzim α -glukosidase. Kemudian ekstrak kering daun alpukat diformulasikan menjadi sediaan kapsul dengan menggunakan bahan tambahan yaitu avicel PH 102 sebagai pengisi, serta aerosil sebagai glidan. Formula tersebut juga diuji penghambatannya terhadap aktivitas enzim α -glukosidase. Hasil uji aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase pada akarbose, ekstrak kental, ekstrak kering dengan maltodekstrin, ekstrak kering dengan HPC, formula 1 dan formula 2 berturut-turut menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 45,9 bpj ; 55,1 bpj ; 58,7 bpj ; 55,2 bpj ; 59,7 bpj dan 56,0 bpj. Hasil evaluasi kapsul pada formula 1 dan 2 menunjukkan keseragaman bobot masing-masing sebesar 326,17 mg dan 297,28 mg dengan waktu hancur masing-masing yaitu 13 menit 22 detik dan 11 menit 50 detik. Dari hasil tersebut diperoleh formula 2, yaitu formula ekstrak kering hasil *freeze drying* dengan bahan tambahan HPC, sebagai formula terbaik karena memiliki efek penghambatan enzim α -glukosidase yang lebih baik.

Kata Kunci : Parameter Mutu, Ekstrak Daun Alpukat, Antidiabetes, Kapsul

PENDAHULUAN

Salah satu tanaman yang banyak tumbuh di Indonesia dan masih belum banyak digunakan sebagai obat adalah daun dari tanaman alpukat (*Persea americana* Mill.). Hampir semua bagian dari tanaman ini memiliki khasiat sebagai sumber obat-obatan. Bagian buah dari tanaman ini memiliki kandungan gizi yang tinggi, sedangkan bagian daun dapat digunakan sebagai obat. Berdasarkan beberapa penelitian daun alpukat berkhasiat untuk menyembuhkan kencing batu, darah tinggi, dan sakit kepala. Diabetes melitus (DM) adalah menurunnya fungsi pankreas untuk memproduksi insulin atau reseptor insulin tidak peka sehingga terjadi gangguan metabolisme. Penanggulangan penyakit diabetes melitus ini dapat dilakukan dengan menggunakan obat-obat modern maupun dengan menggunakan obat-obat tradisional yang berasal dari alam. Menurut penelitian yang dilakukan, ekstrak daun alpukat

memiliki aktifitas antidiabetes yang signifikan berkelanjutan selama pengobatan jangka panjang (7 hari) dengan dosis ekstrak 100-200 mg/kg BB tikus (1). Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji alpukat bentuk bulat mempunyai aktivitas antidiabetes pada tikus dengan metode toleransi glukosa, hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji alpukat dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus (2). Mekanisme kerja dari flavonoid yang menunjukkan efek hipoglikemik yaitu mengurangi penyerapan glukosa dan mengatur aktivitas ekspresi enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat.(3)

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Tumbuhan yang digunakan

Daun alpukat (*Persea americana* Mill.) yang diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (BALITRO), Cimanggu-Bogor.

Bahan kapsul yang digunakan

Maltodekstrin, hidroksi propil selulosa, avicel PH102, dan aerosil

Pembuatan ekstrak

Sejumlah 1800 gram serbuk simplisia daun alpukat dimaserasi beberapa kali dengan pelarut etanol 70% menggunakan maserator kinetik, kemudian disaring. Filtrat yang didapat, dipisahkan menggunakan rotavapor vakum hingga diperoleh ekstrak kental.

Pemeriksaan parameter mutu ekstrak

Pemeriksaan parameter spesifik dan non spesifik sesuai dengan prosedur pada buku "Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat".

Pembuatan ekstrak kering

Sejumlah 200 g maltodekstrin dilarutkan dalam 200 mL aquadest dan dihomogenkan. Sejumlah 4 g hidroksi propil selulosa (HPC) dilarutkan dahulu pada 50 mL etanol 96%, kemudian ditambahkan 200 mL aquadest dan dihomogenkan. Ditimbang sejumlah masing-masing 40 g ekstrak kental daun alpukat. Untuk ekstrak pertama dicampurkan dengan larutan maltodekstrin, sedangkan ekstrak kedua dicampurkan dengan larutan HPC dan dihomogenkan. Kedua campuran dikeringkan dengan metode *freeze drying* selama 48 jam pada tekanan 10 mmHg dan temperatur -50°C .

Pembuatan kapsul

Ekstrak kering maltodekstrin dan hidroksi propil selulosa dicampurkan bahan pengisi yaitu avicel PH 102. Setelah itu ditambahkan dengan bahan pelincir aerosil.

Uji penghambatan enzim α -glukosidase dari daun alpukat

Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,0

Sejumlah 3 gram kalium dihidrogen fosfat dilarutkan dengan air bebas CO₂ P hingga 100 ml. Kemudian dipipet 50 mL dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 200 mL lalu ditambahkan 29,1 mL NaOH 0,2 N dan ditambahkan air bebas CO₂ hingga tanda.

Pembuatan larutan NaOH 0,2 N

Sejumlah 0,4 gram NaOH dilarutkan dengan air bebas CO₂ hingga 50 ml.

Pembuatan larutan natrium karbonat 0,2 M

Sejumlah 2 gram natrium karbonat dilarutkan dalam 100 ml aquadest bebas CO₂. Pembuatan larutan p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida 2M Sejumlah 60,25 mg p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,0 hingga 10 mL.

Pembuatan larutan enzim

Sejumlah 1,04 mg α -glukosidase dilarutkan dalam pembawa enzim hingga 100 mL.

Kemudian larutan induk enzim diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,0.

Pembuatan larutan uji

Sejumlah 100 mg sampel ditimbang dan dilarutkan DMSO hingga 10 mL, sehingga didapatkan larutan sampel (ekstrak) dengan konsentrasi 1% (larutan induk sampel). Dibuat seri dalam lima konsentrasi berbeda dari larutan induk sampel yaitu 3,125 bpj; 6,25 bpj; 12,5 bpj; 25 bpj dan 50 bpj.

Pengujian larutan uji terhadap

Larutan uji dengan enzim dan tanpa enzim

Masing-masing seri larutan uji dipipet 20 μ l, kemudian ditambahkan dengan 980 μ l dapar fosfat pH 7, kemudian ditambahkan 500 μ l p-nitrofenil- α -D-glikopiranosida dengan konsentrasi 10 mM. Campuran reaksi tersebut di pra inkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C. Kemudian campuran reaksi tersebut ditambahkan 500 μ l larutan enzim dengan konsentrasi 0,025 U/ml. Selanjutnya di inkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C. Setelah di inkubasi reaksi dihentikan dengan penambahan 2000 μ l larutan natrium karbonat 0,2 M. Kemudian sebanyak 200 μ l larutan dimasukkan ke dalam microplate menggunakan mikropipet. Jumlah p-nitrofenol yang dibebaskan diukur dengan *Absorbance Microplate Reader EL x 800* pada λ 405 nm.

Pembuatan larutan akarbose

Sejumlah 100 mg akarbose ditimbang dan dilarutkan dengan DMSO hingga 10 mL, sehingga didapatkan larutan induk akarbose dengan konsentrasi 1% . Dibuat seri dalam lima konsentrasi berbeda dari larutan induk standar yaitu 3,125 bpj; 6,25 bpj; 12,5 bpj; 25 bpj dan 50 bpj.

Pengujian larutan akarbose

Larutan akarbose dengan enzim dan tanpa enzim

Larutan akarbose 20 μ l ditambahkan 980 μ l dapar fosfat pH 7, kemudian ditambahkan 500 μ l p-nitrofenil- α -D-glikopiranosida dengan konsentrasi 10 mM. Campuran reaksi tersebut di pra inkubasi selama 5 menit pada suhu 37°C. Kemudian campuran reaksi tersebut ditambahkan 500 μ l larutan enzim dengan konsentrasi 0,025 U/ml. Selanjutnya di inkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C. Setelah di inkubasi reaksi dihentikan dengan penambahan 2000 μ l larutan natrium karbonat 0,2 M. Kemudian sebanyak 200 μ l larutan dimasukkan ke dalam microplate menggunakan mikropipet. Jumlah p-nitrofenol yang dibebaskan diukur dengan *Absorbance Microplate Reader EL x 800* pada λ 405 nm

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penapisan fitokimia

Hasil penapisan fitokimia menunjukkan bahwa serbuk dan ekstrak etanol 70% daun alpukat mengandung metabolit sekunder flavonoid, saponin, kuinon, tanin, steroid dan kumarin.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan parameter spesifik dan non-spesifik ekstrak daun alpukat

No.	Parameter Spesifik	Hasil Penetapan	Persyaratan
1.	Kadar sari larut etanol	52,03 %	> 18,9 %
2.	Kadar sari larut air	48,65 %	> 20,2 %
No.	Parameter Non-spesifik	Hasil Penetapan	Persyaratan
1.	Susut pengeringan	9,41 %	
2.	Kadar air	7,96 %	< 14 %
3.	Kadar abu total	4,88 %	< 5 %
4.	Kadar abu tidak larut asam	0,46 %	< 1 %
5.	Kadar Logam Pb	1,2695 mg/kg	< 10 mg/kg
6.	Kadar Logam Cd	0,2654 mg/kg	< 0,3 mg/kg
7.	Angka Lempeng Total	0,3177 x 10 ⁴ koloni/g	< 1 x 10 ⁴ koloni/g
8.	Angka Kapang Khamir	0,3758 x 10 ³ koloni/g	< 1 x 10 ³ koloni/g

Penetapan Uji Aktivitas Penghambatan Enzim α -glukosidase

Pengujian aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dilakukan terhadap ekstrak kental daun alpukat, ekstrak kering hasil *freeze drying* dan formula kapsul menggunakan akarbose sebagai kontrol positif dan p-nitrofenil- α -D-glikopiranosida sebagai substrat dengan konsentrasi 10 mM, enzim α -glukosidase konsentrasi 0,030 U/ml, dapar fosfat pH 7,0, suhu 37°C, waktu prainkubasi 5 menit dan waktu inkubasi 15 menit.

Tabel 2. Hasil uji aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase

Nilai IC₅₀ menunjukkan bahwa konsentrasi ekstrak yang dapat menghambat 50% aktivitas

No.	Sampel	IC ₅₀ (bpj)
1.	Akarbose	45,92
2.	Ekstrak kental daun alpukat	55,1
3.	Ekstrak kering maltodekstrin	58,7
4.	Ekstrak kering HPC	55,2
5.	Formula 1 (maltodekstrin)	59,7
6.	Formula 2 (HPC)	56,0

enzim α -glukosidase. Uji penghambatan aktivitas enzim α -glukosidase pada ekstrak kental, ekstrak kering dan formula sama-sama ditimbang dengan bobot 0,5 mg, kemudian ditambahkan p-nitrofenil- α -D-glikopiranosida sebagai substrat dengan konsentrasi 10 mM, enzim α -glukosidase konsentrasi 0,030 U/ml dan dapar fosfat pH 7,0. Pengerjaan dilakukan pada suhu 37°C, waktu prainkubasi 5 menit dan waktu inkubasi 15 menit, kemudian dilakukan pengukuran serapan dengan menggunakan *microplate reader*. Hasil serapan yang diperoleh dari masing-masing sampel (ekstrak kental, ekstrak kering dan formula) dihitung dengan metode regresi linier untuk mengetahui aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dari masing-masing sampel tersebut. Aktivitas penghambatan ekstrak kental lebih besar dibandingkan dengan ekstrak kering karena pada ekstrak kering ada penambahan bahan pembantu pengeringan yaitu maltodekstrin dan HPC. Aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase pada formula juga lebih kecil dibandingkan dengan ekstrak kental karena adanya pengaruh bahan tambahan seperti avicel PH 102 sebagai pengisi dan aerosil sebagai pelincir yang menyebabkan aktivitasnya menjadi sedikit menurun. Penurunan aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase pada formula tidak terlalu signifikan berdasarkan hasil uji statistik karena pada masing-masing formula, bahan tambahan pengeringan beku yaitu maltodekstrin dan HPC tidak terlalu mempengaruhi aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dari ekstrak daun alpukat yang terdapat dalam serbuk ekstrak kering.

KESIMPULAN

Hasil penapisan fitokimia serbuk dan ekstrak etanol 70% daun alpukat mengandung metabolit sekunder flavonoid, saponin, kuinon, steroid, kumarin dan tanin.

Hasil pemeriksaan parameter mutu spesifik dan non-spesifik ekstrak kental daun alpukat menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan parameter mutu ekstrak. Hasil uji aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase pada akarbose, ekstrak kental daun alpukat, ekstrak kering dengan maltodekstrin, ekstrak kering dengan HPC, formula 1, dan formula 2 menunjukkan nilai IC₅₀ berturut-turut sebesar 45,9 bpj ; 55,1 bpj ; 58,7 bpj ; 55,2 bpj ; 59,7 bpj ; dan 56,0 bpj. Dari hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 70% daun alpukat dan formula kapsul dari ekstrak kering daun alpukat memiliki aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase.

DAFTAR PUSTAKA

1. Antia, BS. Je Okokon. Dan PA Okon. *Hypoglycemic activity of aqueous leafextract of Persea americana Mill.* Research Letter, 2005; Volume 37, Issue 5, Page 325-326.
2. Zuhrotun, A. Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana Mill*) Bentuk Bulat, *Karya Tulis Ilmiah*: Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran Bandung, 2007.
3. Yunita, et al. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana Mill.*) Terhadap Tikus Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2013
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Parameter Standar Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan; 2000. Hlm. 13-31.
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Monografi ekstrak tumbuhan obat Indonesia. Volume 2. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan; 2000. h. xiii-xiv.
6. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Herbal Indonesia Suplemen I. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2010. h. 4-8.

Potensi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* L.) Sebagai Kandidat Inhibitor Pompa Efluks Pada *Salmonella enterica* serovar Typhi Resisten

Wahyu Hendrarti^{1*}, Abdul Halim Umar², Andi Zulkifli AS¹, Asril Burhan², Kemal¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Indonesia

²Akademi Farmasi Kebangsaan Makassar, Indonesia

*Email korespondensi: wahyuhendrarti77@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Pencarian inhibitor pompa efluks yang berpotensi sebagai adjuvan antibiotik dapat dilakukan pada bahan alam seperti rimpang kunyit (*Curcuma domestica* L.) dengan zat aktif kurkumin.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak rimpang kunyit sebagai inhibitor pompa efluks dalam menekan resistensi *Salmonella enteric* serovar Typhi (*S. Typhi*) terhadap antibakteri-uji.

Metode: Skrining bakteri-uji dilakukan pada isolat klinik *S. Typhi* dan ditentukan mekanisme resistensinya secara molekuler menggunakan qRT-PCR dengan mengukur ekspresi pompa efluksnya yaitu AcrB. Bakteri-uji dipilih dari isolat yang ekspresi AcrB-nya mengalami penurunan setelah penambahan zat CCCP (suatu inhibitor pompa efluks sintetik yang dipakai pada penentuan mekanisme resistensi). Penentuan aktivitas inhibitor pompa efluks dilakukan dengan metode difusi-agar yaitu: (1) menumbuhkan isolat bakteri-uji dengan 3 antibakteri dalam *paperdisk* yaitu kloramfenikol (30µg), Tetrasiklin (30µg) dan sulfametoksazol-trimetoprim (75µg). (2) Pengujian selanjutnya dilakukan dengan cara yang sama tetapi ditambahkan ekstrak rimpang kunyit konsentrasi 0,1; 0,25; 0,5; 0,75; dan 1%. Media yang digunakan yaitu MHA dan inkubasi dilakukan pada suhu 37°C selama 24 jam, serta aktivitas antibakteri ditentukan berdasarkan standar *breakpoint* zona hambat menurut EUCAST.

Hasil Penelitian: menunjukkan bahwa isolat-uji mengalami penurunan ekspresi AcrB sekitar 3x lipat (dari 9,93075 menjadi 7,08729) setelah penambahan CCCP sehingga mekanisme resistensinya dikarakterisasi akibat pompa efluks aktif. Pengujian aktivitas awal dari ketiga antibakteri-uji menunjukkan bahwa isolat-uji telah resisten terhadap kloramfenikol dan tetrasiklin akan tetap masih sensitif terhadap sulfametoksazol-trimetoprim dengan diameter zona hambat yaitu 7,5; 9,3; dan 28,6 mm. Pengujian aktivitas dengan penambahan ekstrak kunyit mulai dari konsentrasi 0,1–1% menunjukkan adanya peningkatan zona hambat kloramfenikol sebesar 14,5; 19,5; 20,2; 20,4; dan 21,3 mm; tetrasiklin sebesar 12,9; 11,3; 12,1; 11,3 dan 11,5 mm; serta sulfametoksazol-trimetoprim sebesar 27,6; 29,7; 29,9; 25,0; dan 20,6 mm.

Kesimpulan: Ekstrak rimpang kunyit mempunyai aktivitas sebagai inhibitor pompa efluks dan kandidat adjuvan antibiotik alami

Kata Kunci: pompa efluks, *Salmonella Typhi*, *Curcuma domestica* L.

PENDAHULUAN

Salmonella enterica serovar Typhi (*S. Typhi*) adalah bakteri jenis gram-negatif penyebab penyakit infeksi demam tifoid yang menimbulkan masalah kesehatan serius di dunia dengan lebih dari 21,6 juta kasus dan 250.000 kematian setiap tahun^{1,2,3,4}. Sekitar 70-80% dari kasus dan kematian berada di Asia⁵, termasuk Indonesia⁶ hal ini diperparah dengan munculnya resistensi terhadap antibiotik bahkan muncul resistensi terhadap beberapa obat atau *Multidrug Resistant* (MDR).

Tiga mekanisme utama resistensi antibiotik meliputi modifikasi target obat, inaktivasi enzim antibiotik dan kegagalan akumulasi jumlah obat dalam bakteri oleh sistem efluks aktif. Pada mekanisme efluks aktif obat, antibiotik dapat memasuki sel tetapi kemudian segera dipompakan keluar sel sehingga tidak berefek akibatnya terjadi peningkatan frekuensi kegagalan terapi^{7,8}. Gen-gen yang mengkode pompa efluks (protein-transporter) obat telah diidentifikasi dan diisolasi dari beberapa spesies *S. Typhi*. Protein-protein ini mentranspor obat tifoid (kloramfenikol, tetrasiklin, siprofloksasin, dan anti mikroba lainnya). Sistem pompa efluks AcrAB-TolC merupakan transporter yang paling dominan pada *S. Typhi* terutama AcrB dan mempunyai kemampuan memompa keluar lebih dari satu obat (transporter *multidrug*)^{9,10}.

Pencarian inhibitor pompa efluks (IPE) merupakan strategi paling menjanjikan saat ini untuk mengatasi resistensi akibat pompa efluks aktif sebagai adjuvan antibiotik^{11,12}. Akan tetapi IPE yang ada saat ini seperti *carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone* atau CCCP^{13,14} dan *phenyl-arginine-β-naphthylamide* atau PaβN^{8,9,14} bersifat toksik pada manusia sehingga hanya digunakan dalam penelitian secara *in vitro*, sedang klorpromazin¹⁵, reserpin¹⁶, verapamil^{8,14,16}, omeprazole^{8,16} merupakan obat dengan konsentrasi kecil dapat berfungsi sebagai IPE. Obat-obat ini dalam beberapa penelitian juga ditemukan masalah yaitu memiliki efek samping yang serius⁸. Olehnya itu pencarian IPE dari bahan alam perlu ditingkatkan. Salah satu kandidat IPE dari bahan alam adalah kurkumin¹³ yang dapat diisolasi dari famili Zingiberaceae seperti rimpang kunyit (*Curcuma domestica* L.).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak rimpang kunyit sebagai inhibitor pompa efluks dalam menekan resistensi *S. Typhi* terhadap antibakteri-uji, agar dapat dimanfaatkan sebagai adjuvan antibiotik atau zat yang dapat mengembalikan kekuatan antibiotik yang telah resisten.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Ekstrak etanol rimpang kunyit, *Mueller-Hinton* Agar (MHA), *paperdisk* tetrasiklin (30µg), sulfametoksazol-trimetoprim (75µg), kloramfenikol (30µg), *S. Typhi* resisten, CCCP [Sigma].

Metode

Skrining bakteri-uji dilakukan pada isolat klinik *S. Typhi* dan ditentukan mekanisme resistensinya secara molekuler menggunakan qRT-PCR (primer dan kondisi PCR sesuai Tabel 1) dengan mengukur ekspresi pompa efluksnya yaitu AcrB sebelum dan setelah penambahan CCCP 100µM (suatu inhibitor pompa efluks sintetik yang dipakai pada penentuan mekanisme resistensi akibat pompa efluks aktif). Bakteri-uji dipilih dari isolat

yang ekspresi AcrB-nya mengalami penurunan setelah penambahan CCCP. Penentuan aktivitas inhibitor pompa efluks dilakukan dengan metode difusi-Agar yaitu: (1) menumbuhkan isolat *S. Typhi* dengan 3 antibakteri yaitu kloramfenikol (30µg), tetrasiklin (30µg) dan sulfametoksazol-trimetoprim (75µg). Hasil uji awal berupa zona hambat dijadikan kontrol (2) Pengujian selanjutnya dilakukan dengan cara yang sama tetapi ditambahkan ekstrak rimpang kunyit mulai konsentrasi 0,1; 0,25; 0,5; 0,75; dan 1%. Media yang digunakan yaitu MHA dan inkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam, serta aktivitas antibakteri ditentukan berdasarkan standar *breakpoint* zona hambat menurut EUCAST¹⁷.

Tabel 1. Karakteristik primer pada gen target AcrB dengan kondisi qRT-PCR¹⁸

Target gen	Primer	Sekuen Oligonucleotide (5'–3')	ukuran (bp)	Suhu Annealing (°C)
<i>acrB</i>	<i>acrB-f</i>	TCGTGTTTCCTGGTGATGTACCT	68	66
	<i>acrB-r</i>	AACCGCAATAGTCGGAATCAA		
<i>gyrB</i>	<i>gyrB-f</i>	TCTCCTCACAGACCAAAGATAAGCT	81	60
	<i>gyrB-r</i>	CGCTCAGCAGTTCGTTTCATC		

HASIL

Pada penelitian ini isolat-uji *S. Typhi* terbukti memiliki mekanisme resistensi akibat pompa efluks aktif. Hal ini ditandai dengan penurunan ekspresi pompa efluks AcrB sekitar 3x lipat (rata-rata dari 9,93075 menjadi 7,08729 µg/mL) setelah penambahan CCCP. Pengujian aktivitas awal dari ketiga antibakteri-uji menunjukkan bahwa *S. Typhi* telah resisten terhadap kloramfenikol dan tetrasiklin akan tetapi masih sensitif terhadap sulfametoksazol-trimetoprim dengan diameter zona hambat masing-masing 7,5; 9,3; dan 28,6mm. Pengujian aktivitas dengan penambahan ekstrak kunyit mulai dari konsentrasi 0,1 –1% menunjukkan peningkatan zona hambat pada Kloramfenikol (Tabel 2) dan Tetrasiklin (Tabel 3); serta sulfametoksazol-trimetoprim (Tabel 4).

Tabel. 2 Diameter zona hambat kloramfenikol dengan penambahan ekstrak kunyit

Replikasi	Diameter zona hambat (mm) kloramfenikol (30µm)					
	(Awal-Kontrol)	Dengan penambahan ekstrak kunyit pada konsentrasi				
		0,1%	0,25%	0,5%	0,75%	1%
1	6,6	16,9	16,9	17,4	22,4	20,3
2	6,5	7	20,8	20,2	15,5	19,6
3	9,5	19,7	20,9	23,2	23,5	18,7
Rata-rata	7,5	14,5	19,5	20,2	20,4	21,3
Keterangan	R	R	S	S	S	S

Keterangan: Data *breakpoint* [S ≥ 17mm; R < 17mm]¹⁷

Tabel. 3 Diameter zona hambat tetrasiklin dengan penambahan ekstrak kunyit

Replikasi	Diameter zona hambat (mm) tetrasiklin (30µm)					
	(Awal-Kontrol)	Dengan penambahan ekstrak kunyit pada konsentrasi				
		0,1%	0,25%	0,5%	0,75%	1%
1	9,6	14,1	11,6	15,6	12,1	11,4
2	6,5	6	11,8	10,6	9,9	11,2
3	11,9	15,8	10,6	9,9	12,1	11,9
Rata-rata	9,3	12,9	11,3	12,1	11,3	11,5
Keterangan	R	I	I	I	I	I

Keterangan: Data *breakpoint* tetrasiklin [$S \geq 15\text{mm}$; $I = 12-14\text{mm}$; $R \leq 11\text{mm}$]¹⁷

Tabel 4. Diameter hambat sulfametoksazol-trimetoprim dengan penambahan ekstrak kunyit

Replikasi	Diameter zona hambat (mm) sulfametoksazol-trimetoprim (75µm)					
	(Awal-Kontrol)	Dengan penambahan ekstrak kunyit pada konsentrasi				
		0,1%	0,25%	0,5%	0,75%	1%
1.	29,5	29,2	30,9	28,8	25,3	20,6
2.	29,9	25	30,7	23,8	23,1	20,2
3.	26,6	28,5	27,4	28,1	26,6	20,9
Rata-rata	28,7	27,6	29,7	29,9	25	20,6
Keterangan	S	S	S	S	S	S

Keterangan: Data *breakpoints* sulfametoksazol-trimetoprim [$S \geq 16\text{mm}$; $I = 13-15\text{mm}$; $R \leq 13\text{mm}$]¹⁷

PEMBAHASAN

Resistensi *S. Typhi* melalui pompa efluks (PE) aktif terbukti sudah menjadi mekanisme resistensi utama pada bakteri ini^{10,11,18} dan juga didapatkan dari isolat klinik di Makassar-Indonesia yang dibuktikan pada penelitian ini, sehingga diperlukan strategi untuk mengatasi hal tersebut. Ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica* L.) memperlihatkan potensi sebagai inhibitor pompa efluks (IPE) karena setelah ditumbuhkan bersama antibakteri-uji terlihat adanya peningkatan kekuatan (sensitivitas). Hal ini terlihat pada zona hambat Kloramfenikol yang semula resisten menjadi sensitif seiring peningkatan konsentrasi. Pada pengujian tetrasiklin terlihat peningkatan zona hambat walaupun masih kategori intermediat berdasarkan standar EUCAST¹⁷. Potensi IPE pada ekstrak kunyit diduga dari zat aktif kurkuminnya. Kurkumin dan demetoksi kurkumin telah dibuktikan oleh Kourtesi (2013) dan Lechner (2009) sebagai IPE dari bahan alam meskipun zat aktif tersebut diekstraksi dari *Curcuma longa* L. dan diuji bersama isoniazid pada *Mycobacterium*¹⁴. Mekanisme kerja IPE diduga antara lain (1) mengubah struktur molekul pompa efluks sehingga afinitas obat berkurang (2) menekan ekspresi gen pompa efluks (3) menurunkan energi pompa efluks (4) menjadi substrat kompetitif maupun non kompetitif terhadap pompa efluks¹⁶. Pemberian ekstrak kunyit bersama sulfametoksazol-trimetoprim ternyata ada kecenderungan justru menurunkan kekuatan antibakteri ini. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh karena *S. Typhi* masih sensitif terhadap obat ini dan fenomena ini masih perlu dipelajari lebih lanjut.

KESIMPULAN

Ekstrak rimpang kunyit mempunyai aktivitas sebagai inhibitor pompa efluks dan kandidat adjuvan antibiotik alami

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada DP2M Kemenristek Dikti melalui hibah Penelitian Disertasi Doktor, Prof. dr. Moch. Hatta, Ph.D, SpMk(K) dan Laboratorium Biologi Molekuler dan Immunologi FK-UH Makassar. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

DAFTAR PUSTAKA

1. de Jong H.K, Parry C.M, van der Poll T, Wiersingamail W.J, Host-Pathogen Interaction in Invasive Salmonellosis. *PLoSPathog.* 2012 October; 8(10):p.1
2. Zaki and Karande. Multidrug-resistant typhoid fever. *J Infect Dev Ctries.* 2011; 5(5):324-337
3. Al-Sanouri TM, Paglietti B, Haddadin A, Murgia M, Bacciu D, Youssef M, Rubino, S. Emergence of plasmid-mediated multidrug resistance in epidemic and non-epidemic strains of *Salmonella enterica* serotype Typhi from Jordan. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2: 295-301
4. Kothari A, Pruthi A, Chugh TD. The Burden of Enteric Fever. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2: 253-259
5. Nagshetty K, Channappa ST, Gaddad SM. Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* Typhi in India. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4: 70-73
6. Hatta M, Ratnawati. Enteric fever in endemic areas of Indonesia: an increasing problem of resistance. *J Infect Developing Countries.* 2008; 2(4): 279-282
7. Nikaido H, Pagès JM. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 Mar;36(2): 340-63
8. Ughachukwu PO and Unekwe PC1. Efflux Pump-Mediated resistance in Chemotherapy. *Annals of Medical and Health Sciences Research.* 2012;2; 2; 191-198
9. Baucheron S, Tyler S, Boyd D, Mulvey M.R, Chaslus-Dancla E, Cloeckeaert A.
10. AcrAB-TolC Directs Efflux-Mediated Multidrug Resistance in *Salmonella enterica*
11. Serovar Typhimurium DT104. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004Oct;48(10):3729-3
12. Yamasaki S, Nagasawa S, Fukushima A, Nishino MA Nishino K, Cooperation of the multidrug efflux pump and lipopolysaccharides in the intrinsic antibiotic resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1066-1070
13. Stavri, M., Piddock, L.J.V. and Gibbons, S. Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. *J. Antimicro. Chemother.* 2007;59: 1247-1260
14. Xian-Zhi Li, Hiroshi Nikaido. Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria. *Drugs.* 2009;69;12; 1555-1623
15. Baugh S, Phillips CR, Ekanayaka AS, Piddock LJ, Webber MA. Inhibition of multidrug efflux as a strategy to prevent biofilm formation. *J Antimicrob Chemother.* 2013.
16. Rana, T., Singh, S., Kaur, N., Pathania, K., Farooq, U. A Review on Efflux Pump Inhibitors of Medically Important Bacteria from Plant Sources. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 2014;26(2), 101-111

17. Ricci V, Blair J.M.A. and Piddock L.J.V. RamA, which controls expression of the MDR efflux pump AcrAB-TolC, is regulated by the Lon protease. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 1-8
18. Sumithra T G, Chaturvedi V K, Susan Cherian, Binsila B Krishnan and Siju Susan Jacob. Efflux Pump Inhibitors For Antibacterial Therapy. Indian Veterinary Research Institute, Izatnagar, U.P. JIVA. 2012;10:1; 69-75
19. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation zone diameters. Version 4.0, 2014. <http://www.eucast.org>.
20. Baucheron S, Coste F, Canepa S, et al. Binding of the RamR repressor to wild-type and mutated promoters of the ramA gene involved in efflux-mediated multidrug resistance in Salmonella enteric serovar Typhi murium. *Anti microb Agents Chemother* 2012;56:942-8

Potensi Pengembangan Tumbuhan Obat Etnis Talang Mamak sebagai Sumber senyawa Aktif biologis

Almudani, Muhammad dan Teruna , Hilwan Yuda*

Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Riau

*Corresponding author: Hilwan Yuda Teruna, hyteruna@lecture.unri.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Etnis Talang Mamak merupakan salah satu komunitas adat terpencil (KAT) atau suku pedalaman yang ada di Kabupaten Indragiri Hulu, Provinsi Riau. Etnis ini menggantungkan hidup dari alam sekitarnya untuk memenuhi kebutuhan makanan, pakaian dan obat-obatan. Pengetahuan tentang alam tumbuh-tumbuhan pada etnis ini merupakan hal yang amat penting dalam mempertahankan kelangsungan hidup mereka. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa dukun etnis ini mengerti dan menguasai pengetahuan tumbuhan obat.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antioksidan sebagai hasil *primary screening* dari 10 spesies yaitu daun rukam (*Flacourtia rukam*), daun mampening (*Lithocarpus bancanus*), daun tunjuk langit (*Helminthostacys zaylanica*), daun jelutong (*Dyera costulata*), daun boka-boka (*Tabernaemontana macrocarpa*), daun mahang (*Macaranga bancana*) dan melabaian (*Macaranga gigantea*), daun ribu-ribu (*Anisophyllea disticha*), daun ati-ati paladang (*Coleus scutellaroides*) dan daun medang perawas (*Litsea eliptica*).

Metode: Sampel dikumpulkan dari 3 lokasi, yaitu Kecamatan Rakit Kulim, Kelayang dan Batang Gansal di Kabupaten Indragiri Hulu, Provinsi Riau. Bahan yang digunakan berupa sampel kering. Sampel diekstraksi dengan metode maserasi diikuti ultrasonikasi menggunakan pelarut metanol. Metode antioksidan yang digunakan adalah *scavanging activity method* dengan menggunakan DPPH.

Hasil: Hasil uji aktivitas antioksidan menunjukkan bahwa 60% sangat aktif, 30% aktif dan 10% tidak aktif.

Kesimpulan: Tumbuhan obat yang berasal dari etnis Talang Mamak berpotensi untuk diteliti lebih lanjut untuk dikembangkan sebagai sumber senyawa aktif biologis.

Kata Kunci: Etnis Talang Mamak, obat tradisional, antioksidan

PENDAHULUAN

Etnis Talang Mamak merupakan salah satu komunitas adat terpencil (KAT) atau suku pedalaman yang ada di Kabupaten Indragiri Hulu, Provinsi Riau. Etnis ini menggantungkan hidup dari alam sekitarnya untuk memenuhi kebutuhan makanan, pakaian dan obat-obatan. Pada etnis ini, sistem pengetahuan tentang alam tumbuh-tumbuhan merupakan pengetahuan yang amat penting dalam mempertahankan kelangsungan hidup mereka. Mahyar¹ menginformasikan bahwa dukun etnis ini mengerti dan menguasai lebih dari 100 spesies tumbuhan yang digunakan sebagai obat penyakit infeksi pencernaan, infeksi tenggorokan (batuk), influenza, sakit kepala dan sakit punggung. Grosvernor² menginformasikan bahwa etnis ini memanfaatkan 114 spesies (dari 51 famili) tumbuhan obat untuk mengobati demam,

diare dan lain-lain. Hasil uji aktivitas antimikroba dari 114 spesies tersebut menunjukkan bahwa ekstrak aktif terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, fungi *Saccharomyces cerevisiae* dan *Fusarium oxysporum*³. Dari laporan Tim RISTOJA⁴diperoleh informasi sebanyak 59 spesies tanaman obat digunakan oleh etnis Talang Mamak di Desa Siambul untuk mengobati penyakit malaria, tumor, diare, disentri, cacar, batuk berdarah dan rabies. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antioksidan dari 10 spesies tumbuhan obat etnis Talang Mamak.



Gambar 1. Beberapa tumbuhan obat Talang Mamak: Jelutong (A), Ribu-ribu (B), Mahang (C), Mempening (D), Rukam (E) dan Tunjuk langit (F) (*Dokumen pribadi, 2018*)

BAHAN DAN METODE

Bahan

Sampel yang digunakan adalah daun rukam (*Flacourtia rukam*), daun mampening (*Lithocarpus bancanus*), daun tunjuk langit (*Helminthostacys zaylanica*), daun jelutong (*Dyera costulata*), daun (*Tabernaemontana macrocarpa*), daun mahang (*Macaranga bancana*), melabaian (*Macaranga gigantea*), daun ribu-ribu (*Anisophyllea disticha*), daun ati-ati paladang (*Coleus scutellaroides*), daun medang perawas (*Litsea eliptica*) yang dikumpulkan dari 3 lokasi, yaitu Kecamatan Rakit Kulim, Kecamatan Kelayang dan Kecamatan Batang Gangsal, Kabupaten Indragiri Hulu, Provinsi Riau. Lokasi ini berdekatan dengan Taman Nasional Bukit Tiga Puluh (TNBT) dan diidentifikasi di Jurusan Biologi, Fakultas (FMIPA), Universitas Riau. Bahan yang digunakan adalah metanol (Brataco), asam askorbat, kuarsetin, *trolox* dan *2,2diphenyl-1 picrylhydrazyl* (DPPH) (Sigma Aldrich).

Metode

Sampel keringsebanyak 100 g diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut metanol selama 3 x 24 jam dan diultrasonikasi selama 1 jam. Uji aktivitas antioksidan dilakukan menggunakan metode DPPH (*1,1- diphenyl-2- picryl hydrazyl*) (lihat Molyneux⁵ dan Scherer⁶) dengan sedikit modifikasi menggunakan *microplate reader*. Sampel sebanyak 2 mg dilarutkan dengan 2 mL metanol sehingga diperoleh konsentrasi sampel sebesar 1.000 µg/mL kemudian diencerkan dengan metode *two fold dilution* di dalam *96-well micoplate*. Sebanyak 50 µL sampel ditambah ditambahkan 80 µL DPPH dengan konsentrasi 100 µg/mL, kemudian diinkubasi selama 30 menit di tempat gelap. Absorbansi campuran diukur pada panjang gelombang 520 nm. Hal yang sama juga dilakukan pada kontrol positif asam

askorbat, *trolax* dan kuarsetin dengan masing - masing konsentrasi 100,000 - 3,125 µg/mL. Semua pengukuran dilakukan dengan triplo. Nilai % inhibisi dihitung sesuai Persamaan 1.

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{sampel}})}{A_{\text{kontrol}}} \times 100 \dots\dots\dots(1)$$

Ket: A_{kontrol} = Absorbansi tidak mengandung sampel

A_{sampel} = Absorbansi sampel

Nilai IC_{50} dihitung menggunakan persamaan logaritma ($y = a \ln X + b$) dari kurva kalibrasi dengan memplotkan konsentrasasi sampel vs nilai % inhibisi. Aktivitas antioksidan dinyatakan sebagai *antioxidant activity index* (AAI) (Persamaan 2) dengan kriteria sebagai berikut: $AAI < 0.5$ = tidak aktif, $0.5 > AAI > 1.0$ = sedang, $1.0 > AAI > 2.0$ = aktif, dan $AAI > 2.0$ = sangat aktif ⁶.

$$AAI = \frac{\text{Konsentrasi Akhir DPPH } (\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}})}{IC_{50} (\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}})} \dots\dots\dots(2)$$

HASIL

Hasil uji aktivitas antioksidan dari 10 spesies tumbuhan obat etnis Talang Mamak dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Hasil uji aktivitas antioksidan tumbuhan obat etnis Talang Mamak

Famili Spesies	Nama Lokal	IC₅₀ (µg/ml)	AAI	Kriteria
Apocynaceae				
<i>Dyera costulata</i>	Jelutong	280,633 0,058	± 0,356	Lemah
<i>Ervatamia sphaerocarpa</i>	Boka-boka	125,400 0,100	± 0,797	Sedang
Anisophylleaceae				
<i>Anisophyllea disticha</i>	Ribu - ribu	42,900 0,436	± 2,331	Sangat Kuat
Euphorbiaceae				
<i>Macaranga Bancana</i>	Mahang	42,833 0,416	± 2,335	Sangat Kuat
<i>Macaranga gigantea</i>	Melabaian	48,733 0,252	± 2,052	Sangat Aktif

Fagaceae				
<i>Lithocarpus bancanus</i>	Mampening	39,633 0,153	± 2,523	Sangat Aktif
Flacoutiaceae				
<i>Flacourtia rukam</i>	Rukam	31,700 0,173	± 3,155	Sangat Kuat
Labiatae				
<i>Coleus scutellaroides</i>	Ati - ati paladang	76,267 0,058	± 1,311	Kuat
Lauraceae				
<i>Litsea eliptica</i>	Medang Perawas	42,900 0,436	± 1,424	Kuat
Ophioglossaceae				
<i>Helminthostachys zeylanica</i>	Tunjuk Langit	45,467 0,208	± 2,199	Sangat Kuat
Asam Askorbat	-	8,600 ± 0,100	11,628	Sangat Kuat
Trolox	-	40,587 0,023	± 2,464	Sangat Kuat
Kuarsetin	-	30,100 0,100	± 3,322	Sangat Kuat

PEMBAHASAN

Pada **Tabel 1** dapat dilihat bahwa terdapat 6 spesies tumbuhan obat yang memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat yaitu *A. disticha*, *M. bancana*, *M. gigantea*, *L. bancanus*, *F. rukam* dan *H. zeylanica*. Hasil studi literatur diperoleh informasi bahwa genus tanaman obat tersebut banyak mengandung senyawa flavonoid. Senyawa katekin dari genus *Anisophyllea*⁷. Pada genus *Macaranga* terdapat turunan flavanon pada *M. triloba*⁸, serta prenil flavonoid pada *M. Kurzii*⁹. Pada genus *Lithocarpus* senyawa flavonoid juga ditemukan pada *L. Polystachyus*¹⁰. Pada genus *Flacourtia* juga ditemukan senyawa fenolik glikosida seperti flacoutin pada *F. Indica*¹¹. Pada spesies *H. zeylanica* Taiwan juga ditemukan senyawa ugonin yang merupakan turunan flavonoid¹².

Dari hasil pengujian 10 spesies tumbuhan obat tersebut terdapat 1 spesies yang memiliki aktivitas antioksidan lemah sehingga dapat dikategorikan tidak aktif serta 3 spesies yang memiliki aktivitas sedang hingga kuat sehingga dapat dikategorikan aktif sehingga diperoleh presentase keaktifannya yaitu 60% sangat aktif, 30% aktif dan 10% tidak aktif.

KESIMPULAN

Hasil uji aktivitas antioksidan yang berdasarkan nilai AAI maka dari 10 spesies tumbuhan obat tersebut menunjukkan bahwa 60% sangat aktif, 30% aktif dan 10% tidak aktif. Oleh sebab itu dapat disimpulkan bahwa tumbuhan tersebut memiliki potensi sebagai sumber senyawa aktif biologis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi RI yang telah memberikan hibah Penelitian Tim Pascasarjana – DRPM Tahun Anggaran 2018-2020 serta masyarakat Talang Mamak di tiga kecamatan tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mahyar UW, Burley JS, Soejarto DD, *et al.* Medicinal plants of Siberida (Riau Province, Sumatra, Indonesia). *J. Ethnopharmacol.* 1991; **31**: 217–237.
2. Grosvenor PW, Gothard PK, McAdham NC, Suprlono A, Gray DO. Medicinal plants from Riau Province, Sumatra, Indonesia. Part 1: Uses. *J. Ethnopharmacol.* 1995; **45**: 75–95.
3. Grosvenor PW, Supriono A, Gray D. Medicinal plants from Riau Province, Sumatra, Indonesia. Part 2: Antibacterial and antifungal activity. *J. Ethnopharmacol.* 1995; **45**: 97–111.
4. Tim RISTOJA. Riset khusus eksplorasi pengetahuan lokal etnomedisin dan tumbuhan Obat di Indonesia berbasis komunitas. Kerjasama LEMLIT UR dengan LITBANGKES RI. 2012. p.47 - 64.
5. Molyneux P. The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakar J. Sci. Technol.* 2004; **26** (2003): 211–219.
6. Scherer R, Godoy HT. Antioxidant Activity Index (AAI) by the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *Food Chem.* 2009; **112**: 654–658.
7. Khallouki F, Bartsch H, Owen RW. Isolation, purification and identification of ellagic acid derivatives, catechins, and procyanidins from the root bark of *Anisophyllea dichostyla* R. Br. *Food Toxicol* 2007; **45**: 472–485.
8. Zakaria I, Ahmat N, Jaafar FM, Widyawaruyanti A. Fitoterapia flavonoids with antiplasmodial and cytotoxic activities of *Macaranga triloba*. *Fitoterapia* 2012; **83**(5): 968–972.
9. Yang DS, Wei JG, Peng WB, Wang SM, Sun C, Yang YP, *et al.* Cytotoxic prenylated bisbenzyls and flavonoids from *Macaranga kurzii*. *Fitoterapia* 2014; **99**: 261–266.
10. Hou S, Xu S, Jiang D, Chen S, Wang L. Effect of the flavonoid fraction of *Lithocarpus polystachyus* Rehd. on spontaneously hypertensive and normotensive rats. *J. Ethnopharmacol* 2012; **143** (2): 441–447.
11. Sashidhara K V, Singh SP, Vardan S, Srivastava RK, Srivastava K, Saxena JK, *et al.* Isolation and identification of b-hematin inhibitors from *Flacourtia indica* as promising antiplasmodial agents q. *Eur. J. Med. Chem.* 2013; **60**: 497–502.
12. Huang Y, Yeh P, Shen C, Chen C. Antioxidant flavonoids from the rhizomes of *Helminthostachys zeylanica*. *Phytochemistry* 2003; **64**: 1277–1283.

Aktivitas Antibakteri *Lotion* Kombinasi Minyak Atsiri Daun Sirih (*Piper betle* Linn) dan Serai Wangi (*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle)

Rasidah Rasidah*, Hayati Rima, Sari Amelia, Munira Munira, Zakiah Noni

Politeknik Kesehatan (Poltekkes) Kemenkes RI Aceh

Jl. Soekarno-Hatta, Lampeunurut, Darul Imarah, Aceh Besar

*Corresponding author : Rasidah, rara.rsdh@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang : Penyakit infeksi merupakan penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat dan sampai saat ini merupakan penyakit teratas penyebab kematian di negara berkembang seperti negara Indonesia. Salah satu bakteri yang menyebabkan infeksi adalah *Staphylococcus aureus*. Sirih (*Piper betle* Linn) dan serai wangi (*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle.) banyak digunakan dalam mengobati penyakit infeksi karena mengandung minyak atsiri yang diketahui mempunyai efek antibakteri. Untuk meningkatkan penggunaan dari minyak atsiri daun sirih dan serai wangi maka perlu dibuat menjadi sediaan farmasi yang lebih praktis, diantaranya adalah bentuk *lotion*.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *lotion* kombinasi minyak atsiri daun sirih (*Piper betle* Linn) dan serai wangi (*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle) dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

Metode : Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorium dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari enam perlakuan (aquades, basis *lotion* (F0), *lotion* 1% (F1), *lotion* 5% (F2), *lotion* 10% (F3), dan kloramfenikol) dan masing-masing 3 kali ulangan.

Hasil penelitian : Hasil uji aktivitas antibakteri sediaan *lotion* ketiga konsentrasi berpengaruh terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* ($P=0,000$). Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan antara F1 dan F2 tidak ada perbedaan yang signifikan ($P>0,05$), tetapi F1 dan F3 berbeda signifikan ($P<0,05$).

Kesimpulan : Sediaan *lotion* ketiga konsentrasi dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

Kata Kunci : *Piper betle* Linn, *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle , *lotion*, antibakteri, *Staphylococcus aureus*.

PENDAHULUAN

Penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat dan sampai saat ini adalah penyakit infeksi, penyakit ini merupakan penyakit teratas penyebab kematian di negara berkembang seperti negara Indonesia. Mikroorganisme penyebab infeksi, terutama bakteri cenderung bersifat resisten terhadap antibiotik. Berbagai upaya telah dilakukan untuk menangani penyakit infeksi, antara lain dengan cara menghambat pertumbuhan mikroba penyebab infeksi (patogen). Salah satu caranya adalah dengan menggunakan senyawa antimikroba.¹

Beberapa tumbuhan yang mengandung senyawa antimikroba diantaranya adalah daun sirih (*Piper betle* Linn) dan serai wangi (*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle). Daun sirih diketahui

mempunyai efek antibakteri terhadap beberapa jenis bakteri, salah satunya adalah *Staphylococcus aureus*.^{2,3} Pada daun sirih terkandung minyak atsiri yang komponen utamanya adalah fenol dan senyawa turunannya, antara lain adalah klavikol yang memiliki daya bakterisida lima kali lebih kuat dibanding fenol.⁴

Serai memiliki senyawa aktif yang dapat digunakan untuk pengobatan seperti antibakteri, antifungi dan antiinflamasi.⁵ Salah satu senyawa aktif yang memiliki aktivitas antibakteri pada serai wangi adalah sitronelal (merupakan komponen penyusun minyak atsiri).⁶ Selain sitronelal serai juga mengandung geraniol di dalam minyak atsirinya, hasil uji aktivitas antibakteri menunjukkan bahwa minyak atsiri serai wangi memiliki aktivitas antibakteri yang sangat nyata terhadap *Staphylococcus aureus* dengan konsentrasi optimal 50%.⁷

Berdasarkan aktivitas antibakteri yang dimiliki daun sirih dan serai wangi, maka perlu dikembangkan menjadi suatu sediaan farmasi untuk meningkatkan penggunaannya. Salah satu sediaan farmasi yang dapat digunakan dalam terapi antibakteri di kulit adalah *lotion*. Sediaan *lotion* dipilih karena stabilitasnya baik, sediaanannya halus, mudah digunakan, mampu menjaga kelembapan kulit, tidak mengiritasi kulit dan mempunyai tampilan yang lebih menarik.⁸

Berdasarkan uraian diatas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang formulasi dan uji antibakteri *lotion* kombinasi dari minyak atsiri daun sirih (*Piper betle* Linn) dan serai wangi (*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle) dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Minyak atsiri daun sirih sirih (*Piper betle* Linn) dan minyak atsiri daun serai wangi (*Cymbopogon nardus* L.), cera alba, asam stearat, metil paraben, propil paraben, propilenglikol, TEA, lanolin dan aquadest, bakteri *Staphylococcus aureus* yang diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan Unsyiah, media *Nutrien Agar*, kapas, kertas cakram kosong dengan diameter \pm 5mm, cakram kloramfenikol.

Alat destilasi, timbangan analitik, blender, *Beaker glass*, gelas ukur, labu Erlenmeyer, pipet volume, cawan petri, tabung reaksi, spatula, batang pengaduk, *hot plate*, *Viscometer Brookfield*, sentrifugator, wadah *lotion*, lampu Bunsen, ose, batang bengkok, pipet tetes, pinset, autoklaf, inkubator dan mistar.

Metode

Penyiapan Sampel dan Destilasi Minyak Atsiri

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah daun sirih berwarna hijau segar yang diambil di daerah Lambaro dan daun serai wangi yang berasal dari Takengon. Masing-masing sampel dibersihkan dan dicuci, potong menjadi bagian yang lebih kecil kemudian dimasukkan dalam alat destilasi uap, dan di destilasi selama \pm 6 jam.

Formulasi *Lotion* Antibakteri dari Minyak Atsiri Daun Sirih dan Daun Serai Wangi

Formula dari lotion dapat dilihat pada Tabel 1. Siapkan alat dan bahan kemudian panaskan lumpang terlebih dahulu menggunakan air panas. Lanolin, cera alba, asam searat dan propil paraben dileburkan dalam cawan porselen diatas penangas air (M1). Metil paraben,

propilenglikol dan trietanolamin dileburkan dalam cawan porselen diatas penangas air (M2).Kemudian M1 di campur M2 di atas penangas air.Campuran massa 1 dan massa 2 dimasukkan ke dalam lumpang panas dan gerus cepat hingga terbentuk massa *lotion*.Tambahkan sebagian aquadest sedikit demi sedikit ke dalam lumpang gerus sampai homogen.Kemudian tambahkan minyak atsiri (persentase minyak atsiri sesuai perlakuan), sedangkan basis lotion (F0) tanpa penambahan minyak atsiri. Kemudian tambahkan sisa aquadest sedikit demi sedikit gerus sampai homogen.Selanjutnya dimasukkan ke dalam wadah *lotion* yang sudah di kalibrasi.Ditambahkan sisa aquadest ke dalam wadah *lotion* sampai 100 mL.⁹

Uji Mikrobiologi

Siapkan *petridish* sebanyak tuangkan media NA sebanyak \pm 40 mL. Setiap *petridish* dibagi menjadi 6 area.Suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* diinokulasikan sebanyak 0,5 mL di atas permukaan media NA, lalu diratakan dengan menggunakan batang bengkok.Cakram yang sudah steril direndam dalam masing-masing perlakuan. Masing-masing kertas cakram ditempelkan di atas permukaan media, kemudian media diinkubasi pada suhu 37°C selama 2 x 24 jam.Diukur masing-masing diameter zona hambat yang terbentuk dengan menggunakan mistar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Formulasi basis lotion dan formula sediaan kombinasi minyak atsiri daun sirih dan daun serai wangi dengan rasio 1:1⁹

No.	Formula	F 0	F 1	F 2	F 3
<i>Lotion</i>					
1.	Minyak Atsiri Daun Sirih dan Serai Wangi	-	1 %	5 %	10 %
2.	Cera Alba	2,5 g	2,5 g	2,5 g	2,5 g
3.	Asam Stearat	4 g	4 g	4 g	4 g
4.	Metil Paraben	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g
5.	Propil Paraben	0,05 g	0,05 g	0,05 g	0,05 g
6.	Propilenglikol	5 mL	5 mL	5 mL	5 mL
7.	Trietanolamin	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
8.	Lanolin	3 g	3 g	3 g	3 g
9.	Aquadest ad	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL

Keterangan :

F0 : Formula *lotion* tanpa minyak atsiri daun sirih dan daun serai wangi (basis)

F1 : Formula *lotion* dengan atsiri daun sirih dan daun serai wangi 1%

F2 : Formula *lotion* dengan atsiri daun sirih dan daun serai wangi 5%

F3 : Formula *lotion* dengan atsiri daun sirih dan daun serai wangi 10%

Hasil destilasi minyak atsiri daun sirih secara organoleptis berwarna hijau kehitaman dan memiliki bau khas daun sirih dengan rendemen sebesar 0,11%. Pada serai wangi organoleptis minyak atsiri berwarna kuning dan memiliki bau khas daun serai wangi dengan rendemen 0,15%. Minyak atsiri sirih dan serai wangi ini yang digunakan peneliti untuk membuat sediaan. Pada penelitian ini dibuat sediaan *lotion* dengan 4 formula yang berbeda yaitu kontrol negatif, *lotion* dengan penambahan minyak atsiri daun sirih dan serai wangi 1%, 5% dan 10%. Sediaan *lotion* yang terbentuk memiliki warna krem kecoklatan dengan bau khas minyak atsiri serai wangi dan sirih, pH sebesar 7 dan sediaan *lotion* menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran kasar.¹⁰

Tabel 2. Rata-rata Diameter Zona Hambat dan Klasifikasi Respon Hambatan Formula Lotion Kombinasi Minyak Atsiri Daun Sirih dan Daun Serai Wangi terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*

Perlakuan	Rata-rata diameter zona hambat (mm) ± SD	Kategori
Aquadest	0 ^a ± 0,00	Tidak ada zona hambat
Kontrol (kloramfenikol) positif	27,00 ^d ± 3,46	Sangat Kuat
Basis <i>lotion</i> (F0)	0 ^a ± 0,00	Tidak ada zona hambat
<i>Lotion</i> 1% (F1)	15,33 ^b ± 0,58	Kuat
<i>Lotion</i> 5% (F2)	17,00 ^{bc} ± 1,00	Kuat
<i>Lotion</i> 10% (F3)	19,33 ^c ± 2,08	Kuat

Ket : *Superscript* yang ditunjukkan dengan huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang nyata (P < 0,05).

Hasil pengamatan daya hambat *lotion* terhadap bakteri *S. aureus* (Tabel 2) menghasilkan daya hambat bakteri dengan diameter rata-rata *lotion* 1% (F1) sebesar 15,33 mm, *lotion* 5% (F2) sebesar 17 mm, dan *lotion* 10% (F3) sebesar 19,33 mm yang menunjukkan terdapat daya hambat bakteri dan termasuk kategori kuat.¹¹ Hasil uji stasistik menggunakan ANOVA menunjukkan diameter zona hambat bakteri *S. aureus* dengan P=0,000 yang berarti perlakuan yang diberikan berpengaruh terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* pada media NA, yang bermakna *Lotion* dengan konsentrasi 1%, 5% dan 10% dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Uji lanjut yang digunakan adalah uji Duncan, uji ini digunakan untuk melihat perlakuan mana yang memiliki efek yang sama atau berbeda dan efek yang terkecil sampai efek yang terbesar antara satu dengan lainnya. Uji Duncan terhadap diameter zona hambat bakteri *Staphylococcus aureus* untuk *lotion* F1 dan F2 menunjukkan bahwa *lotion* tidak memiliki perbedaan yang nyata (P > 0,05), dan untuk *lotion* F1 dengan *lotion* F3 menunjukkan perbedaan yang nyata (P < 0,05), dan F2 dengan F3 menunjukkan tidak ada perbedaan yang nyata (P > 0,05)

Zona hambat yang terbentuk pada penelitian ini dapat disebabkan karena daun sirih mengandung minyak atsiri yang komponen utamanya adalah fenol dan senyawa turunannya, antara lain adalah kavikol yang memiliki daya bakterisida lima kali lebih kuat dibanding fenol.⁴ Sedangkan serai wangi memiliki kandungan minyak atsiri seperti sitronelal dan

geraniol yang berfungsi sebagai antibakteri, hasil uji aktivitas antibakteri terdahulu menunjukkan bahwa minyak atsiri serai wangi memiliki aktivitas antibakteri yang sangat nyata terhadap *S. aureus* dengan konsentrasi optimal 50%.⁷ Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengujikan senyawa minyak serai wangi dalam mengatasi dan menghambat pertumbuhan bakteri berasal dari sitronelal dan geraniol. Geraniol merupakan alkohol primer, mekanisme golongan alkohol dalam menghambat pertumbuhan mikroba adalah dengan cara denaturasi protein. Sedangkan sitronelal adalah golongan aldehid, mekanisme aldehid dalam menghambat pertumbuhan mikroba adalah dengan cara inaktivasi beberapa enzim melalui alkilasi gugus nukleofil dan denaturasi protein.¹²

KESIMPULAN

Lotion kombinasi dari minyak atsiri daun sirih (*Piper betle* Linn) dan serai wangi (*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle) dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Poltekkes Kemenkes Aceh yang telah mendanai penelitian ini dan kepada semua pihak yang telah mendukung hingga penelitian ini dapat terlaksana.

DAFTAR PUSTAKA

1. Priyanto. Farmakoterapi dan Terminologi Medis. Depok. 2009. p143-155.
2. Putri ZF. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten [skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2010.
3. Poeloengan M, Komala I, Noor SM, Andriani, Riyanti SRP. Aktivitas air perasan, minyak atsiri dan ekstrak etanoldaun sirih terhadap bakteri yang diisolasi dari sapi mastitis subklinis. National Seminar on Animal Husbandry and Veterinary Technology. 2006 ; 45(2) 46-58.
4. Nalina T, Rahim ZHA. The crude aqueous extract of Piper betel L and its antibacterial affect towards *Streptococcus mutans*. Am J Biochem Biotech 2007; 3(1):10-5
5. Chooi, O.H. *Rempah Ratus: Khasiat Makanan dan Ubatan*. Prin-AD SDN.BHD. Kuala Lumpur. 2008. 202-203.
6. Agustian, E., Sulaswatty, A., Tasrif, Laksmon, J.A., dan Adilina, B. Pemisahan Sitronelal dari Minyak Wangi Serai Wangi Menggunakan Unit Fraksionasi Skala Bench. *Jurnal Teknologi Industri Pertanian*. 2007;17(2):49-53.
7. Riska, Maya. Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Serai Wangi (*Cymbopogon nardus* L.) Terhadap Isolat Klinis *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro. *Skripsi*. Unsyiah. Aceh. 2013.
8. Ansel, M. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Universitas Indonesia Press. Jakarta. 2005.
9. Caesar, R. Y., Hapsari, I., Dhiani, B. A. Formulasi dan Aktivitas Antibakteri Lotion Minyak Atsiri Buah Adas (*Foeniculum vulgare* Mill). *Media Farmasi*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto. 2014;11(1):41-54.
10. Depkes, RI. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta. 1979.

11. Morales, G; Sierra, P; Mancilla; Paredes, A; Loyola, L.A; Gallardo, O; Borquez, J. *Secondary Metabolites from Four Medical Plant from North Chile. Antimicrobial Activity and Biototoxicity against Artemia Salina*. J Chile Chem. 2003;48(2):13-8
12. Siswandono. *Kimia Medisinal*. Airlangga University Press. Surabaya. 1995.p 279

Formulasi Dan Uji Aktivitas Antioksidan Sediaan Krim Ekstrak Etanol 70% Daun Ashitaba (*Angelica keiskei* Koidz) Dengan Setil Alkohol Sebagai *Stiffening Agent*

Suryani Nelly, Betha OS, Rahmatika Amalia

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,

UIN Syarif Hidayatullah Jakarta

Suryani Nelly

Nelly.suryani@uinjkt.ac.id

ABSTRAK

Daun ashitaba (*Angelica keiskei* Koidz) mengandung senyawa tanin yang disebut juga dengan polifenol yang berfungsi sebagai antioksidan untuk melindungi tubuh dari pengaruh buruk yang dapat menyebabkan kerusakan kulit seperti penuaan dini. Sejauh ini belum ditemukan adanya penelitian mengenai pemanfaatan ashitaba dalam sediaan krim *antiaging*. Tipe krim yang digunakan dalam formula yang mengandung bahan aktif polifenol adalah tipe minyak dalam air (M/A), agar mencapai sistem pengangkutan yang optimal dan juga tidak lengket, mudah dibersihkan, tidak berminyak serta meninggalkan rasa nyaman dibandingkan dengan tipe krim air dalam minyak (A/M). Dalam pembuatan sediaan krim penggunaan *stiffening agent* yaitu setil alkohol sebagai peningkat viskositas merupakan salah satu hal yang harus diperhatikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh setil alkohol terhadap stabilitas fisik sediaan krim pada hari ke-1 dan hari ke-21. Dalam penelitian ini krim diformulasikan dengan variasi konsentrasi setil alkohol yaitu F1 (2%), F2 (4%) dan F3 (6%). Stabilitas krim dilihat dari evaluasi fisik yang dilakukan meliputi organoleptis, homogenitas tekstur, pH, viskositas dan uji stabilitas mekanik dengan metode sentrifugasi. Hasil penelitian menunjukkan semakin tinggi konsentrasi setil alkohol, maka semakin tinggi viskositas dan stabilitas fisik krim. Krim ekstrak ashitaba yang memiliki stabilitas fisik yang baik yaitu krim yang mengandung setil alkohol sebanyak 6%.

Keyword: ekstrak ashitaba, krim dan setil alkohol

PENDAHULUAN

Ashitaba (*Angelica keiskei* Koidz) merupakan tumbuhan yang berasal dari pulau Hachijo. Ashitaba mirip dengan tanaman seledri, namun bedanya pada ukuran tanaman yang dimiliki oleh ashitaba lebih tinggi dan lebih besar. Ashitaba dan seledri masih satu famili yaitu Apiceae.

Keistimewaan ashitaba yaitu pertumbuhannya yang sangat cepat apabila tanaman ini dipetik daunnya hari ini, maka keesokan harinya daunnya sudah tumbuh lagi sehingga dikenal juga dengan sebutan "*tomorrow leaf* atau 明日葉 ashitaba". (Nagata et al., 2007).

Ashitaba memiliki banyak manfaat diantaranya sebagai antihipertensi, antristroke (Ogawa dkk., 2005), antidiabetes (Enoki dkk., 2007) memiliki aktivitas antimikroba terhadap bakteri *Helicobacter pylori* (Fukuo dkk., 2005)¹², antiinflamasi (Lee dkk., 2010), antitumor (Toshihiro dkk., 2011), antiulser (Baba dkk., 1998), dan antioksidan (Li dkk., 2009). Dan

juga mengandung senyawa kimia golongan alkaloid, saponin, flavonoid, triterpenoid dan glikosida yang cukup kuat, dan khusus pada daun terdapat senyawa kimia golongan tanin paling kuat yang disebut juga dengan polifenol, senyawa golongan polifenol memiliki aktivitas antioksidan 100 kali lebih besar dibandingkan dengan vitamin C dan 25 kali dari vitamin E (Sembiring dan Manoi, 2011).

Menurut Wicaksono dan Syarifudin (2003) dalam Sembiring dan Manoi (2011), efek antioksidan yang dimiliki oleh ashitaba lebih tinggi dibandingkan dengan anggur, teh hijau, maupun kedelai.

Sediaan topikal yang banyak digunakan dalam dunia kosmetik adalah krim. Sediaan krim banyak dipilih karena memiliki banyak keuntungan diantaranya memiliki nilai estetika yang cukup tinggi, mudah dalam penggunaan dan juga berfungsi sebagai pelindung yang baik bagi kulit. (Erawati, 2016; Mita, 2015)

Kekentalan atau viskositas sediaan termasuk salah satu hal yang harus diperhatikan dalam pembuatan sediaan krim. Setil alkohol merupakan salah satu bahan yang memiliki fungsi sebagai *stiffening agent* atau pengental. Konsentrasi yang digunakan yaitu 2-10% (Setiawati dkk., 2014). Penambahan bahan tersebut dalam pembuatan sediaan krim harus diperhatikan, bila krim terlalu kental, maka krim akan susah untuk diambil atau dituang sedangkan bila terlalu encer, maka lebih tepat disebut sebagai sediaan *lotion* (Nurdianti dan Rahmiyani, 2016).

Setiawati dkk (2014), juga telah membuktikan bahwa semakin tinggi konsentrasi setil alkohol, maka semakin besar nilai viskositasnya dan stabilitas fisik sediaan akan semakin meningkat. Stabilitas sediaan krim ditandai dengan tidak terjadinya perubahan sifat dan karakteristiknya selama penyimpanan.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan adalah, *homogenizer* (Nissei), *hot plate*, neraca analitik digital (GH 202, OGS, Japan), *refrigerator*, pH meter (F-52, Horiba, Jepang), *sentrifuge*, spatula, *viscotester* Haake 6R (Thermo Scientific, Jerman), dan alat-alat gelas (Pyrex, USA).

Bahan

Bahan yang digunakan adalah ekstrak ashitaba, asam stearat, asam sitrat, metil paraben (Bratako), propil paraben (Bratako), gliserin, trietanolamin dan setil alkohol.

Metode penelitian

Pengukuran Standarisasi Ekstrak Ashitaba Standarisasi Spesifik

Identitas

Ekstrak dideskripsikan tata nama yang meliputi nama ekstrak, nama latin tumbuhan, bagian tumbuhan yang digunakan dan nama Indonesia tumbuhan (Depkes, 2000).

Proses Pembuatan Krim Ekstrak Ashitaba

Proses pembuatan diawali dengan penimbangan bahan-bahan yang akan digunakan dalam pembuatan sediaan krim ekstrak ashitaba. Bahan yang termasuk dalam fase air yaitu trietanolamin, metil paraben, propil paraben, gliserin dan aquades dipanaskan hingga suhu

70°C. Bahan yang termasuk fase minyak yaitu asam stearat dan setil alkohol dileburkan diatas penangas air hingga suhu 70°C. Fase minyak ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam fase air kemudian dilakukan proses pengadukan dengan *homogenizer* hingga terbentuk basis krim. Setelah itu ditambahkan ekstrak ashitaba dan diaduk hingga homogen. Kemudian di adjust pH dengan asam sitrat dan dihomogenkan (Erawatidkk2016denganmodifikasi).

HASIL

Hasil Formulasi Sediaan Krim Ekstrak Ashitaba

Formulasi sediaan krim yang digunakan diadaptasi dari formulasi yang telah dilakukan oleh Setiawati dkk (2014), dengan beberapa modifikasi diantaranya yaitu penggunaan ekstrak ashitaba sebagai zat aktif, konsentrasi asam stearat 5,5 % dan trietanolamin 1,5%, dan penggunaan asam sitrat. Krim ekstrak ashitaba dibuat dalam tiga formula dengan tipe krim minyak dalam air (M/A). Perbedaan ketiga formula terletak pada konsentrasi setil alkohol yang digunakan yaitu pada krim F1 2 %, F2 4% dan F3 6%, karena pada konsentrasi tersebut setil alkohol berfungsi sebagai *stiffening agent* atau pengental dalam sediaan krim yaitu 2-10% (Rowe dkk., 2009). Pemilihan ketiga variasi konsentrasi setil alkohol yang digunakan berdasarkan optimasi yang dilakukan untuk mendapatkan krim dengan konsistensi yang lembut atau tidak keras. Selain itu, setil alkohol juga berfungsi sebagai peningkat stabilitas fisik dengan cara menghasilkan *barrier* monomolekular dan padat pada lapisan antar muka suatu emulsi sehingga mengurangi koalesens droplet (Rowe dkk., 2009). Tujuan dari variasi konsentrasi setil alkohol pada ketiga formula krim yaitu untuk mendapatkan formula krim yang memiliki kualitas dan stabilitas fisik yang baik.

Gliserin dalam formula krim ekstrak ashitaba digunakan sebesar 10%. Pada konsentrasi tersebut gliserin dapat berfungsi sebagai humektan dan emolien yaitu, sebagai bahan yang mempertahankan air pada sediaan dan juga dapat meningkatkan melembabkan kulit, karena gliserin bersifat higroskopis yang dapat mengikat air atau mengurangi jumlah penguapan air (Mitsui, 1997; Rowe dkk., 2009).

Metil paraben dan propil paraben digunakan sebagai pengawet. Penggunaan golongan paraben sebagai pengawet dikarenakan paraben merupakan pengawet yang memiliki toksisitas yang rendah, tidak berbau, tidak menyebabkan kotor dan tidak menimbulkan iritasi (Rowe dkk., 2009).

Asam stearat dan trietanolamin digunakan sebagai emulgator. Konsentrasi asam stearat dan trietanolamin yang digunakan dalam formula ini sebagai emulgator yaitu 5,5% dan 1,5%. Konsentrasi yang digunakan tersebut berdasarkan hasil optimasi yang dilakukan, yaitu pada konsentrasi yang lebih tinggi dari konsentrasi tersebut dihasilkan krim yang keras dan banyak terdapat buih busa. Hal ini dikarenakan penggunaan asam stearat sebagai emulgator dalam sediaan topikal akan membentuk basis yang kental dan tingkat kekentalannya dipengaruhi oleh jumlah *alkalizing agent* yang digunakan yaitu trietanolamin. Selain itu, pencampuran asam stearat dan trietanolamin akan membentuk sabun anionik dengan pH sekitar 8 (Rowe dkk., 2009). Penambahan asam sitrat dalam ketiga formula krim berfungsi untuk menurunkan pH sediaan krim (Rowe, 2009). Sehingga pH krim yang diperoleh masuk dalam rentang pH krim yang ideal untuk kulit yaitu diantara 4,5-7 (Wasitaadmadja, 1997).

Hasil Evaluasi Fisik Sediaan Krim Ekstrak Ashitaba

Hasil Pengamatan Organoleptis

Hasil pengamatan organoleptis (tabel 1) yang dilakukan pada krim F1, F2 dan F3 pada hari ke-1 menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki warna hijau muda kekuningan, bau khas, memiliki tekstur krim yang lembut, tidak lengket dan sedikit berminyak setelah diaplikasikan ke kulit. Setelah dilakukan penyimpanan selama 21 hari krim F3 tidak mengalami perubahan warna sedangkan krim F1 dan F2 mengalami perubahan warna menjadi hijau kekuningan sedikit pucat. (tabel 2) Ketiga formula krim tidak menimbulkan perubahan bau dan tekstur.

Hasil Pengamatan Homogenitas Tekstur

Pengamatan homogenitas tekstur sediaan krim F1, F2 dan F3 dilakukan pada hari ke-1 dan hari ke-21. Hal ini bertujuan untuk melihat dan mengetahui tercampurnya bahan-bahan yang digunakan dalam sediaan. Berdasarkan hasil pengamatan (tabel 3) diketahui bahwa ketiga formula krim homogen pada hari ke-1 dan setelah penyimpanan selama 21 hari. Homogenitas tekstur sediaan krim ditunjukkan dengan tidak adanya partikel kasar atau gumpalan-gumpalan pada kaca objek.

Hasil Uji Stabilitas Mekanik dengan Metode Sentrifugasi

Pengamatan hasil uji sentrifugasi pada krim F1, F2 dan F3 yang dilakukan pada hari ke-1 dan hari ke-21, bertujuan untuk mengetahui kestabilan krim setelah pengocokkan yang sangat kuat.

Berdasarkan (tabel 4), diketahui bahwa ketiga formula krim setelah dilakukan sentrifugasi selama 30 menit dengan kecepatan 5000 rpm pada hari ke-1 dan hari ke-21 tidak mengalami pemisahan fase. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga formula krim stabil. Kecepatan sentrifugasi 5000-10000 rpm selama 30 menit dianggap setara dengan efek gaya gravitasi yang akan diterima krim dalam penyimpanan selama satu tahun (Margisuci dkk., 2015).

Hasil Pengukuran PH

Berdasarkan (tabel 5), dapat diketahui bahwa pada hari ke-1 nilai pH krim F1, F2 dan F3 berturut-turut, yaitu 6,347, 6,285 dan 6,167. Setelah dilakukan penyimpanan selama 21 hari ketiga formula krim mengalami peningkatan nilai pH. Nilai pH krim F1 menjadi 6,816, pH krim F2 menjadi 6,570 dan pH krim F3 menjadi 6,233. Namun, peningkatan nilai pH yang terjadi pada ketiga formula krim masih dalam rentang pH yang ideal untuk kulit, yaitu 4,5-7 (Wasitaatmadja, 1997). Jika nilai pH krim yang terlalu basa dapat menyebabkan kulit menjadi bersisik, sedangkan pH yang terlalu asam dapat menimbulkan iritasi kulit (Djajadisastra, 2004).

Selain untuk mengetahui derajat keasaman, nilai pH juga dapat menjadi parameter dalam menentukan stabilitas suatu sediaan, diketahui bahwa peningkatan nilai pH yang terjadi pada hari ke-21 dari F1 sampai F3 semakin rendah. Hal ini menunjukkan bahwa semakin meningkatnya konsentrasi setil alkohol pada formula krim, maka stabilitas sediaan krim semakin meningkat.

Hasil Pegukuran Viskositas

Berdasarkan (tabel 6), dapat diketahui bahwa nilai viskositas sediaan meningkat dari F1 sampai F3. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi setil alkohol, maka semakin tinggi viskositas sediaan krim. Nilai viskositas krim F1, F2 dan F3 pada hari ke-1

berturut-turut yaitu 39470 cPs, 79800 cPs dan 103730 cPs. Pada penyimpanan hari ke-21 nilai viskositas krim F1, F2 dan F3 mengalami penurunan menjadi 27410 cPs, 54120 cPs, dan 80280 cPs.

Penurunan viskositas dapat disebabkan oleh kenaikan ukuran globul yang terjadi akibat semakin encernya sediaan sehingga menyebabkan mudah Bergeraknya fase terdispersi dalam medium pendispersi, peluang terjadinya tabrakan antar sesama globul semakin tinggi. dan globul akan cenderung bergabung menjadi partikel yang lebih besar (Intan dkk., 2012; Traynor dkk., 2013 dalam Indayanti, 2014). Namun, penurunan nilai viskositas yang terjadi pada ketiga formula krim masih memenuhi kriteria nilai viskositas krim minyak dalam air yang ideal yaitu tidak kurang dari 5000 cPs (Gozali dkk., 2009).

KESIMPULAN

Perbedaan konsentrasi setil alkohol pada krim ekstrak ashitaba mempengaruhi stabilitas fisik krim yaitu pada organoleptis, nilai pH dan viskositas krim.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baba, K., Taniguchi, M., dan Nakata, K. 1998. *Studies on Angelica keiskei "Ashitaba"*. Foods Food Ingredients J. Jpm. 178, 52-60..
2. Djajadisatra, 2004. *Cosmetic Stability*. Departemen Farmasi Fakultas matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Depok.
3. Enoki, T., Ohnogi, H. dan Nagamine K. 2007. *Antidiabetic Activities of Chalcones Isolated From A Japanese Herb Angelica keiskei*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 55 : 6013-6017.
4. Erawati, E., Pratiwi, D., dan Zaky, M. 2016. *Pengembangan Formulasi dan Evaluasi Fisik Sediaan Krim Ekstrak Etanol 70% Daun Labu Siam (Sechium edule (Jacq.) Swatz)*. Farmagazine : Tangerang, Vol. 3(1).
5. Fukuo, Y., Kazuya, O., dan Hayami Gun. 2005. *Antimicrobial Agent*. Japan Bio Science. 11:160,190.
6. Gozali, D., Abdassah, M., Subghan, A., dan. Al Lathiefah, S.2009. *Formulasi Krim Pelembab Wajah yang Mengandung Tabir Surya Nanopartikel Zink Oksida Salut Silikon*. Farmaka.Vol 7 (1).
7. Lee, H, J., dkk. 2010. *Antiinflammatory Activity of Angelica keiskei Through Suppression of Mitogen Activated Protein Kinases and Nuclear Factor- κ B Activation Pathways*. Journal of Medicinal Food. Jun;13(3):691-9.
8. Li, L., dkk. 2009. *Characterisation, Extraction Efficiency, Stability and Antioxidant Activity of Phytonutrients in Angelica keiskei*. Food chemistry. 115: 227-232.
9. Mita, N. 2015. *Formulasi Krim Dari Kulit Buah Kakao (Theobroma cacao L.) Berkhasiat Antioksidan*. Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Farmaka Tropis Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman : Samarinda.
10. Mitsui, T. 1997. *New Cosmetic Science*. Elsevier Science, B. V. Amsterdam, Netherlands.
11. Nagata, J., Morino, T., dan Saito, M. 2007. *Effects of Dietary Angelica keiskei on Serum and Liver Lipid Profile, and Body Fat Accumulations in Rats*. Journal of Nutrition Scientific Vitaminology, National Institute of Health and Nutrition: Tokyo.

12. Ogawa, H., Nakamura, R., dan Baba, K. 2005. *Beneficial Effect to Laserpitin, A Coumarin Compound from Angelica keiskei, on Lipid Metabolism in Stroke Prone Spontaneously Hypertensive Rats*. Journal of Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan. 32: 1104-1109.
13. Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quin, S.C., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 6th Edition, London : Pharmaceutical Press.
14. Saifudin, A., Rahayu dan Teruna. 2011. *Standarisasi Bahan Obat Alam*. Graha Ilmu : Yogyakarta.
15. Sembiring, Bagem. Br., dan Manoi, F. 2011. *Identifikasi Mutu Tanaman Ashitaba*, Balitro: Bogor. Vol. 22 (2): 12.
16. Setiawati, E. Nursal, F. K., dan Elfiyani, R. 2014. *Pengaruh Peningkatan Konsentrasi Setil Alkohol Sebagai Pengental Terhadap Stabilitas Fisik Krim Tipe M/A Ekstrak Rimpang Jahe Gajah (Zingiber Officinale Roscoe)*. Fakultas Farmasi, Universitas Muhamadiyah : Jakarta.
17. Toshihiro, A., dkk. 2011. *4-Hydroxyderricin from Angelica keiskei Roots Induces Caspase-dependent Apoptotic Cell Death in HL60 Human Leukemia Cells*. Journal of Oleo Science, College of Science and Technology, Nihon University.. Vol. 60. No. 2 : 71-77. ISSN 1347-3353.

Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Buah Takokak (*Solanum torvum* Swartz.) dengan Metode Induksi Putih Telur Pada Tikus Putih Jantan Secara In Vivo

Rabima^{1*}, Afriyanto, Joko²

¹Dosen Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jl.Sunter Permai Raya, Jakarta, 14350

²Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jl. Sunter Permai Raya, Jakarta, 14350

Email Korespondensi : Rabima86@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Inflamasi merupakan respon normal yang berupa tindakan protektif lokal terhadap kerusakan atau cedera jaringan yang bertujuan untuk mengurangi, menghancurkan atau mengurung jaringan yang cedera atau faktor penyebab cedera. Manifestasi dari cedera diantaranya yaitu edema yang berwarna kemerahan. Buah Takokak (*Solanum torvum* Swartz.) mengandung flavonoid dan triterpen yang berpotensi dapat menurunkan edema.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah buah Takokak (*Solanum torvum* Swartz.) memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi atau tidak pada konsentrasi dosis 60 mg/200gBB, 90 mg/200gBB dan 120 mg/200gBB terhadap edema pada telapak kaki tikus putih jantan galur *Sprague dawley*.

Metode: Pada penelitian ini digunakan sebanyak 25 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (CMC), kelompok kontrol positif (Na. diklofenak) dan kelompok ekstrak etanol 70% buah Takokak. Dimana kaki kiri bagian belakang tikus diinduksi dengan putih telur 5% 30 menit setelah pemberian sediaan uji untuk memicu edema kemudian setelah 1 jam volume kaki tikus diukur volume radangnya di plestimometer pengamatan dilakukan selama 5 jam setelah proses induksi.

Hasil : Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga kelompok ekstrak buah Takokak memiliki kemampuan menghambat radang, dimana persen penghambat radang terbesar ditunjukkan oleh dosis 120 mg/200gBB sebesar 41,85% , dosis 90 mg/200gBB memiliki kemampuan penghambat radang sebesar 40,28% sedangkan dosis 60 mg/200gBB memiliki penghambatan radang sebesar 34,08%.

Kesimpulan: Secara keseluruhan ekstrak buah Takokak (*Solanum torvum* Swartz.) memiliki penghambatan radang yang masih kecil jika dibandingkan kontrol positif (Na. diklofenak) dengan penghambatan radang sebesar 48,89%.

Kata Kunci : Takokak, antiinflamasi, putih telur, *Solanum torvum*

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan suatu respon protektif lokal untuk menghilangkan penyebab awal luka pada sel serta membuang sel dan jaringan nekrotik yang diakibatkan kerusakan sel (Robbins, 2004). Respon Inflamasi bertujuan untuk menarik protein plasma dan fagosit ke area yang mengalami luka atau terinfeksi agar dapat mengisolasi, menginaktivkan, menghancurkan agen yang masuk serta mempersiapkan jaringan untuk proses penyembuhan (Corwin, 2008). Pengobatan inflamasi pada umumnya menggunakan obat-obatan konvensional

dengan menggunakan obat sintesis yang tidak menutup kemungkinan memiliki efek samping yang tidak diinginkan. Banyak tanaman di Indonesia yang digunakan secara turun temurun dipakai dalam pengobatan. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional buah Takokak, dimasyarakat buah Takokak banyak dimanfaatkan untuk memperlancar sirkulasi darah, menghilangkan rasa sakit, batuk, obat sakit mata, bengkak, bisul dan koreng (Sirait. N, 2009).

Berdasarkan penelitian terdahulu buah Takokak mengandung senyawa golongan flavonoid, alkaloid, saponin, dan triterpen (Reisa,2012). Flavonoid merupakan senyawa yang diduga memiliki efek antiinflamasi yang dapat mengatur metabolisme asam arachidonat dan menghambat aktivitas siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (Nijveldt,R,J., 2001).

Berdasarkan keterangan diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol 70% buah Takokak (*Solanum torvum* Swartz.) yang diinduksi putih telur pada tikus putih jantan secara in vivo.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2017 sampai dengan Februari 2018 di laboratorium penelitian Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta.

Alat Dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu : Kandang, Evaporator, Oven, Tanur, Blender, botol hitam, saringan teh, kertas saring, alat-alat gelas (Gelas ukur, beaker glass, batang pengaduk), botol timbang, kui, krustang, mortir dan stamfer, corong, disposable 1 ml, plestimometer.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini : buah segar Takokak 2000 g, putih telur 5%, tablet Natrium diklofenak, aquades, etanol 70%, CMC 0,5 % dan NaCl 0,9%.

Pembuatan Simplisia

Buah Takokak (*Solanum torvum* Swartz.) dicuci dan ditiriskan sebanyak 2000 g kemudian buah diblender kasar , kemudian dikeringkan dalam oven dengan suhu 400C selama 48 jam kemudian buah kering diblender lagi hingga jadi serbuk homogen dan diperoleh serbuk kering sebanyak 317,31 gram.

Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Buah Takokak

Ekstrak dibuat dengan cara ekstraksi dingin dengan metode maserasi, dimana sebanyak 317,31 g serbuk direndam dengan etanol 70% sebanyak 3000 ml dalam wadah gelap dengan pengadukan sesekali dilakukan selama 7 hari. Kemudian disaring dan filtrat yang diperoleh dipekatkan dengan menggunakan Roraty evaporator pada suhu 400C sampai volumenya tinggal 150 ml kemudian dikentalkan dalam cawan porselen diatas waterbath sampai tekstur ekstrak mulai mengental dan diperoleh ekstrak kental sebanyak 107, 49 g

Pengujian Efek Antiinflamasi

Hewan uji yang digunakan sebanyak 25 ekor tikus putih jantan galur Sprague dawley dengan berat 150g-200g. Semua tikus ini diaklimatisasi minimal 1 minggu. Sebelum dilakukan pengujian hewan dipuaskan selama 18 jam kecuali minum tetap diberikan, serta tikus-tikus ini dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan tiap kelompok perlakuan terdiri atas 5 ekor.

Kelompok I : Diberi CMC 0,5% (kontrol negatif)

Kelompok II : Diberi Na. diklofenak (kontrol positif)

Kelompok III : Diberikan ekstrak etanol buah Takokak 60 mg/200gBB

Kelompok IV : Diberikan ekstrak etanol buah Takokak 90 mg/200gBB

Kelompok V : Diberikan ekstrak etanol buah Takokak 120 mg/200gBB.

Perlakuan untuk sediaan uji diberikan secara oral dengan menggunakan sonde oral. Setelah tiga puluh menit diberikan sediaan uji secara oral ke masing-masing tikus, kemudian kaki tikus diinduksi putih telur 5% sebanyak 0,5 ml secara subkutan pada telapak kaki kiri belakang tikus. Volume edema kaki diukur tiap 1 jam selama 5 jam setelah diinduksi putih telur.

Analisa Data

Data yang didapat kemudian dianalisa dengan menggunakan SPSS Versi 16. Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan bermakna antara kelompok uji dengan analisa dengan uji One-way ANOVA , kemudian dilanjutkan dengan uji LSD untuk melihat perbedaan yang nyata antar perlakuan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian Efek Antiinflamasi

Pengujian Antiinflamasi dilakukan dengan metode pembentukan edema yaitu induksi putih telur 5% sebanyak 0,5 ml secara subkutan pada telapak kaki kiri belakang tikus. Pengukuran edema dilakukan setiap 1 jam selama 5 jam pengamatan setelah induksi putih telur. Pengukuran volume radang kaki tikus yang terbentuk bervariasi (lampiran 1) terlihat dari persen radang terlihat bahwa persen radang terbesar terjadi pada jam pertama dan mulai menurun pada jam kedua dan seterusnya kecuali kelompok dosis 60 mg/200gBB dimana persen radang terbesar terjadi pada jam ke dua dan mulai menurun pada jam ketiga dan seterusnya. Begitu juga untuk kelompok kontrol negatif persen radang nya begitu besar dan terus meningkat pada jam kedua kemudian dijam ke tiga baru mengalami penurunan hal ini disebabkan CMC tidak memiliki kemampuan untuk menurunkan dan menghambat radang.

Dari data penelitian (Lampiran2) terlihat bahwa ketiga konsentrasi ekstrak buah Takokak memiliki kemampuan untuk menghambat radang. Persen penghambat radang terbesar terjadi pada jam ketiga. Konsentrasi dosis yang memiliki persen penghambat radang terbesar yaitu konsentrasi dosis 120 mg/200gBB dengan penghambatan sebesar 41,85 % sedangkan konsentrasi dosis 90 mg/200gBB memiliki persen penghambat radang sebesar 40,28% sedangkan dosis 60 mg/200gBB memiliki persen penghambat sebesar 34,08%. Secara keseluruhan ketiga konsentrasi dosis ekstrak buah Takokak memiliki persen penghambat radang yang masih kecil bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang diberikan Natrium diklofenak yang memiliki persen penghambat radang sebesar 48,89%.

Data terlebih dahulu dianalisa dengan uji normalitas dengan metode kolmogorov-smirnov dan diperoleh bahwa semua data terdistribusi secara normal dengan nilai sig > 0,05. Pengujian homogenitasnya menggunakan uji levene dan diperoleh bahwa data persen penghambat radang pada jam ke-1, ke-2 dan jam ke-5 memiliki nilai sig >0,05 sehingga data terdistribusi secara bervariasi homogen. Selanjutnya di uji dengan One-way ANOVA hasil yang diperoleh menunjukkan semua kelompok uji pada jam ke-1 , ke-2 dan jam ke-5 terlihat adanya perbedaan secara bermakna dimana nilai sig = 0,000 pada taraf uji 0,05.

Selanjutnya dilakukan uji beda nyata terkecil untuk melihat perbedaan antara kelompok uji. Secara keseluruhan ketiga kelompok uji ekstrak buah Takokak berbeda secara bermakna dengan kontrol positif dan kontrol negatif dan berbedanya secara bermakna dengan ketiga dosis ekstrak tersebut pada taraf uji 0,05. **KESIMPULAN**

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Ekstrak kental etanol 70% buah takokak (*Solanum torvum* Swartz.) dengan dosis 60 mg/200gBB, 90mg/200gBB dan 120 mg/200gBB mempunyai kemampuan menurunkan radang pada telapak kaki tikus putih jantan yang diinduksi putih telur 5%.
2. Dari ketiga dosis uji ekstrak buah takokak (*Solanum torvum* Swartz.) yang memiliki persen penghambat radang terbesar yaitu dosis 120 mg/200gBB sebesar 41,85% sedangkan persen penghambat radang terkecil yaitu dosis 60 mg/200gBB sebesar 34,03 % sedangkan pada dosis 90 mg/200gBB dengan radang sebesar 40,28%.
3. Secara keseluruhan ketiga dosis uji ekstrak buah Takokak (*Solanum torvum* Swartz.) masih rendah jika dibandingkan dengan Na diklofenak dengan penghambatan radang sebesar 48,89 %.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang buah Takokak (*Solanum torvum* Swartz.) untuk melihat senyawa yang berkhasiat sebagai antiinflamasi, serta perlu dilakukan penelitian sebagai antiinflamasi dengan menggunakan pelarut ekstraksi atau fraksinasi yang berbeda dan meningkatkan dosis ekstrak buah untuk melihat aktivitas optimum buah Takokak sebagai antiinflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

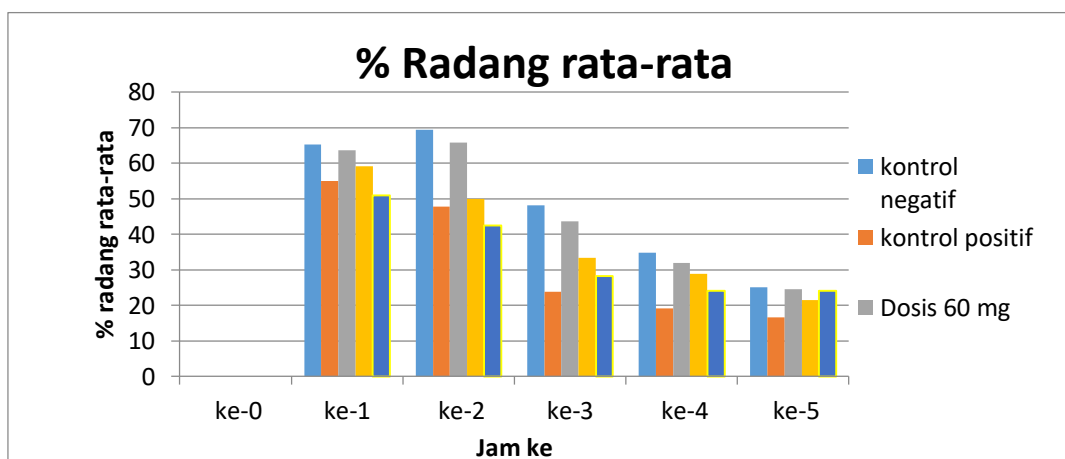
1. Corwin, E.J., 2008. Handbook Of Pathophysiology 3th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Nijveldt, R.J., Nood, E, V., Hoorn, D, EC, V., Boelens, P, G., K, V., Leeuwen, P, AM, V. 2001. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and
3. Reisa, A.k., 2012. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Buah Takokak (*Solanum Torvum* Swartz.). Skripsi. Bogor : Institut Pertanian Bogor
4. Robbins. 2004. Buku Ajar Patologi Robbins Edisi 7 Volume 1. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
5. Sirait N. 2009. Terong cepoka (*Solanum torvum*) herba yang berkhasiat sebagai obat. Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri 15(1):10-12.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Persen radang

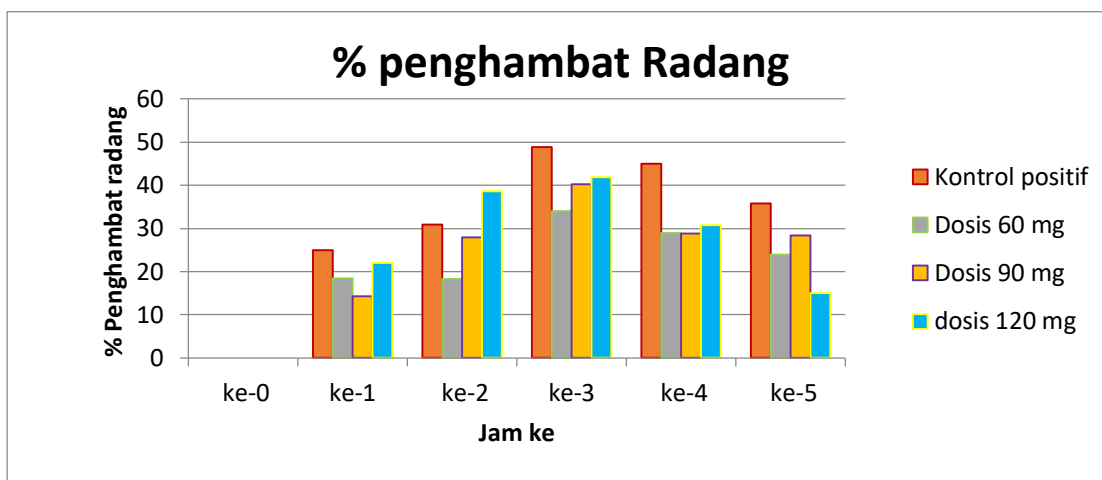
Tabel 1. Rata-rata persen radang

Kelompok	Persen rata-rata radang tiap 1 jam selama 5 jam (%)					
	Jam ke-0	Jam ke-1	Jam ke-2	Jam ke-3	Jam ke-4	Jam ke-5
CMC 0,5 % 2 mL/200 g BB	0	65.27	69.45	48.18	34.73	25.09
Na Diklofenak 2,7 mg/200 g BB	0	55.00	47.78	23.89	19.17	16.67
Ekstrak Buah Takokak 60 mg/200 g BB	0	63.61	65.83	43.61	31.94	24.44
Ekstrak Buah Takokak 90 mg/200 g BB	0	59.17	50.00	33.33	28.89	21.39
Ekstrak Buah Takokak 120 mg/200 g BB	0	50.91	42.37	28.25	24.03	24.03



Gambar 1. Grafik % rata-rata radang terhadap waktu

Lampiran 2. Persen penghambat radang



Gambar 2. Grafik % Penghambat radang terhadap waktu

Tabel 2. Persen penghambat Radang

Kelompok	Persen penghambat radang tiap 1 jam selama 5 jam (%)					
	Jam Ke-0	Jam Ke-1	Jam Ke-2	Jam Ke-3	Jam Ke-4	Jam Ke-5
Na Diklofenak 2,7 mg/200 g BB	0	24.91	30.83	48.89	44.95	35.83
Ekstrak Buah Takokak 60 mg/200 g BB	0	18.43	18.33	34.03	28.94	23.89
Ekstrak Buah Takokak 90 mg/200 g BB	0	14.24	27.86	40.28	28.80	28.43
Ekstrak Buah Takokak 120 mg/200 g BB	0	21.94	38.68	41.85	30.77	15.07



FARMASETIKA DAN TEKNOLOGI FARMASI (FF)

Formulasi Mikrokapsul Urea Lepas Lambat dengan Matriks Polimer Polistiren-Polikaprolakton dan Uji Efektivitasnya secara *in planta*

Ben, Elfi S.¹ ; Kastianingsih, Dira P.¹; Septiana, Khairinisa¹; Triana, Winta¹, dan Djamaan, Akmal.¹

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang 25166, INDONESIA

Corresponding author: Elfi Sahlan Ben, elfisahlanben@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Masalah pemakaian pupuk urea konvensional akibat adanya pencucian oleh air hujan dan penguapan oleh cahaya matahari sehingga pemakaiannya tidak efisien dan boros. Sebelumnya telah dilakukan penelitian terhadap laju dan efisiensi pelepasan urea lepas lambat dengan matriks polimer^[9]. Oleh karenanya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan formulasi urea lepas lambat dan uji efektifitasnya secara *in planta*.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk melakukan formulasi mikrokapsul urea dengan polimer PS-PCL serta mengetahui efektifitasnya secara *in planta*.

Metode: Formulasi mikrokapsul urea dengan metoda penguapan pelarut dibuat dengan bahan : Urea, bioblend (PS-PCL), kloroform, parafin cair, dan Span 80. Uji efektifitas *in planta* dilakukan dengan metoda RAK dalam 2 perlakuan dan 3 kali pengulangan. Pengamatan dilakukan terhadap tinggi, jumlah daun dan bobot segar tanaman.

Hasil penelitian: Telah diformulasi sediaan mikrokapsul urea lepas lambat dan uji efektifitas *in planta*. Secara statistik hasil menunjukkan bahwa pemberian konsentrasi urea konvensional dan urea mikrokapsul lepas lambat tidak memberikan pengaruh yang nyata pada tinggi ($p. 0.208 > 0.05$) dan jumlah daun ($p. 0.590 > 0.05$) tetapi memberikan pengaruh yang nyata pada berat segar tanaman ($p. 0.018 < 0.05$).

Kesimpulan: Pemberian urea konvensional (1 gram/tanaman) memberikan pengaruh yang sama terhadap tinggi dan jumlah daun tanaman dengan pemberian mikrokapsul urea (0.5 gram/tanaman). Namun, parameter berat segar tanaman, menunjukkan pengaruh yang berbeda pada pemberian keduanya dengan $p. 0.018 < 0.05$.

Kata Kunci: Formulasi, Urea, Polimer, *in planta*, Mikrokapsul.

PENDAHULUAN

Adanya berbagai masalah dalam penggunaan pupuk konvensional membuat penggunaan pupuk menjadi tidak efektif. Pupuk urea yang umum digunakan dalam pertanian terbukti tidak efektif dalam aplikasinya pada tanaman. Kendala yang didapat pada penggunaan pupuk urea diantaranya 20-70% urea yang digunakan mencemari lingkungan karena terjadinya proses pencucian oleh air (leaching) dan proses penguapan yang merupakan sumber dari polusi dan eutrofikasi serta dapat menimbulkan efek rumah kaca. Sementara hanya 30-50% urea yang diserap oleh tanaman sehingga akan meningkatkan biaya akibat penggunaan pupuk yang dilakukan berkali-kali ^{[1],[2],[3],[4]}.

Penerapan metoda mikroenkapsulasi yang sangat berguna di bidang pertanian untuk memecahkan masalah pemupukan dengan urea adalah

pembuatan pupuk lepas lambat atau pupuk pelepasan terkontrol (slow- or controlled release fertilizer) dapat disingkat SRF/CRF^{[5],[6]}. Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan penelitian terhadap laju dan efisiensi pelepasan urea lepas lambat dengan menggunakan matriks polimer^[9]. Berdasarkan hal tersebut, dilakukan penelitian lebih lanjut dengan formulasi sediaan mikrokapsul urea menggunakan matriks bioblend Polistirena/ Polikaprolakton dan uji pelepasannya secara in planta dan melihat pengaruhnya pada tanaman uji.

BAHAN DAN METODA

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah Urea (PT. Pupuk Sriwijaya, Indonesia), Urea (Merck, Jerman), Biopolimer Polikaprolakton (Aldrick Chemical), Styrofoam (limbah), Span 80 (PT. Brataco, Indonesia), Paraffin cair (PT. Brataco, Indonesia), Kloroform, *n*-heksan, Para dimetilaminobenzaldehid, HCl pekat, etanol p.a, media lahan, bibit tanaman bawang daun, serta aquadest.

Metoda

Pembuatan Mikrokapsul

Sediaan urea mikrokapsul dibuat berdasarkan formula bioblend dengan perbandingan Polikaprolakton : Polistiren (1:2), formula mikrokapsul yang digunakan pada penelitian ditunjukkan pada Tabel 1.

Di dalam gelas piala, dilarutkan polikaprolakton dan polistirene dengan kloroform hingga larut seluruhnya kemudian ditambahkan urea (M1). Di dalam gelas piala yang lainnya, dibuat larutan pendispersi span 80 dalam parafin cair (M2). Campuran M1 ditambahkan secara perlahan setetes demi setetes ke dalam M2 sembari diaduk dengan kecepatan 700 putaran per menit selama 6 jam hingga kloroform menguap. Mikrokapsul yang terbentuk akan dikumpulkan dengan metoda enap tuang dan dicuci dengan *n*-heksane sampai semua parafin cair dan span 80 tercuci lalu disaring dan dikeringkan pada temperatur ruangan.

Pembuatan dilakukan dalam skala pilot dengan total berat zat urea sebesar 30 gram. Pembuatan dilakukan perbatch, dengan berat zat urea dalam satu kali pembuatan sebesar 1 gram.

Evaluasi Sediaan Mikrokapsul Urea dan uji efektivitas secara in planta

Evaluasi SEM (*Scanning Electron Microscopy*) dilakukan untuk melihat bentuk dan morfologi sediaan mikrokapsul yang dihasilkan. Sampel diletakkan pada sampel holder aluminium dengan ketebalan 10 nm. Sampel diamati dari berbagai perbesaran alat SEM (Phenom pro-X, Netherlands). Voltase diatur pada 5 kV dan arus 12 mA.

Pengujian sediaan mikrokapsul urea pada tanaman dilakukan terhadap bawang prei (*Allium porum L.*) (umur 1 minggu setelah tanam). Rancangan percobaan ini disusun dalam Rancangan Acak Kelompok (RAK) dengan 2 perlakuan dan 3 kali ulangan. Perlakuan pemberian pupuk pada tanaman bawang daun, yaitu : (1) Penggunaan pupuk urea yang tidak disalut dengan jumlah pemberian 1 g/tanaman (K), (2) Penggunaan pupuk urea yang disalut dengan jumlah pemberian 0,5 g/tanaman (D_1T)

Pengamatan dilakukan terhadap beberapa variabel yaitu : (1) Tinggi tanaman (cm), pengukuran dilakukan pada umur 7 hari setelah tanam dengan interval pengukuran setiap 7 hari. Pengukuran dilanjutkan hingga minggu ke-10 setelah tanam.(2) Jumlah daun (helai), dihitung pada umur 7 hari setelah tanam dengan interval perhitungan daun setiap 7 hari dan dilanjutkan hingga minggu ke-10 setelah tanam.(3) Bobot segar tanaman (gram), dilakukan pada minggu ke 10 setelah tanam.

Hasil pengamatan dianalisis dengan menggunakan uji F dan jika berbeda nyata dilanjutkan dengan uji Dunchan's Multiple Range Test (DNMRT) pada taraf nyata 5%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengamatan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*) telah dilakukan untuk melihat bentuk morfologi permukaan mikrokapsul yang dihasilkan. Didapat pula perbandingan antara morfologi permukaan mikrokapsul yang berisi zat aktif urea dan mikrokapsul tanpa zat aktif.

Hasil pengamatan SEM terhadap mikrokapsul dengan zat aktif urea dapat dilihat pada Gambar 1.

Pada Gambar 1 terlihat bentuk morfologi pada permukaan mikrokapsul dengan zat aktif urea sebagai bahan inti. Bentuk morfologi permukaan tampak pada perbesaran 30.000 kali menunjukkan bagian penyalut yang terdiri atas polistiren dan polikaprolakton dan bagian zat aktif yang merupakan urea (Djamaan, A. 2015a).

Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Muslim et al (2015) bahwa lapisan penyalut yang dalam hal ini adalah polistiren dan polikaprolakton pada bagian terluar mikrokapsul berfungsi sebagai penghalang transfer massa dari zat aktif sehingga laju difusi air menuju bagian dalam mikrokapsul dapat dikurangi dan laju difusi nitrogen ke lingkungan juga dapat dikurangi.

Hasil pengamatan SEM pada mikrokapsul tanpa zat aktif ditunjukkan pada Gambar 2. Padaperbesaran 1000 kali terlihat bentuk morfologi permukaan mikrokapsul dengan penyalut polistiren dan polikaprolakton tanpa zat aktif.

Dari gambar terlihat bentuk penyalut mikrokapsul yang kurang beraturan dan terdapat pori-pori pada beberapa bagian mikrokapsul tersebut (Djamaan, A. *et al*, 2015). Hal ini mungkin disebabkan proses pengeringan yang kurang sempurna sehingga merusak lapisan penyalut dan terbentuklah pori-pori pada lapisan penyalut tersebut.

Hasil uji pelepasan zat aktif secara in planta dilakukan pada parameter pengamatan tinggi, jumlah daun dan berat basah tanaman. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Tabel 2, Tabel 3 dan Tabel 4.

Untuk hasil pengamatan terhadap rata-rata tinggi tanaman uji setiap minggu disajikan pada Tabel 2. Diamati bahwa terjadi pertambahan tinggi tanaman uji setiap minggu pada kedua perlakuan. Angka rata-rata tinggi tanaman uji setiap minggu cenderung lebih tinggi pada perlakuan pemberian urea mikrokapsul dengan konsentrasi 0,5 gram. Pada uji statistik F didapatkan hasil $p = 0,280$ ($p > 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi perbedaan efek antara pemberian urea konvensional sebanyak 1 gram dan pemberian urea mikrokapsul 0,5 gram. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian urea mikrokapsul dalam jumlah setengah dari konsentrasi urea konvensional memberikan pengaruh yang sama.

Untuk hasil pengamatan rata-rata jumlah daun setiap minggu ditunjukkan pada Tabel 3. Hasil rata-rata jumlah daun pada kedua perlakuan cenderung menunjukkan hasil bervariasi. Beberapa minggu menunjukkan rata-rata jumlah daun pada pemberian urea konvensional lebih tinggi daripada urea mikrokapsul. Namun pada minggu ke-5 hingga 10 rata-rata jumlah daun pada pemberian urea mikrokapsul meningkat dengan cukup signifikan dengan rata-rata jumlah daun 11,67 pada minggu ke-10, jauh lebih tinggi dari pada pemberian urea konvensional. Pada uji statistik F dihasilkan nilai $p = 0,590$ ($p > 0,05$) dengan kesimpulan tidak terjadi pengaruh yang signifikan terhadap pemberian urea konvensional dan urea mikrokapsul. Efek yang sama dengan yang terjadi pada tinggi tanaman.

Hasil pengamatan terhadap berat basah tanaman uji ditunjukkan pada Tabel 4. Dimana terlihat bahwa rata-rata berat basah tanaman uji pada pemberian urea mikrokapsul lebih tinggi hingga 2 kali lipat dibanding pemberian urea konvensional. Pada uji statistik F, didapat nilai $p = 0,018$ ($p < 0,05$) sehingga disimpulkan terdapat perbedaan yang nyata terhadap pemberian urea konvensional dan urea mikrokapsul terhadap berat basah tanaman.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

Setelah dilakukan penelitian terhadap laju dan efisiensi pelepasan urea lepas lambat dengan matriks polimer, dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap efektivitasnya secara *in planta*. Didapatkan hasil bahwa pemberian urea konvensional dengan konsentrasi 1 gram/tanaman dan urea mikrokapsul dengan konsentrasi 0,5 gram/tanaman terhadap tanaman uji memberikan pengaruh yang sama pada variabel pengamatan tinggi dan jumlah daun tanaman.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterima kasih kepada Rektor Universitas Andalas, karena sebagian besar dari data penelitian ini didanai oleh Cluster Research Grant Publication Professor of Andalas University 2018

DAFTAR PUSTAKA

1. Chien S. H, Prochnow L. I, Cantarella H. Recent developments of fertilizer production and use to improve nutrient efficiency and minimize environmental impacts. *Advances in Agronomy*.2009 :102 : 267-322.
2. Suherman, Anggoro D.D. Producing Slow Release Urea by Coating with Starch/Acrylic Acid in Fluid Bed Spraying. *International Journal of Engineering Technology*. 2011:11(6):62-66.
3. Costa M. M, Cabral-Albuquerque E. C, Alves T. L, Pinto J. C, Fialho R. L. Use of polyhydroxybutyrate and ethyl cellulose for coating of urea granules. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2013: 61(42):9984-9991.
4. Xiaoyu N, Yuejin W, Zhengyan W, Lin W, Guannan Q, Lixiang Y. A novel slow-release urea fertiliser: Physical and chemical analysis of its structure and study of its release mechanism. *Biosystems engineering*.2013:115(3).

5. Guo M, Liu M, Hu Z, Zhan F, Wu L. Preparation and properties of a slow release NP compound fertilizer with superabsorbent and moisture preservation. *Journal of Applied Polymer Science*. 2005: 96:2132–2138
6. Han X, Chen S, Hu X. Controlled-Release Fertilizer Encapsulated by Starch/Polyvinyl Alcohol Coating. *Desalination*.2009:240(1):21-26.
7. Djamaan A, Monica R, Asiska P.D, Suardi S, Ben E.S, Erizal Z. The Use of Biopolymer of Poly(3-hydroxybutyrate) as Matrix of Urea Slow Release Fertilizer. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015a: 7(7) : 558-563.
8. Suardi M, Salman, Fitriani, Suharti N, Erizal Z, Febriyenti, et al. Use of Bioblend Polystyrene/Starch for Coating Urea Granules as Slow Release Fertilizer. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015:7(11):478-484.
9. Ben E.S, Suardi M, Suharti N, Rahmadani F, Oktavia V.S, Dewi A.P, et al. Slow Release Fertilizer : Production of Urea Microcapsules Using Polycaprolactone as a Coating Material. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2007: 9(11):81-86.

Tabel 1. Formula Mikro kapsul

No	Nama Bahan	Jumlah
1.	Urea (gram)	1
2.	<i>Bioblend</i> (PCL+ PS) (gram)	1:2 (0,666+1,333)
3.	Kloroform (mL)	40
4.	Span 80 (mL)	2
5.	Parafin cair (mL)	200

Tabel 2. Tabel Rata-rata Tinggi Tanaman Tiap Minggu

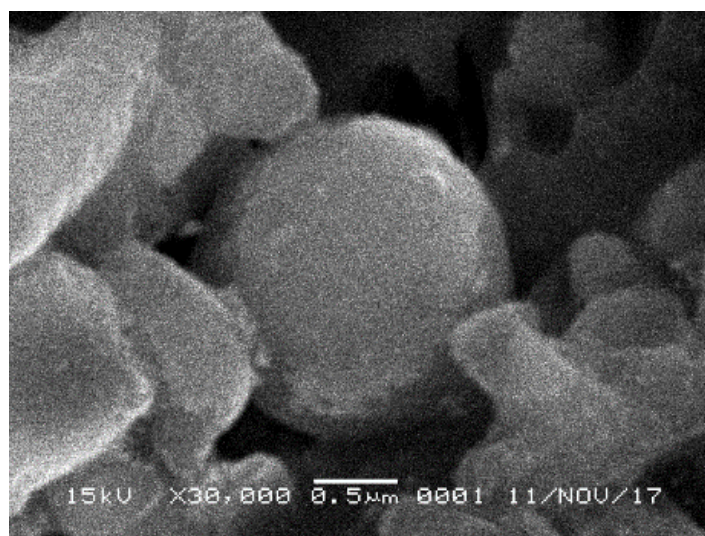
Kelompok Dosis	Jumlah subjek uji	Rata-rata Tinggi (cm)									
		Minggu ke-									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kontrol	3	22,8 7± 2,16	24,4 3 ± 1,75	24,7 0 ± 1,51	23,1 0 ± 1,48	20,7 3 ± 11,3	24,6 3 ± 9,09	27,4 3 ± 10,0	29,6 3 ± 11,1	33,7 3 ± 7,47	39,9 7 ± 19,4
D1	3	26,2 3 ± 1,12	26,7 7 ± 2,12	27,9 3 ± 1,69	27,3 3 ± 2,28	28,8 3 ± 1,74	30,1 7 ± 2,73	32,9 7 ± 4,16	37,6 3 ± 3,87	41,9 7 ± 5,52	48,9 7 ± 3,51

Tabel 3. Tabel Rata-rata Jumlah Daun Tanaman Tiap Minggu

Kelompok Dosis	Jumlah subjek uji	Rata-rata Jumlah helai Daun (helai)									
		Minggu ke-									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kontrol	3	1,33 ± 0,58	1,33 ± 0,58	3,67 ± 0,58	4,33 ± 1,15	5,67 ± 1,53	5,67 ± 1,53	7,33 ± 3,79	8,67 ± 4,04	10 ± 3,46	8,33 ± 4,93
D1	3	1 ± 0,00	1,33 ± 0,58	3,33 ± 0,58	4,33 ± 1,53	6,33 ± 2,52	7 ± 3,00	8,67 ± 3,06	9,67 ± 4,04	11 ± 5,00	11,6 7 ± 5,03

Tabel 4. Tabel Rata-rata Berat Basah Tanaman Sebelum Tanam dan Sesudah Panen

Kelompok Dosis	Jumlah subjek uji	Rata-rata Berat Basah Tanaman (gram)	
		Sebelum Tanam	Sesudah Panen
Kontrol	3	12,7 ± 0,74	49,57 ± 33,39
D1	3	11,4 ± 1,17	96,67 ± 27,54



Gambar 1. Hasil SEM mikrokapsul dengan isi zat aktif urea.



Gambar 2. Hasil SEM mikrokapsul tanpa zat aktif

Preparasi Gel Nanopartikel Lemak Padat Kolagen Teripang Emas (*Golden Stichopus Hermannii*) dan Aktivitas Penghambatan Enzim Elastase Secara *In Vitro*

Faizatun⁽¹⁾, Hibatul Wafi Atikah

⁽¹⁾Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta

Corresponding author : Faizatun*, faizah2776@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Paparan sinar ultra violet (sinar UV) dari sinar matahari dalam jangka waktu yang lama dapat mengurangi kadar kolagen kulit sehingga kulit kehilangan elastisitasnya yang membuat kerutan pada kulit. Teripang emas mengandung kolagen yang memiliki aktivitas inhibisi elastase.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan kolagen dari teripang emas dan diformulasikan menjadi sediaan gel nanopartikel lemak padat serta untuk menetapkan aktivitas penghambatan enzim elastase.

Metode: Teripang emas dipreparasi dengan asam untuk mendapatkan kolagen. Kolagen Teripang Emas (*Golden stichopus hermannii*) dibuat nanopartikel lemak padat dengan metode mikroemulsifikasi menggunakan asam stearat sebagai lemak padat. Nanopartikel lemak padat dikarakterisasi dan diuji inhibisi elastase secara *in vitro* kemudian diformulasi menjadi bentuk sediaan gel. Sediaan yang dihasilkan dilakukan uji aktivitas inhibisi enzim elastase pada minggu ke nol, dievaluasi secara kimia (pH) dan fisika meliputi organoleptik, homogenitas, kemampuan menyebar dan viskositas.

Hasil: Hasil menunjukkan bahwa kolagen teripang emas memiliki nilai aktivitas inhibisi elastase (IC₅₀) sebesar 64,90 ppm. Nanopartikel lemak padat memiliki ukuran partikel 408,20 nm dan potensial zeta -55.68 mV. Sediaan gel dievaluasi menghasilkan bentuk semi padat yang homogen dengan viskositas 765002 cPs, memiliki sifat alir tiksotropik plastis dengan pH sebesar 6,58 serta nilai inhibisi elastase IC₅₀ 73,47 ppm.

Kesimpulan: Sediaan gel yang mengandung nanopartikel lemak padat dari kolagen teripang emas memiliki potensi sebagai antielastase.

Kata Kunci: Kolagen teripang emas (*Golden stichopus hermannii*), enzim elastase, gel antikerut, Nanopartikel Lemak Padat, mikroemulsifikasi.

PENDAHULUAN

Paparan sinar Ultra Violet (UV) sinar matahari dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan penggelapan kulit serta mengurangi kelembaban kulit dan dapat mengurangi kadar kolagen kulit sehingga kulit kehilangan elastisitasnya yang menjadikan kerutan pada kulit¹.

Telah banyak ditemukan penelitian tentang bahan-bahan kimia baik bahan alam maupun sintetik yang memiliki efek dalam menghambat aktivitas elastase. Beberapa jenis senyawa kimia yang berasal dari alam tersebut yaitu, vitamin C yang didapatkan dari ekstrak buah jeruk atau lemon, N-SUC-(Ala)3-nitroaniline dari *porcine pancreatic*, senyawa licorice dari

ekstrak akar manis, senyawa alpha arbutin yang didapat dari ekstrak tanaman *bearberry*, vitamin B3 dari ekstrak buah mangga, vitamin E dari ekstrak biji almond dan juga kolagen yang didapatkan dari hewan laut teripang emas².

Kolagen tidak hanya dimanfaatkan untuk pengobatan tetapi juga dalam industri kosmetik. Kandungan kolagen dalam tubuh teripang mencapai 80% dari total protein yang dimilikinya. Penelitian mengenai kolagen yang berasal dari teripang masih sangat jarang dilakukan. Saito et al. pada tahun 2002 melaporkan bahwa kolagen merupakan komponen utama dari teripang *Stichopus japonicus* dan Cui et al. pada tahun 2007 melakukan karakterisasi dan komposisi subunit kolagen yang berasal dari teripang *Stichopus japonicus*. Baru-baru ini dilakukan penelitian terhadap teripang emas (*Golden stichopus hermanni*) mengenai kolagen teripang emas dapat dijadikan sebagai bahan pelembab kulit³.

Penghantaran zat aktif melalui kulit tidak mudah karena sifat barrier yang kuat dari stratum korneum. Saat ini, perhatian lebih difokuskan pada sistem penghantaran obat koloidal seperti mikroemulsi, liposom, *Solid Lipid Nanoparticle* (Nanopartikel Lemak Padat) dan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) untuk penghantaran obat secara topikal.

Pada penelitian ini dikembangkan kolagen dalam teripang emas untuk dapat menghambat aktivitas enzim elastase. Bentuk sediaan yang digunakan untuk kosmetik anti elastase adalah sediaan Nanopartikel Lemak Padat dalam sediaan gel. Sediaan Nanopartikel Lemak Padat memiliki sifat yang unik di antaranya ukuran yang kecil, luas permukaan yang besar, *loading drug* yang besar, fase interaksi antarmuka dan potensial untuk meningkatkan performa farmasetika. Sedangkan bentuk sediaan gel memiliki kelebihan mudah menyebar rata, praktis, mudah dibersihkan atau dicuci, cara kerja berlangsung pada jaringan setempat, pelepasan obatnya baik, tidak lengket terutama pada sediaan gel, memberikan rasa nyaman saat digunakan sebagai kosmetik.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Kolagen Teripang Emas (*Golden stichopus hermanni*), N-Sucanyl-Ala-Ala-Ala-p-nitroanilide (Sigma Aldrich), elastase substrate (Sigma 54760), *Elastase from porcine pancrease* (Sigma 45124), Tris (Pharmacia Biotech 17-1321-01), *Sodium Chloride, Hydrochloric acid solution* (Sigma-Aldrich), asam stearat (Oleochemicals Industry), *carbomer 940* (AQUPEC HV-505HC), trietanolamin (Sigma-Aldrich), metil paraben, propil paraben, propilenglikol dan aquadest.

Metode

Isolasi Kolagen Teripang Emas (*Golden Stichopus hermanni*)⁶

100g Teripang dipotong kecil-kecil, direndam dalam 1 L aquadest selama 30 menit. Air diganti dengan yang baru lalu direndam kembali selama 1 jam. Teripang direndam dengan NaOH 0,1M 1:5 (b/v) selama 6 jam. Setelah teripang disaring, teripang direndam kembali dengan pelarut 1 L (EDTA 4 mM dan 0,1 M Tris-HCl pH 8,0) selama 24 jam. Selanjutnya teripang direndam dalam asam asetat 0,5 M dan diaduk selama 72 jam. Filtrat disentrifugasi dengan kecepatan 8000 rpm selama 20 menit, endapan diambil. Rendemen kolagen dihitung dengan persamaan berikut :

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Kolagen (g)}}{\text{Bobot teripang basah (g)}} \times 100\%$$

Uji Aktivitas Inhibitor Enzim Elastase secara *In Vitro*⁷.

400 mg kolagen teripang emas dilarutkan dalam 5 ml etanol 70%, disonikasi selama 15 menit kemudian disaring, dipipet 2,5 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 5,0 mL. Volume labu ukur dicukupkan dengan dapar Tris-HCL pH 8,0 hingga diperoleh konsentrasi larutan 10.000 µg/mL demikian selanjutnya hingga diperoleh konsentrasi larutan 1500, 1000, 500, 250, 125 dan 75 µg/mL. Sejumlah 80 µL larutan dapar Tris-HCL (50 mM, pH 8,0), 40 µL larutan sampel, 40 µL larutan N-Succ (Ala) 3-p-Nitroanilide (SANA) dan 40 µL larutan enzim elastase dimasukkan ke dalam *96-well microtiter plate*. Masing-masing sampel dibuat blanko tanpa penambahan larutan enzim elastase dan diinkubasi selama waktu inkubasi optimum pada suhu 25°C. Campuran diukur absorbansinya menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang optimum. Presentase inhibisi elastase dengan rumus :

$$\% \text{ Inhibisi elastase} = \frac{(B-S)}{B} \times 100\%$$

Keterangan :

B = absorbansi kontrol dikurangi blanko kontrol (B₁-B₀)

S = absorbansi sampel dikurangi blanko sampel (S₁-S₀)

IC₅₀ dihitung dengan persamaan regresi linier, konsentrasi sampel (dalam log) sebagai sumbu x dan persen penghambatan (% inhibisi) sebagai sumbu y.

Pembuatan Nanopartikel Kolagen Teripang Emas (*Golden stichopus hermanni*)⁵

Nanopartikel lemak padat dibuat sebanyak 3 formula, dengan variasi konsentrasi surfaktan yaitu 10% (F1), 12,5 % (F2), dan 15% (F3). Surfaktan yang digunakan adalah kombinasi tween 80 dan span 80. Tween 80 dicampurkan dengan air pada suhu 60°C. Peleburan 2% asam stearat dengan span pada suhu 80°C, dan diturunkan suhu menjadi 60°C ditambahkan 0,5% kolagen teripang emas. Fase minyak dimasukkan ke campuran tween 80 dan air dan diaduk dengan kecepatan 200 rpm selama 10 menit pada suhu 60°C, dilanjutkan dengan ultraturax selama 15 menit pada kecepatan 24000 rpm untuk membentuk ukuran nanopartikel. Sediaan diaduk selama 5-10 menit dengan kecepatan 200 rpm dan didinginkan dengan cepat menggunakan air es batu. Evaluasi nanopartikel meliputi ukuran partikel dan indeks polidispersitas menggunakan Malvern Zetasizer 2000 MU (Malvern, UK, limit deteksi 0,01-1,000 µm), Zeta Potensial. NLP dibuat gel dengan menambahkan karbomer 0,3% dan dievaluasi uji aktivitas penghambat enzim elastase, pemeriksaan organoleptik, homogenitas, viskositas, kemampuan menyebar, dan pH.

HASIL

Tabel 1. Karakterisasi Nanopartikel Lemak Padat

Formula Nanopartikel	Organoleptik	Ukuran Partikel (nm)	Indeks polidispersitas	Potensial zeta (mV)
I	Bentuk : Koloid	408,2	0,283	-55,68
	Warna : Putih keabuan			
	Bau : Tidak berbau			
II	Bentuk : Koloid	460,3	0,492	-28,47
	Warna : Putih keabuan			
	Bau : Tidak berbau			
III	Bentuk : Koloid	476,5	0,273	-21,97
	Warna : Putih keabuan			
	Bau : Tidak berbau			

Tabel 2. Hasil Evaluasi Mutu Fisik dan Kimia Sediaan Gel

Parameter	Formula Gel	
	Blangko	Nanopartikel Lemak Padat Kolagen Teripang Emas
Organoleptik	Putih susu	Putih agak keabuan
	Tidak berbau	Tidak berbau
	Lembut	Lembut
Homogenitas	Homogen	Homogen
Viskositas (cPs)	792560	765002
Kemampuan Menyebarkan (mm ²)	3197,80	5529,79
pH	6,35	6,58

Tabel 3. Aktifitas Penghambatan Enzim Elastase

Bahan Uji	IC ₅₀ (ppm)
Crude kolagen	64,90
Gel NLP kolagen	73,47

PEMBAHASAN

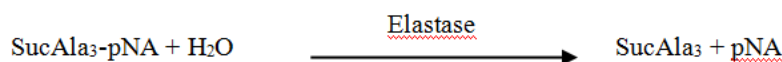
Rendemen kolagen teripang (*Golden stichopus hermanni*) hasil perendaman menggunakan asam asetat selama 72 jam sebesar 0,175%, rendemen yang didapat kecil karena bahan teripang emas yang digunakan diperkirakan sudah mengalami proses pencucian dengan air panas sehingga banyak kandungan kolagen yang hilang. Hasil tersebut juga berbeda dengan teripang *Holothuria leucospilota* pada penelitian sebelumnya yang mendapatkan rendemen kolagen pada perendaman asam asetat selama 72 jam sebesar 7,92%⁶.

Berdasarkan hasil karakterisasi nanopartikel lipid padat didapatkan koloid nanopartikel yang berwarna putih keabuan dengan nilai pH 6,79. Karakterisasi ukuran partikel nanolipid menunjukkan ukuran partikel ± 400 nm. Persyaratan ukuran nanopartikel dalam kosmetik yaitu 50 – 1000 nm. Penggunaan secara topikal, ukuran partikel sangat mempengaruhi proses penetrasi zat aktif ke kulit, ukuran partikel yang kecil akan memberikan efek penetrasi yang lebih baik ke dalam kulit. Pada penelitian didapatkan ukuran partikel yang besar, hal tersebut dipengaruhi konsentrasi asam lemak, kecepatan pengadukan dan konsentrasi surfaktan. Semakin tinggi konsentrasi asam lemak maka viskositas NLP akan tinggi dan ukuran partikel akan semakin besar.

Indeks polidispersitas merupakan parameter yang menyatakan distribusi dari ukuran partikel dari suatu sistem nanopartikel yang nilainya dimulai dari 0 sampai 1. Nilai indeks polidispersitas menyatakan kestabilan sistem nanopartikel, semakin meningkatnya nilai indeks polidispersitas menunjukkan semakin banyak partikel yang beragregasi dan dapat menimbulkan sedimentasi, sedangkan indeks polidispersitas yang rendah menunjukkan distribusi ukuran partikel yang cenderung homogen dan menandakan sistem nanopartikel yang stabil karena semakin sedikit partikel yang beragregasi sehingga sulit mengalami sedimentasi. Sedangkan Potensi zeta mencerminkan potensi muatan dari partikel dan dipengaruhi oleh komposisi dari partikel dan medium pendispersi nanopartikel. Nanopartikel dengan potensial zeta diatas ± 30 mV telah menunjukkan kestabilan, sebagai muatan permukaan yang mencegah agregasi partikel. Potensial zeta juga berkaitan dengan stabilitas fisik yang dengan menurunkan potensial zeta dapat menyebabkan terjadinya agregasi atau sedimentasi.

Dari hasil karakterisasi ukuran partikel diperoleh ukuran terkecil yaitu pada formula I dengan ukuran partikel 408.20 nm dengan nilai indeks polidispersitas 0.2830 yang masih dalam *range* nilai persyaratan indeks polidispersitas yang baik dan nilai potensial zeta -55.68 mV yang menunjukkan bahwa nilai tersebut cukup tinggi dan akan memberikan bentuk koloid yang stabil karena menolak agregasi.

Elastase merupakan salah satu protease *Chymotrypsin* yang berperan penting dalam kerusakan elastin. Prinsip uji penghambatan enzim elastase yaitu penghambatan pembentukan produk oleh reaksi proteolitik elastin yang ditandai dengan terbentuknya warna kuning.



Metode yang digunakan adalah mengukur kadar p-nitroanilin, hasil reaksi warna yang terbentuk dengan *microplate reader*. Warna kuning yang dihasilkan menjadi indikator kemampuan sampel dalam penghambatan reaksi semakin tinggi kemampuan sampel dalam menghambat aktivitas elastase, maka semakin berkurang p-nitroanilin yang terbentuk (Warna kuning sedikit atau bening)².

Sediaan gel kolagen teripang emas memberikan aktivitas penghambatan enzim elastase lebih rendah dibandingkan dengan *crude* kolagen teripang emas yaitu 64,90 ppm. Sedangkan Nilai IC₅₀ yang didapat dari sampel gel kolagen teripang emas yaitu 73,47 ppm. Nilai IC₅₀ dari *crude* kolagen dan gel NLP kolagen termasuk kategori sedang, yaitu nilai IC₅₀>50 ppm - <500 ppm. Penurunan aktifitas penghambatan enzim elastase pada gel NLP dipengaruhi oleh penambahan bahan gel karbomer. Berdasarkan hasil aktifitas penghambatan enzim elastase, kolagen mempunyai potensi untuk dikembangkan menjadi sediaan kosmetik menghambat penuaan dini kulit. Gel yang dihasilkan memiliki nilai viskositas 765002 cPs dengan sifat alir tiksotropik plastis, kemampuan sebar 5529.79 mm², dan pH sebesar 6,58.

KESIMPULAN

Kolagen dari teripang emas (*Golden stichopus hermanni*) mempunyai potensi sebagai inhibitor enzim elastase secara *in-vitro* dengan nilai IC₅₀ sebesar 64.9016 bpj.

Sediaan gel kolagen teripang emas (*Golden stichopus hermanni*) yang diperoleh memenuhi parameter mutu fisik dan kimia. Sediaan gel berwarna putih, tidak berbau, dan bentuk semi solida dengan kemampuan sebar sebesar 5529.79 mm², viskositas sebesar 765002 cPs dengan sifat alir tiksotropik plastis, dan pH sebesar 6.58. Hasil uji aktivitas inhibisi enzim elastase terhadap sediaan gel memiliki nilai IC₅₀ sebesar 73,4698 ppm.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wilkinson JBT. *Harry's Cosmeticology 7th edition*. George Godwin, London. 1997.p.3-6.
2. Lee NH, Hyun CG, Bandi RKA, Jong C, Hee JKT. *Compounds with elastase inhibition and free radical scavenging activities from callistemon lanceolatus*. Journal of Medicinal Plants Research Vol. 3(11). Korea. 1997. h. 1-4.
3. Andirisnanti W A. Uji Manfaat Ekstrak Kolagen Kasar dari Teripang *Stichopus Hermannii* Sebagai Bahan Pelembab Kulit. Skripsi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Magister Herbal Universitas Indonesia. Depok. 2012. h. 2-8.
4. Mehnert W, Mäder K. *Solid Lipid Nanoparticles: Production, characterization and applications*. Adv Drug Deliver Rev 47(2-3): 2001. h. 165-196.
5. Sagala RU. Preparasi Solid Lipid Nanopartikel Ekstrak Akar Murbei (*Morus alba L.*) Dengan Metode Mikroemulsi sebagai Serum Pencerah Kulit. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Pancasila. Jakarta. 2016: h. 53.
6. Wijiyanti G. Isolasi dan Karakterisasi Kolagen dari Dinding Tubuh (*Holothuria leucospilota*). Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Pancasila. Jakarta. 2016: h. 24, 25.

7. Chang-Gu Y, Ho Lee N, Song G, Eun-Young Y, Ji-Young M. *Screening of elastase and tyrosinase inhibitory activity from jeju island plants*. EurAsian Journal of BioSciences. Asia. 2010. h. 1-4
8. Husni A, Hun Um B, Chung D. *Isolation and Identification of Antioxidants and Tyrosinase Inhibitors from Stichopus Japonicus*. Departemen of Fisheries, Faculty of Agriculture, Gajah Mada University. Yogyakarta. 2010. h. 25.

Optimasi Formula Fast Disintegrating Tablet Hidroklorotiazid dengan Kombinasi Filler-Binder Microcrystalline Cellulose PH 200[®] dan Bahan Penghancur Croscarmellose Sodium[®]

Sulaiman, Teuku Nanda Saifullah^{*}, Amalia, Khairina Izzati

Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

*Email korespondensi:Teuku Nanda Saifullah Sulaiman; tn_saifullah@ugm.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Sediaan tablet konvensional hidroklorotiazid memiliki permasalahan terkait bioavailabilitas yang rendah dan kesulitan menelan tablet secara utuh untuk pasien geriatri, untuk itu diperlukan alternatif sediaan tablet yaitu *Fast Disintegrating Tablet* (FDT).

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh kombinasi *microcrystalline cellulose* (MCC) PH 200[®] sebagai *filler-binder* dan *croscarmellose sodium*[®] sebagai bahan penghancur pada sifat fisik sediaan FDT serta untuk memperoleh proporsi optimumnya.

Metode: FDT diformulasikan dalam lima formula dengan variasi *croscarmellose sodium* sebesar 1-9% dan *microcrystalline cellulose* PH 200[®] sebesar 56-64% terhadap bobot tablet. FDT dibuat dengan metode kempa langsung, selanjutnya dilakukan evaluasi terhadap parameter sifat fisik FDT meliputi kekerasan, kerapuhan, rasio absorpsi air, waktu pembasahan, waktu disintegrasi, dan disolusi. Data hasil penelitian dianalisis dengan metode *simplex lattice design* menggunakan *software* Design-Expert[®] untuk memperoleh formula optimum. **Hasil penelitian:** Peningkatan kadar MCC PH 200[®] dalam formula dapat meningkatkan kekerasan, rasio absorpsi air, waktu disintegrasi dan meningkatkan waktu pembasahan FDT hidroklorotiazid secara signifikan. Peningkatan kadar *croscarmellose sodium*[®] dapat meningkatkan kerapuhan, rasio absorpsi air, waktu pembasahan dan meningkatkan waktu disintegrasi FDT hidroklorotiazid secara signifikan.

Kesimpulan: Perbedaan proporsi MCC PH 200[®] dan *croscarmellose sodium*[®] yang ditambahkan dalam FDT hidroklorotiazid akan berpengaruh pada sifat fisik tablet FDT yang dihasilkan. Formula optimum FDT hidroklorotiazid diperoleh pada komposisi *croscarmellose sodium* dan MCC PH 200 sebesar 1,65 % dan 63,35 % terhadap bobot tablet.

Kata Kunci: hidroklorotiazid, *fast disintegrating tablet*, *microcrystalline cellulose*, *croscarmellose sodium*

PENDAHULUAN

Hidroklorotiazid merupakan golongan diuretik tiazid yang digunakan sebagai obat untuk beberapa penyakit seperti edema, hipertensi, diabetes insipidus, dan hipotiroid. Diuretik tiazid merupakan obat yang banyak diresepkan untuk monoterapi awal pasien hipertensi karena efikasi yang tinggi, relatif rendah efek samping, dan harganya^{1,2}. Sediaan tablet konvensional hidroklorotiazid memiliki efektivitas terapi yang rendah karena bioavailabilitas obat yang rendah (65-70%)^{3,4}. Sediaan tablet konvensional juga sulit digunakan geriatri (kesulitan menelan tablet secara utuh). Sediaan *fast disintegrating tablet* (FDT) merupakan alternatif untuk mengatasi kekurangan sediaan tablet konvensional, karena FDT dapat terdisintegrasi secara cepat di rongga mulut sebelum ditelan dan memiliki keuntungan

absorpsi *pregastric*⁵. Disintegrasi yang cepat dapat meningkatkan kecepatan deagregasi dan disolusi sehingga bioavailabilitas obat dapat meningkat⁶.

Pembuatan FDT perlu memperhatikan pemilihan kombinasi bahan tambahan secara tepat, yang dapat menghasilkan disintegrasi cepat dan daya tahan fisik yang baik⁷. Bahan penghancur (*superdisintegrant*) diperlukan untuk meningkatkan disintegrasi tablet dalam rongga mulut hingga kurang dari satu menit⁸. *Croscarmellose sodium* (Ac-Di-Sol[®]) memiliki aksi ganda yaitu kemampuan menarik air dan mengembang secara cepat sehingga dapat memfasilitasi FDT hancur secara cepat⁹. Konsentrasi *croscarmellose sodium* sebagai bahan penghancur dalam tablet digunakan dalam konsentrasi 0,5-5%, dengan konsentrasi optimum jika dibuat FDT yaitu 1-3% terhadap bobot tablet^{10,11}.

Metode kempa langsung merupakan metode yang simpel dan populer digunakan dalam pembuatan FDT¹². Metode ini membutuhkan bahan yang memiliki kompresibilitas yang baik untuk menghasilkan tablet yang keras serta tidak rapuh. Salah satu solusi untuk meningkatkan kekerasan tablet adalah dengan menggunakan *filler-binder*. *Filler-binder* yang digunakan yaitu *microcrystalline cellulose* (Avicel[®])PH 200 yang memiliki kompresibilitas dan sifat alir yang baik dan dinyatakan dapat mengurangi variasi bobot tablet sehingga cocok digunakan untuk pembuatan FDT secara kempa langsung¹³. MCC umum digunakan sebagai *filler-binder* dalam konsentrasi 20-90% terhadap bobot tablet¹⁴.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh kombinasi *microcrystalline cellulose* (MCC) PH 200[®] sebagai *filler-binder* dan *croscarmellose sodium*[®] sebagai bahan penghancur pada sifat fisik sediaan FDT serta untuk memperoleh proporsi optimumnya.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Hidroklorotiazid (Changzou), *microcrystalline cellulose* (MCC) PH 200 (FMC Biopolymer), *croscarmellose sodium* (FMC Biopolymer), tropicana slim (gula jagung), *aerosil*, manitol (Cargill Inc.), aspartam, PEG 6000 (Clariant), dan dapar fosfat pH 6,8; semua memiliki grade farmasetik.

Metode

Pembuatan FDT hidroklorotiazid

FDT hidroklorotiazid dibuat dengan metode kempa langsung, dengan mencampurkan hidroklorotiazid dan MCC PH 200 selama 10 menit, kemudian dicampurkan dengan tropicana slim, aspartam, *aerosil*, manitol, dan *croscarmellose sodium* selama 5 menit, selanjutnya ditambahkan PEG 600 dan dicampurkan selama 5 menit. Kecepatan pencampuran *cube mixer* diatur pada 40 rpm (formula tercantum di Tabel 1).

Massa yang akan dikempa diuji sifat alir dengan metode pengetapan menggunakan volumeter (*tapped*), kemudian dikempa menggunakan mesin tablet *single punch* dengan bobot tablet 150 mg.

Pengujian terhadap tablet

Tablet yang dihasilkan diuji meliputi keseragaman kandungan; sifat fisik kekerasan, kerapuhan, rasio absorpsi air, waktu pembasahan dan waktu disintegrasi serta disolusi.

Uji keseragaman kandungan dilakukan dengan mengukur kadar 10 tablet satu persatu dengan spektrofotometri. Uji kekerasan dilakukan dengan hardness tester, uji kerapuhan dengan *friabilator abrassive tester*. Uji waktu pembasahan dan waktu disintegrasi dilakukan dengan metode menurut Vaghela dkk¹⁵ dengan menempatkan FDT pada gelas petri 5 cm berisi 20 mL akuades. Uji disolusi dilakukan dengan metode USP tipe II (*paddle*) yang berisi 900 mL medium disolusi (dapar fosfat) pH 6,8 dengan temperatur $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, dan kecepatan putar pedal 50 rpm. 10,0 mL sampel diambil pada interval waktu 1, 3, 5, 10, dan 15 menit. Penetapan kadar dilakukan dengan metode spektrofotometri.

Analisis data

Data dari pengujian dianalisa dengan *software* Design Expert[®]. Penentuan formula optimum dengan menentukan kriteria untuk setiap respon yang dikehendaki. Grafik dari *numerical optimization* akan menunjukkan *point prediction* dari formula yang optimum terpilih serta memberikan nilai dari respon yang diberikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil indeks pengetapan (Tabel 2) menunjukkan bahwa massa yang akan dikempa, semua formula memiliki sifat alir yang baik (indeks tap <20%). Variasi kadar *croscarmellose sodium* dan MCC PH 200 tidak memiliki pengaruh yang signifikan berdasarkan uji ANOVA (nilai $p > 0,05$) terhadap sifat alir. Hal ini dikarenakan MCC PH 200 merupakan bahan yang mempunyai sifat alir baik¹³ dan proporsinya lebih dominan dibandingkan *croscarmellose sodium* yang mempunyai sifat alir kurang. Hasil uji keseragaman kandungan (Tabel 2) menunjukkan bahwa semua formula memiliki nilai penerimaan kurang dari 15 (L1) yang berarti telah memenuhi persyaratan keseragaman kandungan menurut Farmakope Indonesia Edisi V¹⁶. Kandungan zat aktif antar formula tidak memiliki perbedaan yang bermakna berdasarkan uji ANOVA (nilai $p > 0,05$).

Hasil uji kekerasan tablet diperoleh persamaan $Y = -0,06 A + 0,07 B$. Persamaan tersebut menunjukkan peningkatan proporsi *croscarmellose sodium* memberikan pengaruh negatif terhadap respon yaitu menurunkan kekerasan FDT sedangkan MCC PH 200 memberikan pengaruh positif dalam meningkatkan kekerasan. MCC PH 200 sebagai *filler-binder* bekerja mengikat antar molekul senyawa dalam formula tablet¹⁷. Kenaikan kadar MCC 200 akan meningkatkan kekerasan tablet (gambar 1). Dari data respon uji kerapuhan grafik pada Gambar 2 dengan persamaan *simplex lattice design* (SLD) adalah: $Y = 0,05A + 4,55 B$. Grafik menunjukkan bahwa kerapuhan tablet meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi *croscarmellose sodium* dalam tablet. Grafik linier menunjukkan bahwa kombinasi keduanya tidak memiliki interaksi, yang berarti masing-masing komponen tidak saling mempengaruhi. MCC memiliki struktur berpori, jumlah MCC yang tinggi lebih peka terhadap kelembaban sehingga tablet jadi lunak¹⁹.

Respon rasio absorpsi air (Gambar 3) menunjukkan bahwa rasio absorpsi air tablet meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi *croscarmellose sodium* dalam tablet. Persamaan SLD rasio absorpsi air: $Y = 2,12A + 0,96 B$. Peningkatan konsentrasi *croscarmellose sodium* dan MCC PH 200 memberikan pengaruh positif terhadap respon rasio absorpsi air. Persamaan SLD yang diperoleh untuk respon waktu pembasahan adalah: $Y = 1,07A + 0,11B$ (Tabel 2, Gambar 4) menunjukkan bahwa waktu pembasahan tablet meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi *croscarmellose sodium* dalam tablet. Struktur *croscarmellose sodium* yang berserat dan rapat memberikan pengaruh terhadap

peningkatan waktu pembasahan¹⁹. Semakin meningkat konsentrasi *croscarmellose sodium* membuat strukturnya semakin rapat sehingga dapat memperlama waktu pembasahan karena air sulit berpenetrasi ke dalam tablet²⁰. Selain itu, *croscarmellose sodium* yang memiliki kemampuan *swelling* dengan cepat dapat membentuk gel, akan menghalangi penetrasi air sehingga waktu pembasahan menjadi lebih lama^{21,22}.

Respon uji waktu disintegrasi (Tabel 2, Gambar 5) menunjukkan bahwa seiring meningkatnya proporsi *croscarmellose sodium* akan meningkatkan waktu disintegrasi. Persamaan SLD yang diperoleh: $Y=1,56A+0,05B$. Peningkatan konsentrasi *croscarmellose sodium* dan MCC PH 200 memberikan pengaruh positif terhadap waktu disintegrasi tablet yaitu meningkatkan waktu disintegrasi.

Persamaan SLD yang diperoleh untuk respon disolusi: $Y = -24,39A + 1,31B + 0,44AB$. Berdasarkan hasil uji disolusi (Tabel 2, Gambar 6) menunjukkan bahwa jumlah zat terdisolusi (Q_{15}) meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi *croscarmellose sodium* hingga pada konsentrasi optimum kemudian menurun. Grafik yang melengkung ke atas menunjukkan adanya interaksi positif, yang berarti masing-masing komponen saling mendukung. Hal ini dapat disebabkan karena *croscarmellose sodium* dapat membentuk lapisan seperti gel yang dapat menghambat disolusi karena obat harus berdifusi menembus lapisan gel^{22,23}.

Penentuan formula optimum dilakukan menggunakan metode SLD dengan program *Design Expert® version 9.3.0*. Hasil formula optimum yang diperoleh memiliki *desirability* tertinggi yakni 0,875. Nilai *desirability* semakin mendekati 1 maka formula optimum semakin mendekati dengan *goal/kriteria* yang diinginkan. Formula optimum terpilih dapat dilihat pada Gambar 7, yaitu pada proporsi 1,64% *croscarmellose sodium* dan 63,36% MCC PH 200. Hasil uji *One Sample T-test* diperoleh bahwa tidakperbedaan yang signifikan antara hasil prediksi dengan hasil riil setelah formula optimum dibuat (Tabel 1V).

KESIMPULAN

Penggunaan kombinasi bahan penghancur *croscarmellose sodium* dan *filler-binder* MCC PH 200 berpengaruh terhadap sifat fisik FDT. Peningkatan kadar *croscarmellose sodium* dapatmeningkatkan kerapuhan, rasio absorpsi air, waktu pembasahan dan waktu disintegrasi. Peningkatan kadar MCC PH 200dapat meningkatkan kekerasan, rasio absorpsi air, waktu disintegrasi dan waktu pembasahan FDT hidroklorotiazid.

Komposisi formula optimum FDT HCT terdiri dari kombinasi *croscarmellose sodium* sebesar 1,65% dan MCC PH 200 sebesar 63,35%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alsharif, N.Z. Drug Structure and Treatment Algorithms: Treatment of Hypertension, Currents in Pharmacy Teaching and Learning, 2010, p. 52–6.
2. Straka, R.J., Burkhardt, T., Parra, D. Hypertension, in Chisholm-burns, M.A., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., Malone, P.M., Kolesar, J.M., Rotschafer, J.C., Dipiro, J.T. (Eds.), Pharmacotherapy Principles & Practice, 3rd edition, The McGraw-Hill Companies, New York. 2008, p. 8

3. Sanphui, P., Rajput, L. Tuning solubility and stability of hydrochlorothiazide co-crystals, *Acta Cryst*, 2013, 70: 81–90.
4. Moffat, A.C., Osselton, M.D., Widdop, B. (Eds.), in *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*, 4th edition, Pharmaceutical Press, London. 2011, p. 1493.
5. Department of Health, *British Pharmacopoeia*, MHRA, London. 2014, p. 1124-1125
6. Fudholi, A. *Disolusi dan Pelepasan Obat In Vitro*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta. 2013, p. 18, 22
7. Bala, R., Khanna, S., Pawar, P. Polymers in Fast Disintegrating Tablets- A Review, *Asian J Pharm Clin Res*, 2012, 5(2), 8-14.
8. Allen, L.V., Popovich, N.G., Ansel, H.C., , *Ansel's Dossage Forms and Drug Delivery Systems*, 9th Edition, Lippinkott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2011, p. 225-256,
9. Kumar, S.K.P., Bhowmik, D., Chiranjib, B., Yadav, J., Chandira, R. M. Emerging Trends of Disintegrants used in Formulation of Solid Dosage Form, *Der Pharmacia Lettre*, 2010, 2(1), 495-504.
10. Guest, R.T. Croscarmellose Sodium, in Rowe, R.C., Sheskey P.J., & Quin, M.E. (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th ed., Pharmaceutical Press, Washington, 2009, p. 206-208
11. Panigrahi R., Behera, S., A Review of Fast Dissolving Tablets, *Webmed Central*, 2010, 1(9), 117.
12. Fu, Y., Yang, S., Jeong, S.H., Kimura, S., Park, K., Orally Fast Disintegrating Tablet: Development, technologies, Tastemasking and clinical studies, *Critical Riview TM in Therapeutic Drug Carrier System*, 2004, 21(6), 433-475.
13. FMC Biopolymer, *Avicel® PH Technical Brochure*, FMC Biopolymer, Philadelphia. 2005
14. Guy, A., Microcrystalline Cellulose, in Rowe, R.C., Sheskey P.J., Quin, M.E. (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th ed., Pharmaceutical Press, Washington, 2009, p. 129-133,
15. Vaghela, B. J., Rajan R. K., Nayana M. B., Nimish L.P.,Ajray R H. C., Altaf A. D. Formulation andEvaluation of Fast Disintegrating Tablet of Diclofenac Sodium, *IJPRD*, 2011, 3(6), 17-22.
16. Departemen Kesehatan RI, *Farmakope Indonesia Edisi V*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 2014, p. 530-531, 1526
17. Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B., Evrad, B., Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment-A review, *Int. J.Pharm.*, 2014, 473, 64-72.
18. Siregar, C.J.P., Wikarsa, S., *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktis*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 2010, p. 33
19. Battu, S.K., Majumdar, S., Repka, M.A., Ray, M., Formulation and Evaluation of Rapidly Disintegrating Fenoverine Tablets: Effect of Superdisintegrants, *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, 2007, 33, 1225-1232.
20. Kumar, G. P., Nirmala, R., Fundamental Aspects of Superdisintegrants: a Concise Review, *J. Glob. Pharm. Tech.*, 2012, 4(2), 1-12.
21. Marais, A. F., Song, M., Villiers, M. M., Effect of Compression Force, Humidity and Disintegrant Concentration on The Disintegration and Dissolution of Directly Compressed

Furosemid Tablets using Croscarmellose Sodium as Disintegrant, *Trop. J. Pharm. Res.*, 2003, 2(1), 125-135.

22. Rojas, J., Guisao, S., Ruge, V., Functional Assessment of Four Types of Disintegrants and their Effect on the Spironolactone Release Properties, *AAPS PharmSciTech*, 2012, 13(4), 1054-1062.

23. Priyanka, S., Vandana, S., A Review Article On: Superdisintegrants, *Int. J. Drug Res. Tech.*, 2013, 3(4), 76-87.

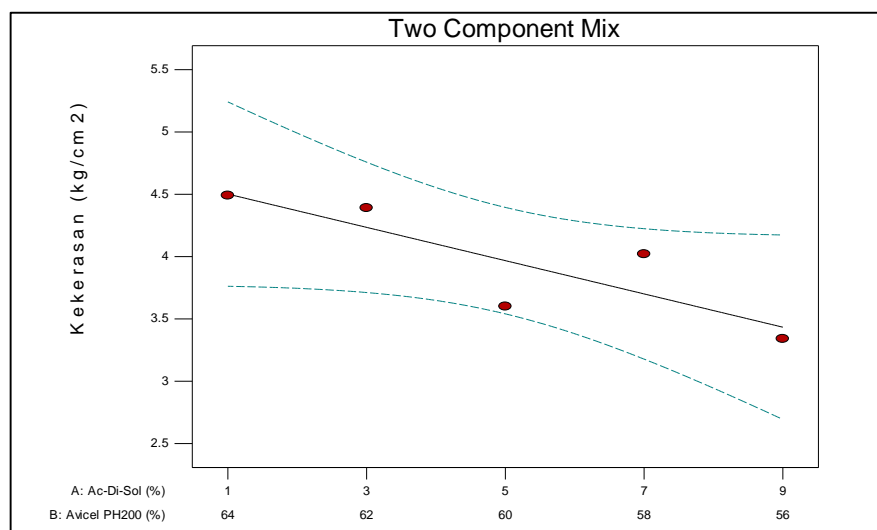
Lampiran Gambar dan Tabel

Tabel 1. Formula *fast disintegrating tablet hidroklorotiazid*

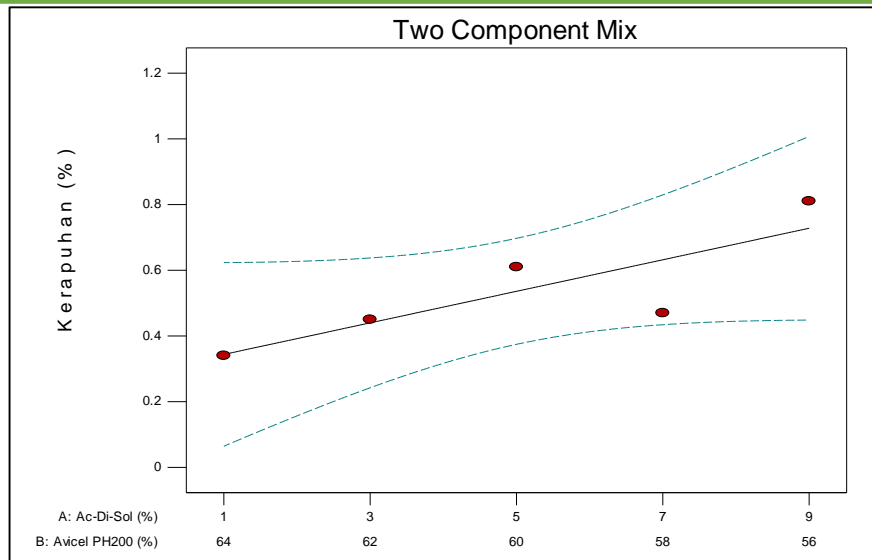
Bahan	Formula				
	I	II	III	IV	V
Hidroklorotiazid (mg)	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Croscarmellose sodium (mg)	1,5	4,5	7,5	10,5	13,5
MCC PH 200 (mg)	96	93	90	87	84
Tropicana Slim (mg)	25,85	25,85	25,85	25,85	25,85
Aerosil (mg)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Manitol (mg)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
PEG 6000 (mg)	8	8	8	8	8
Aspartame (mg)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15

Tabel 2. Hasil uji sifat alir, sifat fisik tablet dan disolusi

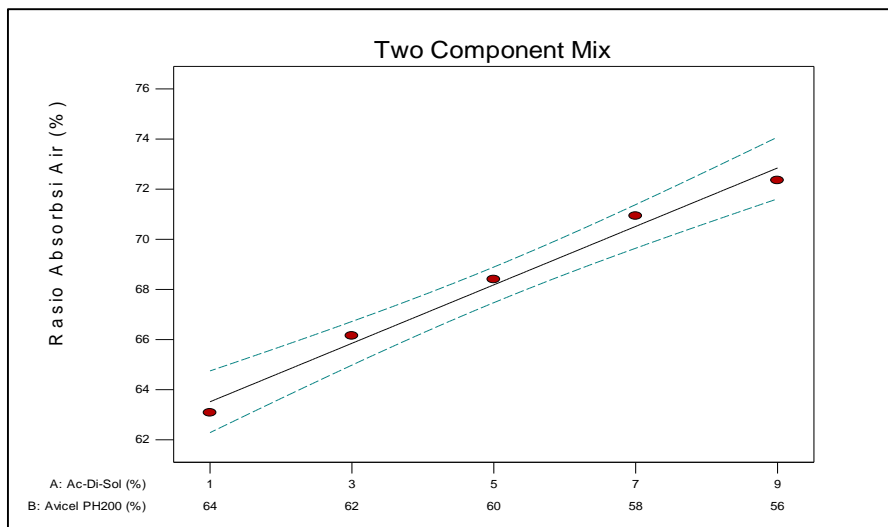
Formula	Indeks penetapan (%)	Keseragaman kandungan (mg)	Kekerasan (kg/cm ²)	Kerapuhan (%)	Rasio absorpsi air (%)	Waktu pembasahan (detik)	Waktu disintegrasi (detik)	Disolusi Q ₁₅ (%)
I	12,84±1,51	11,81±0,47	4,49±0,10	0,34±0,08	63,08±0,56	7,62±0,33	4,18±0,14	85,85±2,33
II	14,02±1,95	11,35±0,17	4,39±0,15	0,45±0,08	66,15±2,05	9,30±0,31	8,52±0,38	95,84±3,76
III	14,29±0,00	11,79±0,56	3,60±0,08	0,61±0,15	68,40±0,24	12,62±0,86	10,15±0,45	86,48±3,54
IV	15,24±1,64	11,74±0,35	4,02±0,17	0,47±0,06	70,93±0,40	13,75±1,07	13,84±0,52	85,04±8,94
V	14,43±0,24	11,81±0,48	3,34±0,14	0,81±0,12	72,35±0,70	15,01±0,51	16,68±0,99	78,63±3,14



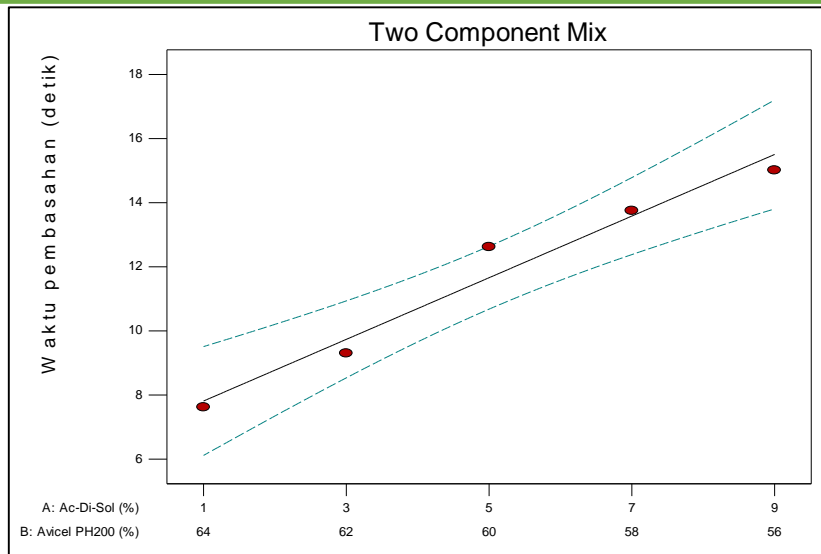
Gambar 1. Grafik *simplex lattice design* respon uji kekerasan



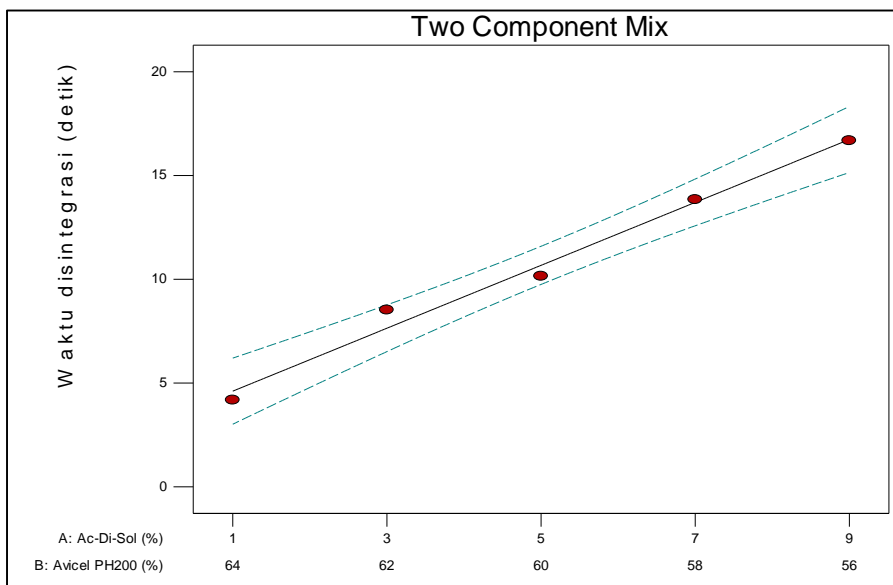
Gambar 2. Grafik *simplex lattice design* respon uji kerapuhan



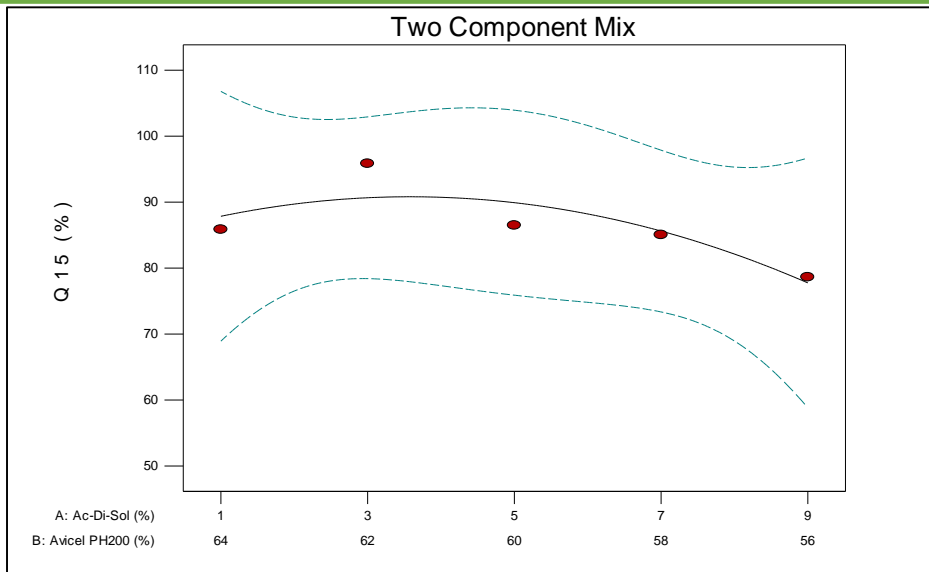
Gambar 3. Grafik *simplex lattice design* respon uji rasio absorpsi air



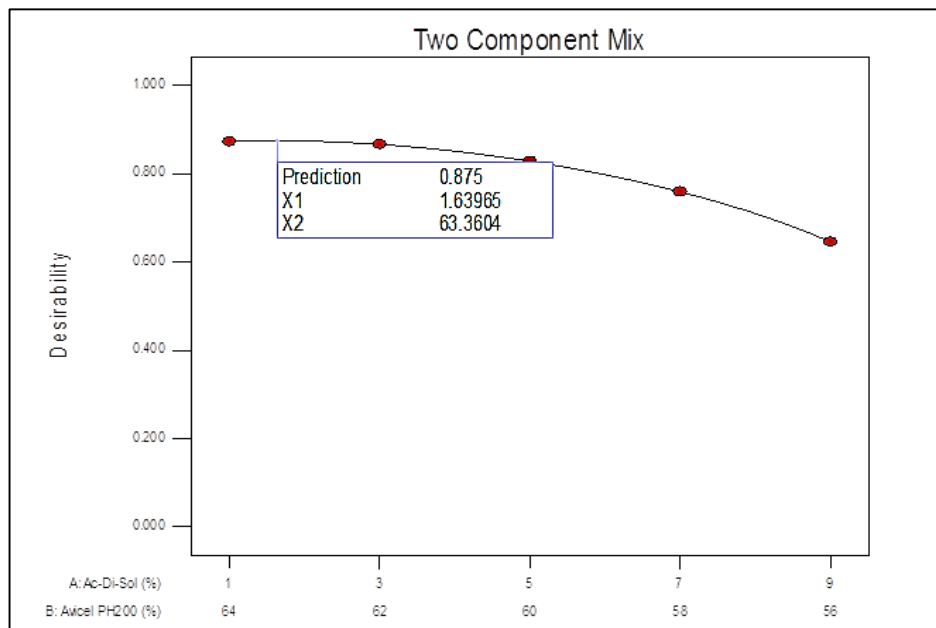
Gambar 4. Grafik *simplex lattice design* respon uji waktu pembasahan



Gambar 5. Grafik *simplex lattice design* respon uji waktu disintegrasi



Gambar 6. Grafik simplex lattice design respon uji disolusi



Gambar 7. Grafik formula optimum terpilih

Tabel 3. Pemberian nilai dan bobot pada respon untuk optimasi

Respon	Goal	Lower	Upper	Importance
Kekerasan	<i>in range</i>	3 kg/cm ²	5 kg/cm ²	-
Kerapuhan	<i>in range</i>	0,1 %	0,8 %	-
Waktu Pembasahan	<i>minimize</i>	5 detik	60 detik	++++
Waktu Disintegrasi	<i>minimize</i>	3 detik	60 detik	+++++
Q ₁₅	<i>maximize</i>	65%	100%	+++

Keterangan:

Upper : nilai respon yang diharapkan mendekati titik maksimum

Lower : nilai respon yang diharapkan mendekati titik minimum

Tabel 4. Perbandingan hasil prediksi dan formula optimum

<u>Respon</u>	<u>Prediksi</u> <u>Perhitungan</u> <u>Program</u>	<u>Hasil</u> <u>Percobaan</u>	Sig. (2 tailed)	<u>Ket.</u>
<u>Kekerasan</u>	4,41	4,42	0,884	+
<u>Kerapuhan</u>	0,37	0,36	0,785	+
<u>Waktu Disintegrasi</u>	5,58	5,70	0,549	+
<u>Waktu Pembasahan</u>	8,43	8,92	0,452	+
<u>% Disolusi</u>	89,15	81,85	0,029	-

Keterangan:

+(positif)= berbeda tidak signifikan, dapat dipercaya

-(negatif)= berbeda signifikan, tidak dapat dipercaya

Optimasi Formula Hand Sanitizer Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan Gelling Agent CMC-Na dan Humektan Propilenglikol

Setyani, Wahyuning¹, Gunawan, Tiffany^{2*}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta 55284, INDONESIA

Corresponding author: Wahyuning Setyani, wahyuningsetyani@usd.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Diare merupakan masalah kesehatan yang dapat menyebabkan mortalitas dan morbiditas. Penyebab utama penyakit ini adalah infeksi bakteri *Escherichia coli*. *Morinda citrifolia* L. merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa flavonoid dan tanin yang mempunyai aktivitas sebagai antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibakteri ekstrak buah mengkudu terhadap bakteri *Escherichia coli*, mengetahui pengaruh konsentrasi CMC-Na dan propilen glikol terhadap sifat fisik dalam sediaan hand sanitizer ekstrak buah mengkudu, dan memperoleh area komposisi optimum hand sanitizer ekstrak buah mengkudu pada rentang konsentrasi CMC-Na dan propilen glikol yang diuji.

Metode: Penelitian ini merupakan eksperimental murni dengan menggunakan desain faktorial dengan 2 faktor yang diuji yaitu CMC-Na dan propilen glikol. Respon fisik yang diamati adalah viskositas dan daya sebar yang dianalisis dengan *Design Expert version 11*. Uji aktivitas antibakteri ekstrak buah mengkudu dianalisis dengan uji statistik SPSS versi 21.

Hasil Penelitian: Konsentrasi 10mg/mL merupakan konsentrasi efektif ekstrak buah mengkudu dalam memberikan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*. CMC-Na dan propilen glikol memberikan pengaruh terhadap peningkatan viskositas dan penurunan daya sebar. Pada uji stabilitas dengan metode *freeze-thaw*, formula 1 dan b tidak memiliki stabilitas yang baik, sedangkan formula a dan ab memiliki stabilitas yang baik. Area komposisi optimum dapat ditemukan berdasarkan spesifikasi viskositas dan daya sebar yang ditetapkan yaitu sebesar 19683,33-48190,00cP dan 56,42-80,76mm.

Kesimpulan: Ekstrak buah mengkudu memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* dengan konsentrasi efektif sebesar 10mg/mL. CMC-Na memberikan pengaruh yang signifikan ($p < 0,0001$) terhadap viskositas dan daya sebar, dimana CMC-Na memiliki kontribusi sebesar 95,91% terhadap peningkatan viskositas dan memiliki kontribusi sebesar 97,32% terhadap penurunan daya sebar. Propilen glikol memberikan pengaruh yang signifikan ($p < 0,0001$) terhadap peningkatan viskositas dengan kontribusi sebesar 1,91%, tetapi tidak memberikan pengaruh yang signifikan ($p = 0,2677$) terhadap penurunan daya sebar dengan kontribusi sebesar 0,39%.

Kata Kunci: buah mengkudu gel, *hand sanitizer*, CMC-Na, propilen glikol, *design factorial*.

PENDAHULUAN

Diare merupakan masalah kesehatan yang menyebabkan mortalitas dan morbiditas⁵. Penyebab utama penyakit ini adalah infeksi bakteri *Escherichia coli* yang merupakan bakteri gram negatif berbentuk basilus dengan panjang 1 μ m dan lebar 0,35 μ m³. Bakteri ini masuk ke tubuh manusia salah satunya melalui tangan yang kotor sehingga dapat dicegah dengan menggunakan *hand sanitizer*. *Morinda citrifolia* L. atau mengkudu memiliki senyawa fitokimia yang memiliki efek sebagai antibakteri¹. Senyawa yang berperan sebagai antibakteri, contohnya flavonoid, tanin, dan antrakuinon⁴. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli*, mengetahui pengaruh konsentrasi CMC-Na dan propilenglikol terhadap sifat fisik dalam sediaan hand sanitizer, dan memperoleh area komposisi optimum hand sanitizer ekstrak buah mengkudu pada rentang konsentrasi CMC-Na dan propilenglikol yang diuji.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Simplisia buah mengkudu dari CV Merapi Farma Herbal Yogyakarta, media *Mueller Hinton Agar* (MHA) dari Oxoid, etanol 96% teknis, CMC-Na, propilen glikol, metil paraben, propil paraben, *aquadest*, DMSO 0,25%, FeCl₃, kloroform, asam sulfat, reagen mayer, amoniak, HCl dan serbuk Mg. Bahan yang digunakan diperoleh dari Brataco.

Metode

Metode pada penelitian ini adalah eksperimental murni menggunakan desain faktorial.

Determinasi Tanaman Mengkudu

Tanaman mengkudu diperoleh dari CV Merapi Farma Herbal Yogyakarta di determinasi di Laboratorium Sistemika Tumbuhan Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Preparasi Ekstrak Buah Mengkudu

Serbuk simplisia kering buah mengkudu sebanyak 30 gram diekstraksi dengan 300mL etanol 96% dan diletakkan di maserator selama 24 jam pada kecepatan 150 rpm. Kelebihan pelarut dihilangkan dengan menggunakan *rotary evaporator* sehingga menjadi ekstrak kental⁸. Setelah itu dihitung bobot tetap.

Uji Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan dengan melarutkan ekstrak kental dengan pelarut DMSO 0,25% dengan konsentrasi ekstrak 100 mg/mL⁷. Uji Flavonoid dengan amoniak dan asam sulfat / HCL dan serbuk Mg. Uji Tanin dengan FeCl₃. Uji Saponin dengan *aquadest* lalu dikocok. Uji Alkaloid dengan reagen mayer. Uji Terpenoid dengan kloroform dan asam sulfat.

Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Buah Mengkudu

Uji aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi sumuran dengan media MHA. Konsentrasi yang digunakan adalah 1 mg/mL, 10 mg/mL, 100mg/mL, 200 mg/mL, 300 mg/mL, dan 400 mg/mL. Kontrol positif yang digunakan adalah antibiotik kloramfenikol 1mg/mL, dan kontrol negatif yang digunakan adalah DMSO 0,25%^{6,9}.

Optimasi CMC-Na dan Propilen Glikol

Spesifikasi mengenai viskositas dan daya sebar *hand sanitizer* ekstrak buah mengkudu ditentukan dengan melakukan pengujian terhadap 4 macam produk gel yang sudah beredar di pasaran. Lalu, dilakukan optimasi CMC-Na dengan kadar 1,5%; 2%; 3%; dan 4%. Optimasi propilen glikol dengan kadar 5%; 10%; 15%; dan 20%.

Evaluasi Fisik dan Stabilitas Hand Sanitizer Ekstrak Buah Mengkudu

Evaluasi fisik sediaan *hand sanitizer* dilakukan dengan uji organoleptis, pH, viskositas, dan daya sebar. Uji Stabilitas *hand sanitizer* dengan menggunakan metode *freeze-thaw* selama 3 siklus².

Analisis Statistik

Data zona hambat dianalisis dengan *uji-T independent*. Data viskositas dan daya sebar dianalisis dengan *Design Expert version 11*. Analisis data stabilitas *hand sanitizer* ekstrak buah mengkudu menggunakan *Shapiro-Wilk* dengan taraf kepercayaan 95%. Jika data terdistribusi normal dilanjutkan uji *Levene Test, one way ANOVA*, dan *Post-Hoc Turkey*. Jika data tidak terdistribusi normal dilakukan uji *Kruskal Wallis* dan *Mann-Whitney*. Selain itu, analisis data stabilitas *hand sanitizer* dilihat dengan nilai %pergeseran viskositas dan daya sebar. *Hand sanitizer* dikatakan stabil jika %pergeseran <10%.

HASIL

Hasil uji skrining fitokimia menunjukkan hasil positif pada uji tanin dan flavonoid. Hasil pengujian ekstrak buah mengkudu dapat disimpulkan pada konsentrasi 10 mg/mL menghasilkan aktivitas antibakteri yang tidak berbeda bermakna dengan konsentrasi uji yang lain sehingga konsentrasi 10 mg/mL dikatakan sebagai konsentrasi efektif. Pada pengujian viskositas dan daya sebar produk yang dipasarkan didapatkan range viskositas 19683,33-48190,00 cP dan range daya sebar 56,42-80,77 mm. Tabel 1 dan Tabel 2 menunjukkan level rendah dan tinggi CMC-Na adalah 2% dan 3%, sedangkan propilen glikol adalah 15 dan 20 mL. Level rendah adalah kadar yang terendah, sedangkan level tinggi adalah kadar tertinggi yang digunakan dalam formula. Tabel 5 adalah formula yang digunakan. Organoleptis dan pH 4 formula yaitu berbau harum, berwarna coklat bening, dan memiliki pH 6. Tabel 3 menunjukkan formula a, b, dan ab masuk dalam rentang spesifikasi viskositas yang di tetapkan. Pada pengujian daya sebar, formula 1 dan b yang masuk dalam rentang daya sebar yang di tetapkan. Dilakukan uji validasi dengan 3 kali replikasi dan didapat *p-value* 0,425 untuk viskositas dan 0,422 untuk daya sebar. Tabel 4 menunjukkan formula 1 dan b memiliki pergeseran >10%, sedangkan formula a dan ab memiliki pergeseran <10% pada pengujian viskositas dan daya sebar. Gambar 1, 2, dan 3 menunjukkan *contourplot* viskositas dan daya sebarserta *contourplot superimposed* untuk area optimal.

PEMBAHASAN

Hasil determinasi tanaman adalah jenis *Morinda citrifolia* L. Rendemen ekstrak kental sebesar 7,32%. Persamaan uji ANOVA *factorial*: $Y = 30239,44 + 9614,44(X1) + 1355,55(X2) - 1347,22 (X1X2)$. X1 sebagai CMC-Na, X2 sebagai propilen glikol, dan X1X2 sebagai respon keduanya. CMC-Na, Propilen glikol, dan interaksi keduanya memiliki *p-value* <0,0001. CMC-Na berkontribusi 95,91%, propilen glikol memiliki kontribusi 1,91%

terhadap peningkatan viskositas, sedangkan interaksi keduanya memiliki kontribusi sebesar 1,88% dalam menurunkan viskositas. Persamaan uji ANOVA *factorial*: $Y = 54,72 - 6,08(X_1) - 0,3847(X_2) + 0,1835(X_1X_2)$. Pada uji ANOVA juga didapatkan *p-value* CMC-Na $<0,0001$, propilen glikol 0,2677 dan interaksi keduanya memiliki *p-value* 0,5855. CMC-Na berkontribusi sebesar 97,32%, propilen glikol berkontribusi sebesar 0,39% dalam menurunkan daya sebar. Interaksi CMC-Na dan propilen glikol memiliki kontribusi 0,09% dalam meningkatkan daya sebar. *Contour plot* daya sebar dan viskositas menunjukkan bahwa CMC-Na dan propilen glikol dapat menurunkan daya sebar dan meningkatkan viskositas sediaan. Hasil uji statistik dari satu titik optimum *contourplot superimposed* memiliki nilai *p-value* 0,425 untuk viskositas dan *p-value* 0,422 untuk daya sebar yang menandakan tidak ada perbedaan signifikan antara nilai teoretis dan pengujian, sehingga area komposisi optimum yang didapat dari *design factorial* dinyatakan *valid*.

Setelah uji *freeze-thaw*, tidak terjadi perubahan organoleptis pada 4 formula. Pada pengujian dengan *Shapiro-Wilk*, formula 1, a, b, dan ab memiliki nilai $p > 0,05$. Setelah itu diuji *Levene-Test* dan didapatkan hasil bahwa formula 1 dan ab memiliki nilai $p > 0,05$ sedangkan formula a dan b memiliki nilai $p < 0,05$. Keempat formula lalu dilanjutkan dengan uji *one way ANOVA*, formula 1 dan b memiliki nilai $p = 0,000$. Formula a memiliki nilai $p = 0,458$ dan formula ab memiliki nilai $p = 0,725$. Pengujian daya sebar dengan *Shapiro-Wilk*, formula 1, a, b, dan ab memiliki nilai $p > 0,05$. Lalu pada uji *Levene-Test* didapatkan hasil bahwa formula 1, a, dan b memiliki nilai $p > 0,05$. Pada uji ANOVA, formula 1, a, dan b memiliki nilai $p = 0,000$. Formula ab memiliki nilai $p = 0,139$. Formula diuji *Post-Hoc Turkey* untuk melihat letak data yang berbeda bermakna.

Dari hasil analisis pergeseran viskositas dan daya sebar, Formula 1 dan b memiliki pergeseran $> 10\%$. Hal ini karena CMC-Na memiliki kontribusi yang besar terhadap viskositas dan daya sebar sehingga perubahan *level* pada CMC-Na akan sangat berpengaruh terhadap respon viskositas dan daya sebar yang dihasilkan. Dari 4 formula yang diuji, hanya formula b yang masuk dalam area optimal.

KESIMPULAN

Ekstrak buah mengkudu memiliki aktivitas antibakteri *Escherichia coli* dengan konsentrasi efektif sebesar 10mg/mL. CMC-Na memberikan pengaruh yang signifikan ($p < 0,0001$) terhadap viskositas dan daya sebar, dimana CMC-Na memiliki kontribusi sebesar 95,91% terhadap peningkatan viskositas dan memiliki kontribusi sebesar 97,32% terhadap penurunan daya sebar. Propilen glikol memberikan pengaruh yang signifikan ($p < 0,0001$) terhadap peningkatan viskositas dengan kontribusi sebesar 1,91%, tetapi tidak memberikan pengaruh yang signifikan ($p = 0,2677$) terhadap penurunan daya sebar dengan kontribusi sebesar 0,39%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Assi R.A., Darwis, Y., Abdulbaqi I.M., Khan, A.A., Vuanghao, L., and Laghari M.H., 2015. *Morinda citrifolia* (Noni): A comprehensive review on its industrial uses pharmacological activities and clinical trials. *Arabian Journal of Chemistry*.

2. Bankar, A.M., and Dole, M.N., 2016. Formulation and Evaluation of Herbal Antimicrobial Gel Containing *Musa acuminata* Leaves Extract. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. Vol 5(1):1-3.
3. Blount, Z. D., 2015. The Unexhausted Potential of *Escherichia coli*. *The natural history of model organisms*. PP 1-12.
4. Godstime, O., Felix, E., Agustina, J., and Christopher, E., 2014. Mechanisms of Antimicrobial Actions of Phytochemicals against Enteric Pathogens. *Journal of Pharmaceutical, Chemical, and Biological Sciences*. Vol 2 (2): 77-85.
5. Hodges, K., and Gill, R., 2010. Infectious Diarrhea Cellular and Molecular Mechanisms. *Landes Bioscience*. Vol 1 (1):4-21.
6. Jayaraman, S.K., Manoharan, M.S., and Illanchezian, S., 2008. Antibacterial, Antifungal, and Tumor Cell Suppression Potential of *Morinda citrifolia* Fruit Extract. *International Journal of Integrative Biology*. Vol 3(1):44-49.
7. Nagalingam, S., Sasikumar, C.S., and Cherian, K.M., 2012. Extraction and Preliminary Phytochemical Screening of Active Compounds in *Morinda citrifolia* Fruit. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Vol 5(2):179-181.
8. Sabirin, I.P.R., and Yuslianti, E.R., 2016. Benefits of Ethanol Based Noni Leaf (*Morinda citrifolia* L.) Extract on Oral Mucosal Wound Healing by Examination of Fibroblast Cells. *Journal of Density Indonesia*. Vol 23(3):59-63.
9. Sunder, J., Singh, D.R., Jeyakumar, S., Kundu, A., De, A.K., 2011. Antibacterial Activity in Solvent Extract of Different Parts of *Morinda citrifolia* Plant. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. Vol 3(8):1404-1407.

Tabel 1. Viskositas dan Daya Sebar Optimasi CMC-Na

	1,5%	2%	3%	3,5%	4%
Viskositas (cP)	19483,33 ± 293,66	23570,00 ± 236,43	41240,00 ± 1068,88	42306,67 ± 1077,42	49950 ± 40
Daya Sebar (mm)	72,42 ± 2,24	58,50 ± 1,50	44,33 ± 0,88	42,42 ± 0,45	37,17 ± 0,63

Data ditampilkan dalam bentuk $\bar{x} \pm SD$, n repetisi = 3

Tabel 2. Viskositas dan Daya Sebar Optimasi Propilen Glikol

	5%	10%	15%	20%
Viskositas (cP)	32973,33 ± 585,95	36340,00 ± 229,13	39306,67 ± 401,04	39873,33 ± 144,34
Daya Sebar (mm)	56,72 ± 0,32	54,47 ± 0,20	52,17 ± 0,30	50,59 ± 1,11

Data ditampilkan dalam bentuk $\bar{x} \pm SD$, n repetisi = 3

Tabel 3. Viskositas dan Daya Sebar *Hand Sanitizer* Ekstrak Buah Mengkudu

Formula	F1	Fa	Fb	Fab
Viskositas (cP)	17922,22 ± 1078,23	39845,56 ± 113,44	23327,78 ± 723,96	39862,22 ± 151,23
Daya Sebar (mm)	61,37 ± 1,78	48,84 ± 0,39	60,23 ± 1,30	48,44 ± 0,19

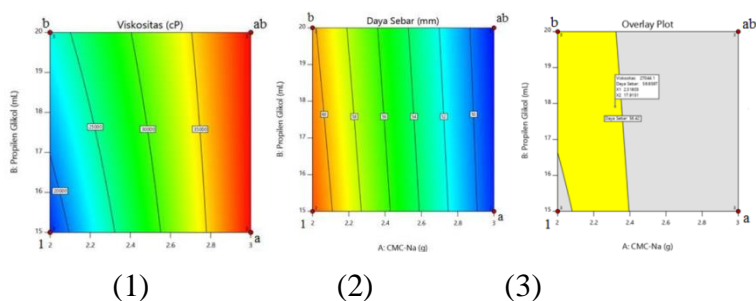
Data ditampilkan dalam bentuk $\bar{x} \pm SD$, n replikasi = 3

Tabel 4. Pergeseran Viskositas dan Daya Sebar *Hand Sanitizer* Ekstrak Buah Mengkudu

	F1	Fa	Fb	Fab
Viskositas Siklus 0	17922,22	39845,56	23327,77	39862,22
Viskositas Siklus 3	844,44	40495,56	983,34	39928,89
% Pergeseran	95,29	1,63	95,78	0,16
Daya Sebar Siklus 0	61,37	48,84	60,23	48,44
Daya Sebar Siklus 3	72,95	53,69	72,92	49,46
% Pergeseran	18,87	9,93	21,07	2,11

Tabel 5. Formula *Hand Sanitizer* Ekstrak Buah Mengkudu

Komposisi	Formula			
	F1	Fa	Fb	Fab
Ekstrak Kental Buah Mengkudu	1 g	1 g	1 g	1 g
CMC-Na	2 g	3 g	2 g	3 g
Propilen Glikol	15 mL	15 mL	20 mL	20 mL
Metil Paraben	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Propil Paraben	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
<i>Aquadest</i>	ad 100 mL	ad 100 mL	ad 100 mL	ad 100 mL



Gambar 1. *Contour Plot* Viskositas *Hand Sanitizer* Ekstrak Buah Mengkudu
 Gambar 2. *Contour Plot* Daya Sebar *Hand Sanitizer* Ekstrak Buah Mengkudu
 Gambar 3. *Contour Plot Superimposed*

Formulasi Tablet Orodispersibel Atenolol dengan Co-Process Superdisintegran Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:2)

Karina Citra Rani*, Nani Parfati, dan Melisa Masruroh

Departemen Farmasetika, UBAYA College of Pharmacy, Universitas Surabaya,
Surabaya 60293, INDONESIA

*Corresponding author: karinacitrarani@staff.ubaya.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Atenolol merupakan obat hipertensi yang termasuk dalam golongan β -blocker. Atenolol termasuk kategori obat yang agak sukar larut dalam air. Pembentukan kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin merupakan salah satu strategi untuk meningkatkan disolusi atenolol. Formulasi tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin merupakan salah satu solusi untuk mengatasi permasalahan efektifitas dan kepatuhan pasien. Tablet orodispersibel dapat hancur dirongga mulut dalam waktu kurang dari 1 menit, sehingga tidak memerlukan air untuk membantu menelan. Pembentukan *co-process* superdisintegran crospovidone-croscarmellose sodium dalam formula tablet orodispersibel dapat mempercepat waktu hancur tablet, sehingga awal proses disolusi bisa berlangsung lebih cepat.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh pembentukan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium (1:2) terhadap waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu hancur, dan disolusi dibandingkan dengan campuran fisiknya dalam formulasi tablet orodispersibel atenolol.

Metode: Tablet orodispersibel atenolol diformulasi dengan menggunakan materi awal kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin. Tablet orodispersibel atenolol dalam penelitian ini dibuat dengan menggunakan *co-process* superdisintegran crospovidone-croscarmellose sodium (1:2) (formula 1) dan campuran fisiknya (formula 2). *Co-process* superdisintegran dibuat dengan metode *solvent evaporation*. Evaluasi dilakukan pada masa cetak (prekompresi) dan tablet orodispersibel yang dihasilkan (post kompresi).

Hasil Penelitian: Tablet orodispersibel atenolol dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium(1:2) menunjukkan waktu pembasahan ($36,33 \pm 4,36$ detik) yang lebih cepat, rasio penyerapan air yang lebih rendah ($52,81 \pm 8,61$ %), waktu hancur ($24,47 \pm 5,97$ detik) yang lebih cepat, dan efisiensi disolusi yang lebih tinggi dibandingkan tablet orodispersibel atenolol dengan campuran fisik crospovidone-croscarmellose sodium.

Kesimpulan: Tablet orodispersibel atenolol dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium(1:2) mempercepat waktu pembasahan, waktu hancur, dan meningkatkan efisiensi disolusi

Kata Kunci: Tablet orodispersibel, atenolol, *co-process*, superdisintegran

PENDAHULUAN

Atenolol merupakan obat antihipertensi golongan β -bloker (β 1-selektif), banyak digunakan untuk pengobatan semua lini hipertensi, angina pectoris, aritmia, dan infark miokard¹. Selain

itu, atenolol juga termasuk obat antihipertensi yang terdapat dalam formularium Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan. Atenolol merupakan obat dengan kelarutan yang rendah di dalam air maupun cairan lambung². Pembentukan kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin merupakan salah satu strategi untuk meningkatkan disolusi atenolol.

Penggunaan sediaan tablet konvensional atenolol dinilai tidak sesuai bila digunakan pada kondisi hipertensi yang membutuhkan onset aksi yang cepat. Selain itu, bioavailabilitas atenolol melalui rute penggunaan per oral rendah, hanya sekitar 40% obat mencapai sirkulasi sistemik. Hal ini disebabkan atenolol mengalami metabolisme lintas pertama yang ekstensif³. Pada pasien dengan kondisi khusus terutama geriatri, penggunaan sediaan tablet konvensional atenolol menimbulkan permasalahan terkait fungsi fisik dan fisiologis pasien yaitu kesulitan dalam menelan tablet. Pendekatan yang dapat dilakukan untuk mengatasi keterbatasan tablet konvensional atenolol dan disolusi atenolol yang rendah adalah mengembangkan tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin⁴.

Tablet orodispersibel dirancang untuk menghasilkan waktu hancur (disintegrasi) yang singkat ketika kontak langsung dengan saliva dalam rongga mulut⁵. Formulasi sediaan tablet orodispersibel membutuhkan disintegran untuk menghancurkan tablet menjadi pecahan yang lebih kecil dalam lingkungan *aqueous* sehingga dapat meningkatkan luas permukaan dan mempercepat pelarutan⁶. Pemilihan disintegran yang optimal merupakan hal yang penting dalam formulasi sediaan tablet orodispersibel. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya diketahui bahwa penggunaan superdisintegran tunggal dalam formulasi tablet orodispersibel menghasilkan karakteristik masa cetak dan tablet yang kurang baik⁷.

Salah satu upaya untuk mengatasi kelemahan penggunaan superdisintegran tunggal adalah pembentukan *co-process* superdisintegran. *Co-process* superdisintegran dapat meningkatkan penyerapan air, sehingga waktu pembasahan tablet menjadi lebih pendek⁸. Kondisi seperti ini dapat menyebabkan waktu disintegrasi lebih cepat dan biaya lebih efektif. Superdisintegran yang memiliki mekanisme kerja sinergis dan dapat dibentuk menjadi *co-process* superdisintegran adalah crospovidone dan croscarmellose sodium. Crospovidone merupakan superdisintegran yang bekerja melalui kombinasi mekanisme kapilaritas (*wicking*) dan deformasi^{9,10}. Sementara itu, croscarmellose sodium cepat mengembang hingga menjadi 4-8 kali volume awalnya saat kontak dengan air, hal ini bermanfaat untuk mempercepat proses pemecahan atau penghancuran tablet¹¹. Kombinasi kedua superdisintegran tersebut dengan perbandingan 1:2 memberikan hasil pada waktu hancur, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, dan disolusi yang baik¹². Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan formulasi tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium (1:2).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain atenolol p.g (Refarmed chemicals lugono Switzerland), β -siklodekstrin pg, Crospovidone (Kollidon CL) p.g (BASF South East Asia Pre-Ltd), Croscarmellose sodium p.g (Yung Zip chemical IND. co.LTD), Magnesium stearat (P.T Brataco), Aspartam f.g (Ajinomoto. INC), Avicel PH 102 (Microcrystallin cellulose), Talk p.g, Manitol DC p.g (Rhoduen Freses, France), Aerosil p.g (P.T Brataco),

Mint flavor f.g (KH Roberts), Sodium dihidrogen fosfat p.a (E.Merck), Disodium hidrogen fosfat p.a (E.Merck).

Metode

Pembuatan Kompleks Inklusi Atenolol- β -Siklodekstrin

Pembuatan kompleks inklusi atenolol dan β -siklodekstrin dengan rasio molar 1:1 sesuai dengan bobot molekul masing-masing dengan menggunakan metode *solvent evaporation*.

Pembuatan Co-Process Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:2)

Pembuatan *co-process* superdisintegran menggunakan metode *solvent evaporation*. *Crospovidone* dan *croscarmellose sodium* rasio bobot(1:2) dicampur kemudianditambahkan etanol. Campuran tersebut diaduk dengan *magnetic stirer* hingga etanol menguap. Granul yang masih basah diayak lalu, dikeringkan dengan oven pada suhu 60°C

Pembuatan Tablet Orodispersible Atenolol- β -Siklodekstrin dengan Co-Process Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:2)

Pembuatan massa cetak dilakukan sesuai dengan komponen bahan yang terdapat pada tabel 1. Tahap pencampuran yang dilakukan adalah sebagai berikut, yaitu atenolol dicampur dengan sebagian aerosil selama ± 3 menit, dilanjutkan dengan sebagian avicel ± 5 menit dalam *tumbling mixer*. Kemudian, ditambahkan aspartam, sisa Avicel[®] PH 102, manitol DC, dan *mint flavour* dalam *tumbling mixer*. Pada tahap berikutnya, ditambahkan *co-process* superdisintegran (*crospovidone* dan *croscarmellose sodium*) 1:2. Bahan-bahan tersebut dicampur hingga homogen selama ± 10 menit. Setelah tahap ini, dilakukan evaluasi masa cetak. Selain dilakukan pembuatan tablet atenolol- β -siklodekstrin dengan *co-process* *crospovidone-croscarmellose sodium* (1:2), dilakukan juga pembuatan tablet atenolol- β -siklodekstrin dengan campuran fisik *crospovidone-croscarmellose sodium* (1:2) sebagai pembanding.

Evaluasi Masa Cetak (Pre Kompresi)

Masa cetak dievaluasi dengan beberapa parameter meliputi kecepatan alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas, rasio Hausner, dan kandungan lembab.

Pencetakan Tablet Orodispersibel Atenolol- β -Siklodekstrin

Massa cetak dicampur dengan magnesium stearat, talk dan sisa Aerosil[®] selama 3 menit dengan *tumbling mixer* hingga homogen. Campuran serbuk kemudian dikompresi menjadi tablet dengan menggunakan mesin pencetak tablet ERWEKA[®] AR 402 dengan bobot per tablet 300 mg. Diameter punch 11 mm, permukaan punch bulat *biconvex*, dan gaya kompresi 2 ton. Evaluasi *post*-kompresi dilakukan setelah proses kompresi tablet.

Evaluasi Tablet Orodispersibel Atenolol- β -Siklodekstrin (Post Kompresi)

Tablet orodispersibel atenolol yang dihasilkan setelah proses kompresi tablet kemudian dievaluasi *post* kompresi meliputi organoleptis, penetapan kadar atenolol dengan metode spektrofotometri UV-Vis, kekerasan, waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu disintegrasi, waktu dispersi tablet, uji friabilitas, dan uji disolusi. Analisis statistika dengan uji t-bebas dilakukan untuk menganalisis karakteristik fisika dan kimia tablet dari segi waktu pembasahan, waktu hancur, rasio penyerapan air, dan efisiensi disolusi atenolol.

HASIL

Hasil Evaluasi Masa Cetak Tablet Orodispersibel Atenolol- β -Siklodekstrin (Pre Kompresi)

Masa cetak tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium (1:2) dilakukan evaluasi untuk memprediksi karakteristik masa cetak tersebut pada saat proses kompresi tablet. Evaluasi yang dilakukan meliputi kecepatan alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas, rasio Hausner, dan kandungan lembab. Evaluasi tersebut juga dilakukan terhadap formula kontrol, yaitu tablet Hasil evaluasi masa cetak tablet dapat dilihat pada tabel 2.

Hasil Evaluasi Tablet Orodispersibel Atenolol- β -Siklodekstrin (Post Kompresi)

Evaluasi post-kompresi dilakukan untuk menjamin mutu sediaan tablet orodispersibel atenolol agar sesuai dengan persyaratan dan spesifikasi. Evaluasi post-kompresi meliputi pemeriksaan organoleptis, penetapan kadar bahan aktif, kekerasan tablet, waktu pembasahan dan rasio penyerapan air, waktu disintegrasi, waktu dispersi in vitro, friabilitas, dan uji disolusi. Hasil evaluasi post kompresi dapat dilihat pada tabel 3. Selain itu, profil disolusi tablet orodispersibel atenolol- β -Siklodekstrin dengan *co-process* maupun campuran fisik crospovidone-croscarmellose sodium dapat dilihat pada gambar 1.

PEMBAHASAN

Sediaan tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin dibuat dengan metode cetak langsung menggunakan *co-process* superdisintegran crospovidone dan croscarmellose sodium (1:2). Tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin dengan campuran fisik crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 digunakan sebagai pembanding dalam penelitian ini untuk melihat pengaruh penggunaan *co-process* crospovidone dan croscarmellose sodium (1:2) Masa cetak yang dihasilkan kemudian dilakukan evaluasi pre-kompresi meliputi pemeriksaan laju alir, sudut istirahat, bobot jenis nyata, bobot jenis mampat, indeks kompresibilitas, rasio Hausner, dan kandungan lembab.

Hasil penelitian menunjukkan pada kedua formula yaitu *co-process* superdisintegran crospovidone dan croscarmellose sodium (1:2) dan campuran fisik superdisintegran crospovidone dan croscarmellose sodium (1:2), masa cetak tidak dapat mengalir. Hal ini disebabkan karena kadar kelembaban pada kedua formula yang cukup tinggi sehingga gaya kohesi antar partikel sangat tinggi¹³. Kandungan lembab pada masa cetak dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 lebih rendah dibandingkan masa cetak dengan campuran fisiknya. Kandungan kelembaban yang tinggi pada masa cetak dengan campuran fisik disebabkan sifat higroskopis dari superdisintegran yang digunakan yaitu crospovidone dan croscarmellose sodium. Masa cetak dengan kelembaban yang tinggi dapat meningkatkan resiko terjadinya *picking* saat proses pencetakan tablet. Selain itu, serbuk yang memiliki kelembaban yang tinggi juga akan lebih bersifat kohesif dan kemampuan mengalirnya berkurang¹⁴. Metode lain yang dapat digunakan untuk menentukan karakteristik aliran masa cetak adalah melalui penentuan indeks kompresibilitas dan Rasio Hausner. Berdasarkan hasil yang diperoleh, diketahui bahwa formula yang menggunakan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 termasuk dalam kategori dapat mengalir. Sementara itu, formula yang menggunakan campuran fisik crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 termasuk dalam kategori aliran yang buruk. Hasil pemeriksaan

distribusi ukuran partikel juga menunjukkan bahwa formula dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 memiliki % fines yang lebih rendah dibandingkan campuran fisiknya. Kondisi ini menyebabkan masa cetak dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 diprediksi memiliki aliran yang lebih baik selama proses tabletasi.

Setelah dilakukan evaluasi pre-kompresi, selanjutnya masa cetak dilakukan proses kompresi menjadi tablet orodispersibel. Tablet yang dihasilkan berbentuk bulat, warna putih, berbau *mint*, serta memiliki rasa manis dan *mintsaat* hancur di rongga mulut. Hasil pengukuran diameter dan tebal tablet orodispersibel atenolol juga menunjukkan hasil yang seragam. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet menunjukkan bahwa pada kedua formula yaitu *co-process* superdisintegran *crospovidone* dan *croscarmellose sodium* (1:2) dan campuran fisik superdisintegran *crospovidone* dan *croscarmellose sodium* (1:2) telah memenuhi spesifikasi kekerasan tablet orodispersibel yaitu antara 2-4 kg¹⁵. Hasil pemeriksaan friabilitas dan abrasi dari kedua formula juga menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan friabilitas dan abrasi sediaan tablet secara umum, yaitu kurang dari 1,00%.

Tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin yang dihasilkan juga dilakukan evaluasi waktu pembasahan untuk mengamati kecepatan tablet dalam menyerap air. Hasil pemeriksaan waktu pembasahan menunjukkan bahwa tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 lebih cepat terbasahi dengan media dibandingkan tablet dengan campuran fisik crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 ($p < 0,05$). Tablet orodispersibel tersebut juga dilakukan evaluasi rasio penyerapan air untuk mengetahui kemampuan tablet dalam menyerap air. Hasil analisis statistik rasio penyerapan air dari kedua formula menunjukkan bahwa formula yang menggunakan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 menyerap air lebih rendah dibandingkan formula yang menggunakan campuran fisik ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil uji disolusi juga dapat diketahui bahwa tablet orodispersibel atenolol β -siklodekstrin dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 menghasilkan waktu hancur yang lebih cepat dibandingkan tablet orodispersibel atenolol β -siklodekstrin yang menggunakan campuran fisik ($p < 0,05$). Selain itu, waktu hancur tablet orodispersibel tersebut juga memenuhi persyaratan mutu waktu hancur tablet menurut US FDA¹⁶

Berdasarkan hasil uji disolusi tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 dan campuran fisik crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan signifikan disolusi kedua formula tablet tersebut ($p < 0,05$). Formula tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 menunjukkan nilai AUC, efisiensi disolusi (% ED), dan % Q (% atenolol terlarut) yang lebih tinggi dibandingkan formula yang menggunakan campuran fisik dengan perbandingan yang sama.

KESIMPULAN

Tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 menghasilkan waktu pembasahan yang lebih cepat, waktu hancur yang lebih cepat, rasio penyerapan air yang lebih rendah, dan disolusi yang lebih tinggi dibandingkan tablet atenolol- β -siklodekstrin dengan campuran fisik crospovidone-croscarmellose sodium 1:2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Kemenrsitek DIKTI dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Surabaya atas pendanaan penelitian ini dalam skema penelitian produk terapan tahun 2017 dengan nomor 24/SP-Lit/LPPM-01/Dikti/FF/V/2017.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M., *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* Seventh Edition. New York : McGraw-Hill; 2008. p. 139-140.
2. Sweetman. *Martindale the complete drug reference* 36th edition. London: Pharmaceutical Press; 2009.
3. Khirwadkar P, Dashora K, 2003, Formulation and evaluation of fast dissolving tablets Atenolol. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2003;6(2), 113-19.
4. Nagar P, Singh K, Chauhan I, Yasir M, Khan A, Sharma R, Gupta N. Orally Disintegrating Tablets: Formulation, preparation, techniques, and evaluation. *Journal of App PharmSci*. 2011;2:35-45.
5. Pfister WR, Ghosh, 2005. Orally Disintegrating Tablets: Products, Technologies, and Development issues. *Pharm Techs*, 2005;10: 136-50.
6. Camarco W and Druffner A. Selecting superdisintegrant for orally disintegrating tablet formulation. *Pharm Tech*. 2006;5:1-5.
7. Prateek P, Pramod S, Shiv G, Ajay P. Co-processed superdisintegrants a novel approach for reducing risk in dosage form formulation. *J. Med. Pharm. Allied Sci*. 2014;3:45-54.
8. Kumare MM, Marathe RP, Kawade RM, Ghante, MH, Shendarkar RR. Design of Fast Dissolving Tablet of Atenolol Using Novel Co-Processed Superdisintegrants. *Asian J. Pharm. Clin. Res*. 2013; 6 Suppl 3:81-5.
9. Ramani RG, Road S, Address C. Novel co-processed superdisintegrants in the design of fast dissolving tablets. *Int. J. Pharma Bio Sci*. 2010;1(1):1-12.
10. Hahm HA, Augsburger LL. Orally disintegrating tablets and related tablet formulations: In pharmaceutical dosage forms tablets. New York: Informa Healthcare: 2008. p. 293-311.
11. Bhowmik D, Chiranjib B, Krishnakanth. Fast Dissolving Tablet: An Overview. *J. Chem. Pharm. Res*. 2009;1(1): 163-77.
12. Shirshand SB, Ramani RG, Swamy PV. Novel co-processed superdisintegrants in the design of fast dissolving tablets. *Int. J. Pharma Bio Sci*. 2010; 1:1-11.
13. Agoes G, 2012, *Sediaan Farmasi Padat* 1st edition. Bandung, Penerbit ITB., 135-153.
14. Aulton, M., and Summers M., 2013, Tablet and Compaction. In: *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*, 4th, Philadelphia, Churchill Livingstone, 397-439.
15. Panigrahi R, Behera S, Panda C. A Review on Fast Dissolving Tablets. *Webmed central*. 2011; 1:1-15.
16. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: orally disintegrating tablets. New Hampshire: Division of drug information food and drug administration; 2008.

Tabel 1. Formula Tablet Orodispersibel Atenolol- β -Siklodekstrin dengan *Co-Process* Crospovidone-Croscarmellose Sodium 1:2 dan Campuran Fisik Crospovidone-Croscarmellose Sodium 1:2

No	Nama Bahan	Formula	Formula
		<i>co-process</i>	campuran fisik
		Per tablet	Per tablet
		(mg)	(mg)
1.	Atenolol- β -Siklodekstrin	133,41	133,41
2.	<i>Crospovidone:Croscarmellose</i> (1:2)		
	- <i>Crospovidone</i>	10	10
	- <i>Croscarmellose</i>	20	20
3.	Manitol DC	23,718	23,718
4.	Avicel® PH 102	94,872	94,872
5.	Aspartam	9	9
6.	Mint Flavour	3	3
7.	Mg stearat	1,5	1,5
8.	Aerosil®	1,5	1,5
9.	Talk	3	3
Total		300	150

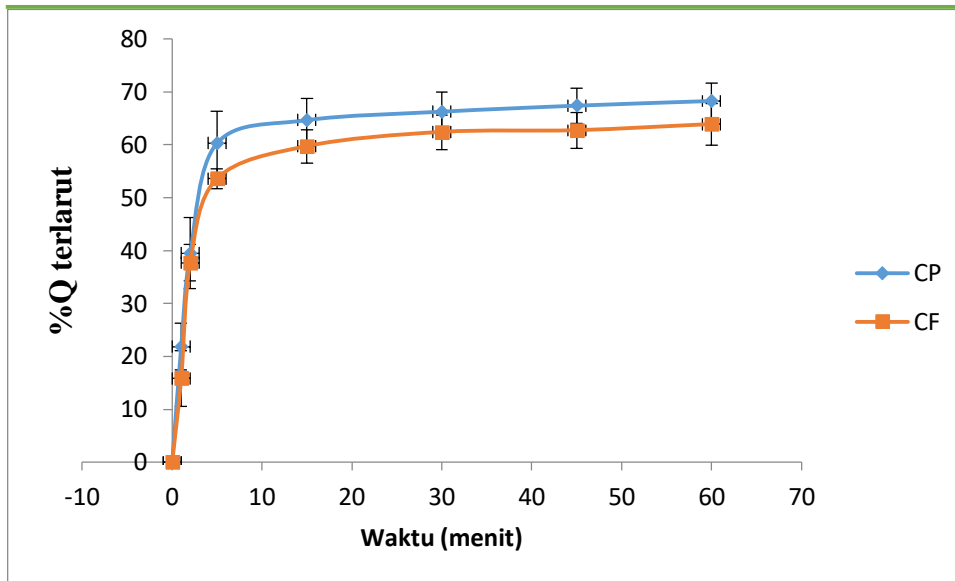
Tabel 2. Hasil Evaluasi Pre Kompresi Masa Cetak Tablet Orodispersibel Atenolol - β -Siklodekstrin dengan *Co-Process* Crospovidone-Croscarmellose Sodium 1:2 dan Campuran Fisik Crospovidone-Croscarmellose Sodium 1:2

Parameter	Formula			
	Co-process Crospovidone- Croscarmellose Sodium (1:2)		Campuran Fisik Crospovidone- Croscarmellose Sodium (1:2)	
Kecepatan Alir (g/s)	Tidak diidentifikasi	bisa	Tidak diidentifikasi	bisa
Sudut istirahat (°)	Tidak diidentifikasi	bisa	Tidak diidentifikasi	bisa

Indeks Kompresibilitas (%)	25,47± 0,48	26,61± 0,22
Rasio Hausner	1,342± 0,009	1,363± 0,005
Kandungan lembab (%)	3,54± 0,00	6,27± 0,10
% Fines	1,35%	11,82%

Tabel 3. Hasil Evaluasi Tablet Orodispersibel Atenolol-β-Siklodekstrin dengan *Co-Process* Crospovidone-Croscarmellose Sodium 1:2 dan Campuran Fisik Crospovidone-Croscarmellose Sodium 1:2

Parameter	Formula		
	Co-process Crospovidone- Croscarmellose (1:2)	Campuran Crospovidone- Croscarmellose (1:2)	Fisik Sodium
Organoleptis	Tablet putih bulat, rasa manis, bau mint	Tablet putih bulat, rasa manis, bau mint	
Penetapan kadar (%)	77,18±0,21	65,53±0,12	
Kekerasan (kP)	3,27±0,24	2,03±0,05	
Waktu pembasahan (detik)	36,33±4,36	48±5,29	
Rasio penyerapanair (%)	52,81±8,61	94,67±10,85	
Waktu disintegrasi (detik)	24,47±5,97	36,18±7,81	
Waktu dispersi tablet secara in vitro	81,16±8,25	215,33 ±1,15	
Friabilitas (%)	0,11±0,00	0,23±0,00	
% Q ₃₀ menit (disolusi)	66,26% ±3,72	62,39 % ±3,26	
AUC	3803,30±221,74	3550,51±166,77	
Efisiensi Disolusi (ED ₁₂₀ menit (%))	63,38±3,68	59,17±2,77	



Gambar 1. Profil disolusi tablet orodispersibel atenolol- β -siklodekstrin dengan *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 (CP) dan campuran fisik crospovidone-croscarmellose sodium 1:2 (CF)

**Formulasi Sediaan Sampo Gel Minyak Serai Wangi (*Citronella Oil*)
Dengan Basis CMC (Carboxy Methyl Cellulose) Sebagai Antifungi
*Pityrosporum ovale***

**Pratiwi, Hening^{1*}, Nuryanti², Hidayat, Tofik³, Warsinah⁴, Sunarto⁵, Fera, Vitis
Vini⁶, Sholihat, Nia Kurnia⁷.**

^{1,2,3,4,5,6,7}Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman
Purwokerto 53122, Indonesia

*Email korespondensi: hening.pratiwi@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Serai wangi banyak dimanfaatkan untuk diambil minyak atsirinya. *Pityrosporum ovale* merupakan fungi penyebab utama terjadinya ketombe. Minyak serai wangi mengandung citronella yang memiliki aktivitas antifungi sehingga dapat diformulasikan menjadi sampo antiketombe terhadap *Pityrosporum ovale*.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh CMC terhadap sifat fisik dan stabilitas sediaan sampo gel dan mengetahui aktivitas sampo gel minyak serai wangi terpilih terhadap *Pityrosporum ovale*.

Metode: Sampo gel minyak serai wangi dibuat dengan variasi konsentrasi CMC 2%, 3%, 4%, dan 5%. Uji sifat fisik dianalisis secara deskriptif, sedangkan kemampuan dan stabilitas busa, viskositas, dan persentase zat padat dianalisis menggunakan uji ANOVA. Uji stabilitas menggunakan metode *Freeze-Thaw* selama 6 siklus. Formula terpilih diuji aktivitas antifungi terhadap *Pityrosporum ovale* menggunakan metode sumuran.

Hasil penelitian: Peningkatan konsentrasi CMC akan meningkatkan viskositas sampo secara signifikan 0,000 (<0,05). Formula terpilih adalah Formula F3 dengan konsentrasi CMC 4%. Formula F3 memiliki rentang pH 8,4-8,7, viskositas 1563-6410 cps, kemampuan dan stabilitas busa 41-68 ml. Zona hambat formula F3 terhadap *Pityrosporum ovale* adalah 20,67 mm.

Kesimpulan: Minyak serai wangi dapat diformulasi menjadi sediaan sampo antiketombe yang memenuhi syarat sifat fisik dan stabilitas fisik dengan basis CMC 4%, Sodium lauril sulfat 14%, Cocamide Dea 2%, propil paraben 0,2% dan mentol 0,25%.

Kata Kunci: Minyak Serai Wangi, Sampo Gel, CMC, *Pityrosporum ovale*

PENDAHULUAN

Ketombe merupakan kelainan pada kulit kepala akibat infeksi fungiyang ditandai dengan kulit mengelupas dengan warna putih abu-abu, rasa gatal yang hebat, berbau dan disertai peradangan (Djuanda, 2007; Bramono, 2002). Ketombe disebabkan oleh sekresi kelenjar keringat yang berlebihan atau gangguan mikroorganisme di kulit. Indonesia merupakan salah satu Negara yang memiliki iklim tropis dan sebagian besar masyarakat memeluk agama Islam. Mayoritas penduduk wanita menggunakan jilbab, kondisi tersebut cenderung

akan membuat kulit kepala menjadi lembab sehingga mempercepat pertumbuhan fungi penyebab ketombe (Bramono, 2002).

Mikroorganisme yang diduga sebagaipenyebab utama ketombe adalah *Pityrosporum ovale*. Fungi *P. ovale* merupakan flora normal yang dapat tumbuh dengan subur pada kondisi rambut dengan kelenjar minyak berlebih. (Mita *et al.*, 2009). Pendekatan yang dapat dilakukan untuk mengatasi ketombe adalah melakukan terapi dengan shampo antiketombe. Shampo antiketombe umumnya mengandung bahan aktif sintetis seperti ketokonazol. Namun shampo antiketombe dengan bahan sintetis jika digunakan dalam waktu lama dapat menimbulkan iritasi pada kulit kepala. Dengan demikian perlu dicari alternatif bahan aktif lain yang tidak menimbulkan iritasi pada kulit kepala.

Serai wangi (*Cymbopogon nardus* L.) merupakan tumbuhan yang banyak dimanfaatkan untuk diambil minyak atsirinya. Kandungan utama dari minyak atsiri serai wangi adalah citronellal (35,5%), geraniol (27,9%), citronellol (10,7%), B-elemene (5,1%), geranyl acetate (3,5%) (Koba *et al.*, 2009). Minyak serai wangi efektif menghambat fungsi *Candida albicans* pada konsentrasi 75% (Fitriani *et al.*, 2013). Menurut Nakahara *et al.* (2003), minyak serai wangi dapat menghambat beberapa fungi, yaitu *Aspergillus candidus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus versicolor*, *Eurotium amstelodami*, *Eurotium chevalieri*, *Penicillium adametzii*, *Penicillium citrinum*, *Penicillium griseofulvum*, dan *Penicillium islandicum*. Namun belum ada penelitian yang menunjukkan bahwa minyak serai wangi memiliki aktivitas terhadap *Pityrosporum ovale*.

Bahan tambahan yang biasanya digunakan pada formula sampo gel adalah CMC (*carboxy methyl cellulose*). CMC berfungsi sebagai *gelling agent* yang dapat meningkatkan viskositas sediaan. Konsentrasi CMC yang digunakan dalam formula akan menentukan viskositas dan mempengaruhi sifat fisik dan stabilitas sediaan sampo gel (Sayuti, 2015). Oleh karena itu, diperlukan variasi konsentrasi CMC untuk mendapatkan konsentrasi yang optimum dalam membuat sediaan sampo gel yang stabil secara fisik.

BAHAN DAN METODA

BAHAN

Bahan penelitian yang digunakan antara lain minyak serai wangi (*citronella oil*) dari Lansida Group Yogyakarta, CMC dari Bratachem, cocamide DEA, natrium lauril sulfat, propil paraben, mentol, Sabouraud Dekstrose Agar, fungi *P. ovale*, aquades, sampo ketokonazol, alkohol, standar *Mc Farland*, plastik wrap, dan aluminium foil.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental yang meliputi pembuatan sediaan sampo, uji sifat fisik yang terdiri dari organoleptis; homogenitas; pH; viskositas; kemampuan dan stabilitas busa; dan presentase zat padat, uji stabilitas *freeze-thaw*, dan uji aktivitas antifungi. Penelitian yang dilakukan menggunakan bahan uji berupa minyak serai wangi (*citronella oil*) dan CMC. Komposisi masing-masing formula dapat dilihat pada tabel 1. Pembuatan sampo ini didasarkan pada penelitian yang dilakukan Nuryanti *et al.* (2015). Hasil pengamatan organoleptis, homogenitas, dan pH dianalisis secara deskriptif. Data viskositas, presentase zat padat, kemampuan dan stabilitas busa dianalisis menggunakan Anova. Uji aktivitas antifungi formula terpilih sediaan sampo gel dilakukan dengan metode sumuran dengan

mengukur diameter zona jernih dan dianalisis menggunakan Anova satu arah dengan taraf kepercayaan 95%.

Tabel 1. Formula sediaan sampo gel minyak serai wangi dengan berbagai konsentrasi CMC

Bahan	Fungsi Bahan	Formula sampo gel minyak serai wangi dengan berbagai konsentrasi CMC			
		F1(% b/v)	F2(% b/v)	F3(% b/v)	F4(% b/v)
Minyak serai wangi	Zat aktif	1200 ppm	1200 ppm	1200 ppm	1200 ppm
Sodium lauril sulfat	Surfaktan	14	14	14	14
Cocamide DEA	<i>Foaming agent</i>	2	2	2	2
CMC	<i>Gelling agent</i>	2	3	4	5
Propil paraben	Pengawet	0,2	0,2	0,2	0,2
Mentol	<i>Flavoring agent</i>	0,25	0,25	0,25	0,25
Akuades	Pelarut	ad 100mL	ad 100mL	ad 100mL	ad 100mL

Tabel 1. Formula sediaan sampo gel minyak serai wangi dengan berbagai konsentrasi CMC

Bahan	Fungsi Bahan	Formula sampo gel minyak serai wangi dengan berbagai konsentrasi CMC			
		F1(% b/v)	F2(% b/v)	F3(% b/v)	F4(% b/v)
Minyak serai wangi	Zat aktif	1200 ppm	1200 ppm	1200 ppm	1200 ppm
Sodium lauril sulfat	Surfaktan	14	14	14	14
Cocamide DEA	<i>Foaming agent</i>	2	2	2	2
CMC	<i>Gelling agent</i>	2	3	4	5

Propil paraben	Pengawet	0,2	0,2	0,2	0,2
Mentol	<i>Flavoring agent</i>	0,25	0,25	0,25	0,25
Akuades	Pelarut	ad 100mL	ad 100mL	ad 100mL	ad 100mL

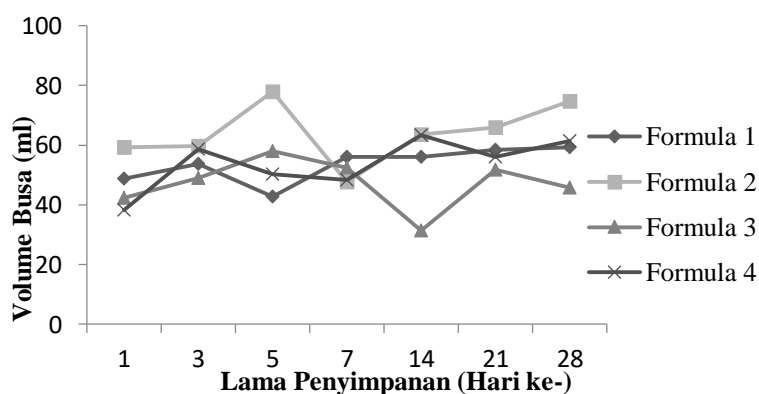
HASIL

Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Sampo Gel Minyak Serai Wangi Pengamatan pH

Tabel 2. Hasil Evaluasi pH Sampo Gel Minyak Serai Wangi

Hari ke-	Formula			
	1	2	3	4
1	8.7±0.00	8.7±0.00	8.7±0.00	8.6±0.06
3	8.7±0.06	8.7±0.06	8.7±0.00	8.5±0.17
5	8.7±0.00	8.9±0.06	8.7±0.00	8.4±0.12
7	8.7±0.00	8.8±0.00	8.6±0.00	8.2±0.06
14	8.4±0.06	8.5±0.00	8.6±0.06	8.3±0.10
21	8.5±0.06	8.6±0.06	8.5±0.23	8.2±0.06
28	8.6±0.10	8.6±0.00	8.4±0.00	8.3±0.06

Pengamatan Kemampuan dan Stabilitas Busa

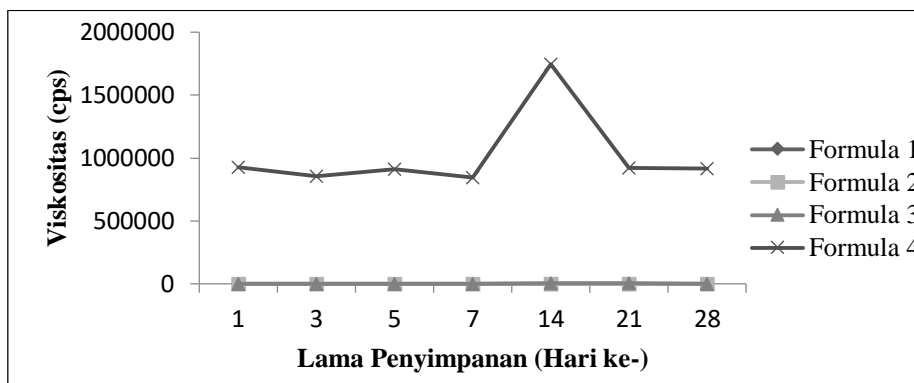


Gambar 1. Hasil Evaluasi Kemampuan dan Stabilitas Busa

Pengamatan Viskositas

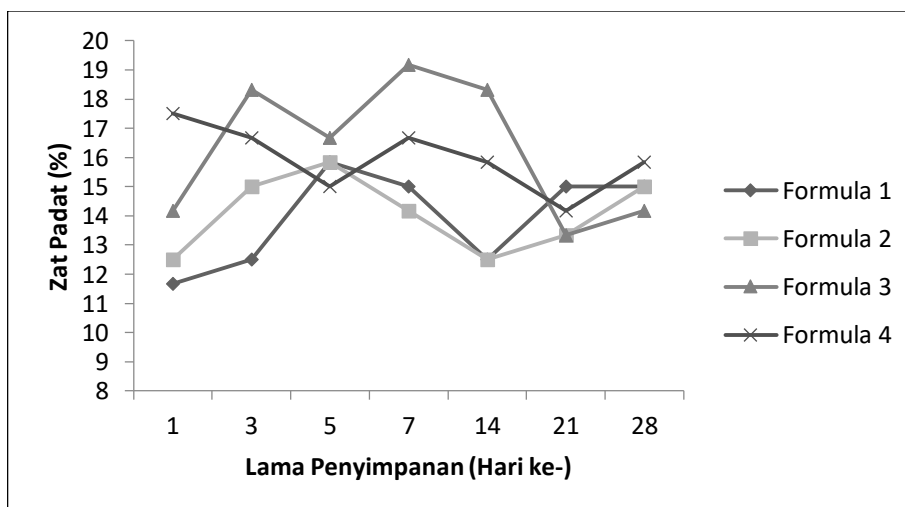
Tabel 3. Hasil Evaluasi Viskositas Sampo Gel Minyak Serai Wangi

Hari ke-	Formula			
	1	2	3	4
1	1323	114	1563	926333
3	166	543	2700	856000
5	263	693	2763	912000
7	273	697	3267	845333
14	287	807	5297	1744000
21	297	920	6410	922333
28	263	1000	3107	91733



Gambar 2. Hasil Evaluasi Viskositas

Pengamatan Presentase Zat Padat



Gambar 3. Hasil Evaluasi Presentase Zat Padat

Evaluasi Stabilitas Sediaan Sampo Gel Minyak Serai Wangi

Tabel 4. Evaluasi Sifat Fisik dan Stabilitas Sediaan Sampo Gel Minyak Serai Wangi

Parameter	Formula			
	F1	F2	F3	F4
Bentuk	Massa Gel	Massa Gel	Massa Gel	Massa Gel
Bau	Khas Serai Wangi	Khas Serai Wangi	Khas Serai Wangi	Khas Serai Wangi
Warna	Putih Keruh	Putih Tulang	Putih Tulang	Putih Tulang
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
pH	8,4 – 8,7	8,5 – 8,9	8,4 – 8,7	8,2 – 8,6
Kemampuan dan Stabilitas Busa (mL)	53 – 69	58 – 89	41 – 68	57 – 73
Viskositas (cps)	133-297	114-1000	1563-6410	856000-1744000
Persentase Zat Padat (%)	11,67-15,83	12,50-15,83	14,17-19,17	14,17-17,50
Stabilitas	Tidak Stabil	Tidak Stabil	Stabil	Stabil
Slope Viskositas	0,412	0,694	0,335	0,024

Uji Aktivitas Antifungi Sampo Gel Minyak Serai Wangi

Tabel 5. Hasil Uji Antifungi Formula Terpilih, Kontrol Negatif, dan Kontrol Positif

Bahan Uji	Daya Hambat (mm)			Rata-rata
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
Sampo Uji	16,5	15	30,5	20,67
Kontrol Negatif	20,5	5,5	11,5	12,50
Kontrol Positif	22,5	29	24	25,17

PEMBAHASAN

Hasil evaluasi organoleptis menunjukkan bahwa F1 memiliki warna yang lebih jernih dibanding formula lain, karena F1 memiliki konsentrasi CMC yang paling rendah. CMC dapat mempengaruhi warna sediaan yang dihasilkan karena sifat serbuk CMC yang

berwarna putih atau hampir putih (Rowe *et al.*, 2006). Semua formula sediaan sampo gel memiliki bau khas minyak serai wangi yang kuat.

Hasil evaluasi pH (tabel 2) menunjukkan bahwa semua formula sampo gel minyak serai wangi memenuhi persyaratan SNI (1992), yaitu berada pada rentang 5,0-9,0. pH sampo penting untuk meminimalkan kerusakan pada rambut, meminimalkan iritasi pada mata, meningkatkan kualitas rambut, dan menjaga keseimbangan ekologis kulit kepala (Kumar *and* Mali, 2010).

Sediaan sampo yang baik merupakan sampo yang menghasilkan volume busa >10 mL (Saraf, *et al.*, 2011), sehingga dapat dikatakan semua formula sampo gel minyak serai wangi merupakan sediaan sampo yang memenuhi persyaratan. F2 menghasilkan volume busa yang tinggi, namun dengan bertambahnya konsentrasi CMC seperti pada F3, volume busa yang dihasilkan menjadi menurun, sehingga dapat dikatakan bahwa pada konsentrasi CMC 2-3% menghasilkan kemampuan busa maksimal sediaan sampo gel minyak serai wangi. Berdasarkan hasil statistik, data semua formula terdistribusi normal dengan *sig.*>0,05. Uji ANOVA menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi CMC berpengaruh terhadap kemampuan dan stabilitas busa secara signifikan dengan *sig.*(0,009)<0,05.

Viskositas sediaan sampo Pengukuran viskositas sediaan menggunakan Viskometer Brookfield dengan spindle nomor 64 dan kecepatan 50 rpm (tabel 3). F1 dan F2 tidak memenuhi persyaratan pengukuran viskositas. Hanya F3 yang memenuhi persyaratan viskositas sampo yang baik dengan rentang 400-4000 selama 7 hari penyimpanan (Mahataranti *et al.*, 2012). Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan ada perbedaan yang signifikan antara peningkatan konsentrasi CMC dengan viskositas sediaan dengan nilai *sig.* 0,000(<0,05). Semakin besar konsentrasi CMC akan menyebabkan viskositas sediaan sampo gel yang semakin tinggi (Sayuti, 2015). Data viskositas sediaan dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk melihat signifikansi perbedaan antar 2 formula. Hasil uji menunjukkan bahwa antara F1, F2, F3, dan F4 memiliki perbedaan yang signifikan dengan *sig.* >0,05.

Pengukuran presentase zat padat bertujuan untuk mengevaluasi kemudahan zat padat yang terkandung dalam sampo saat dibilas atau dibersihkan, semakin besar presentase zat padat yang terkandung maka suatu sediaan sampo akan semakin sulit untuk dibersihkan. Hasil menunjukkan bahwa semua formula sampo gel mudah untuk dibilas (Saad *and* Khadim, 2011). Perbedaan konsentrasi CMC berpengaruh signifikan terhadap perbedaan presentase zat padat sediaan sampo gel minyak serai wangi yang ditunjukkan dengan hasil uji ANOVA, yaitu *sig.*(0,013)<0,05.

Evaluasi stabilitas sediaan sampo gel menggunakan metode *freeze-thaw* selama 6 siklus dengan mengamati ada tidaknya pemisahan fase yang terjadi selama penyimpanan. Hasil evaluasi stabilitas menunjukkan bahwa F1 dan F2 mengalami pemisahan fase sejak penyimpanan hari ke-1, sedangkan F3 dan F4 tidak mengalami pemisahan selama 6 siklus. Suatu sediaan dikatakan stabil dan baik apabila tidak mengalami pemisahan fase, tidak terbentuk endapan, dan tidak mengalami perubahan warna dan bau. Maka dapat dikatakan bahwa F3 dan F4 merupakan formula dengan sediaan sampo gel yang baik secara stabilitas. F1 dan F2 tidak memenuhi persyaratan uji karena tidak stabil selama penyimpanan. F4 tidak memenuhi persyaratan uji pada parameter viskositas, karena viskositas F4 berada di luar rentang (>4000 cPs). F3 merupakan formula yang terpilih, karena memenuhi semua persyaratan uji fisik dan stabilitas selama 7 hari penyimpanan. F3 sebagai formula terpilih akan diuji aktivitas antifungi terhadap *Pityrosporum ovale*. Berdasarkan hasil uji sifat fisik dan stabilitas, sediaan sampo gel minyak serai wangi F3 merupakan formula terpilih.

Selanjutnya, F3 dilakukan uji aktivitas antifungi terhadap *P.ovale* dengan metode sumuran. Sampo gel tanpa zat aktif minyak serai wangi digunakan sebagai kontrol negatif dan sampo ketokonazol 2% sebagai kontrol positif.

Sampo gel tanpa zat aktif minyak serai wangi digunakan sebagai kontrol negatif dan sampo ketokonazol 2% sebagai kontrol positif.

Hasil uji aktivitas antifungi menunjukkan bahwa zona hambat sampo gel minyak serai wangi lebih besar dari kontrol negatif, tetapi lebih kecil daripada kontrol positif. Sampo gel minyak serai wangi termasuk dalam kategori sangat kuat, karena memiliki zona hambat lebih dari 20 mm (Davis and Stout, 1971). Berdasarkan hasil analisis statistik, semua data terdistribusi normal dengan $sig.>0,05$. Uji ANOVA menunjukkan bahwa formula terpilih, kontrol negatif, dan kontrol positif tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan $sig.(0,152)>0,05$. Sampo gel minyak serai wangi memiliki aktivitas kategori sangat kuat terhadap *P.ovale* karena memiliki kandungan citronella (Nakahara *et al.*, 2003). Selain itu, dalam formula sampo gel minyak serai wangi terdapat propil paraben dan sodium lauril sulfat yang juga memiliki aktivitas terhadap fungi, sehingga kedua bahan tambahan tersebut dapat memperkuat aktivitas antifungi dan menyebabkan kontrol negatif memiliki aktivitas antifungi (Rowe *et al.*, 2009). Berdasarkan hasil penelitian minyak serai wangi dapat diformulasikan menjadi sampo gel yang memiliki aktivitas antifungi dan berpotensi sebagai sampo antiketombe.

KESIMPULAN

Variasi konsentrasi CMC berpengaruh terhadap sifat fisik dan stabilitas sediaan sampo gel minyak serai wangi.

CMC pada konsentrasi 4% menghasilkan formula terpilih sediaan sampo gel minyak serai wangi.

Formula terpilih sampo gel minyak serai wangi memiliki aktivitas terhadap *P. ovale* kategori sangat kuat dengan diameter zona hambat 20,67 mm.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badi, K.A., and Khan, S.A, 2014, Formulation, Evaluation, and Comparison of The Herbal Shampoo with The Commercial Shampoos, *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, **3**(4): 301-305.
2. Bramono, K. 2002. Pitiriasis Sika/Ketombe: Etiopatogenesis. dalam: Wasitaatmadja Sm, Menaldi Sls, Jacoeb Tna, Widaty S. Kesehatan dan Keindahan Rambut. Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia.
3. Djuanda, A. 2007. Dermatosidalam Buku Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi Keenam. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
4. Dwiastuti, R., 2010, Pengaruh Penambahan Cmc (Carboxymethyl Cellulose) Sebagai Gelling Agent Dan Propilen Glikol Sebagai Humektan Dalam Sediaan Gel Sunscreen Ekstrak Kering Polifenol Teh Hijau (*Camellia Sinensis L*), *Jurnal Penelitian*, **13**(2): 227-240.
5. Fitriani, E., Alwi, M., and Umrah, 2013, Studi Efektivitas Ekstrak Daun Sereh Wangi (*Cymbopogon nardus L.*) Sebagai Anti Fungi *Candida albicans*, *Biocelebes*, **7**(2): 15-20.

6. Koba, K., Sanda, K., Guyon, C., Raynaud, C., Chaumont, J.P., and Nicod L., 2009, In vitro cytotoxic activity of *Cymbopogon citratus* L. and *Cymbopogon nardus* L. essential oils from Togo, *Bangladesh Journal of Pharmacology*, **4**: 29-34.
7. Kumar, A., and Mali, R.R., 2010, Evaluation Of Prepared Shampoo Formulations And To Compare Formulated Shampoo With Marketed Shampoos, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **3**(1): 120-126.
8. Mahataranti, N., Astuti, I.Y., and Asriningdhiani, B., 2012, Formulasi Shampo Antiketombe Ekstrak Etanol Seledri (*Apium graveolens* L) Dan Aktivitasnya Terhadap Jamur *Pityrosporum ovale*, *Pharmacy*, **9**(2): 128-138.
9. Mita, S. R., Rusmiati, D., and Kusuma, S.A.F., 2009, Pengembangan Ekstrak Etanol Kubis (*Brassica oleracea* var. *Capitata l.*) Asal Kabupaten Bandung Barat dalam Bentuk Sampo Antiketombe terhadap Jamur *Malassezia furfur*, *Penelitian Peneliti Muda*, Universitas Padjadjaran, Bandung.
10. Nakahara, K., Alzoreky, N.S., Yoshihashi, T., Nguyen, H.T.T., and Trakoontivakorn, G., 2003, Chemical Composition and Antifungal Activity of Essential Oil from *Cymbopogon nardus* (Citronella Grass), *Japan Agricultural Research Quarterly*, **37** (4): 249 – 252.
11. Nuryanti, Warsinah, Rohman, G., and Argi, W.S., 2015, Aktivitas Antifungi Shampo Dan Krim Ekstrak Etanolik Batang Brotowali Terhadap *Pityrosporum ovale* Dan *Trichophyton mentagrophytes*, *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, **3**(2): 27-32.
12. Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, London.
13. Saad, A.H., and Khadim, R.B., 2011, Formulation And Evaluation Of Herbal Shampoo From *Ziziphus Spina* Leaves Extract, *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, **2**(6): 1802-1806.
14. Saraf, S., Hargude, S.M., Kaur, C.D., and Saraf, S., 2011, Formulation and Evaluation of Herbal Shampoo Containing Extract of *Allium sativum*, *Research Journal Topical and Cosmetic Science*, **2**(1): 18-20.
15. Sayuti, N.A., 2015, Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.), *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, **5**(2): 74-82.

Formulasi Tablet *Orally Disintegrating* Atenolol dengan Superdisintegran Co-Process Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:1)

Nani Parfati*, Karina Citra Rani, dan Violin

Departemen Farmasetika, UBAYA College of Pharmacy, Universitas Surabaya, Surabaya 60293,
INDONESIA

*Email korespondensi: nani_parfati@staff.ubaya.ac.id

ABSTRAK

LATAR BELAKANG : Tablet *orally disintegrating* atenolol adalah merupakan tablet yang dirancang untuk hancur dalam rongga mulut, sehingga lebih memudahkan untuk dengan sangat cepat ditelan dan diharapkan disolusi bahan aktif lebih cepat serta mula kerja obat lebih cepat. Atenolol merupakan obat antihipertensi mempunyai karakteristik agak sukar larut dalam air, kategori BCS kelas 2, sehingga diperlukan untuk meningkatkan disolusi dengan cara pembuatan kompleks inklusi dengan atenolol- β -siklodekstrin dan penggunaan superdisintegran *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium (1:1). Dalam penelitian ini dibuat dua formula superdisintegran, yaitu campuran fisik (formula 1) dan superdisintegran *co-process* crospovidone-croscarmellose sodium 1:1 (formula 2). Parameter yang diamati adalah waktu hancur, waktu dispersi, waktu pembasahan dan disolusi.

TUJUAN : Membuat sediaan tablet Atenolol orally disintegran dengan menggunakan superdisintegran copresses crospovidon-croscarmellose yang memenuhi mutu ODT.

METODE : Pembuatan ODT Atenolol dibuat dua tahap, tahap pertama atenolol dibuat sistem inklusi dengan β -siklodekstrin; tahap kedua dibuat coproses superdisintegran crospovidone-croscarmellose keduanya dengan metode solven evaporation; sedangkan pembuatan tablet ODT dengan metode cetak langsung.

KESIMPULAN: Hasil parameter fisika tablet *orally disintegrating* formula 2 dapat mempercepat waktu hancur, waktu dispersi in vitro, dan waktu pembasahan dan disolusi dan memenuhi sarat ODT.

Kata Kunci : Tablet orally disintegrating, atenolol, co-process, superdisintegran

PENDAHULUAN

Sediaan farmasi dirancang dengan memperhatikan beberapa aspek, antara lain aspek stabilitas kimia, stabilitas fisika, akseptabilitas sampai akhirnya pada cepat, lamanya obat mencapai pada sirkulasi sistemik. Pada umumnya perancangan mula kerja obat dengan mempercepat disolusi obat, mempercepat waktu hancur dan memperkecil eliminasi presistemik. Perkembangan teknologi dan ilmu pengetahuan memungkinkan sediaan tablet dapat cepat hancur di rongga mulut dengan hanya sedikit media aquous saliva, hal ini dapat mempermudah pada penderita geriatrik yang mengkonsumsi obat dalam bentuk padat

melalui rongga mulut, lebih lanjut apabila obat dibutuhkan pemakaian dalam jangka waktu lama misalnya untuk obat-obat anti hipertensi. Atenolol merupakan obat anti hipertensi yang pemakaiannya dalam waktu lama, dimana penyakit hipertensi ini juga banyak dialami oleh penderita dengan usia lanjut. Atenolol merupakan bahan obat dengan karakteristik sukar larut dalam air, hal ini merupakan tahap penentu untuk proses absorpsi obat, untuk itu maka atenolol dibuat suatu sistem inklusi dengan β -siklodeksten dengan perbandingan 1:1 dengan metode pelarutan dan penguapan. Bentuk β -siklodeksten yang unik dengan bagian luar mempunyai karakter hidrofil dan bagian dalam lipofil, melingkar seperti keranjang berlubang dan terbalik, keadaan ini yang memungkinkan atenolol dapat berinteraksi dengan gugus bagian dalam dan merupakan suatu sistem yang dapat berinteraksi dengan air sehingga dapat mempercepat disolusi. Modifikasi lain dilakukan agar tablet atenolol lebih cepat hancur dalam sediaan di rongga mulut, sehingga lebih memudahkan untuk ditelan dan dilambung sudah dalam bentuk partikel. Sediaan solida dimana sediaan tersebut dapat hancur dirongga mulut dengan cepat, sediaan tersebut dinamakan Orally Disintegrating Tablet (ODT). Formula ODT memerlukan disintegran yang dapat bekerja dengan cepat untuk menghancurkan/ memecahkan tablet dengan adanya media air yang sedikit, salah satu disintegran tersebut adalah crospovidone, croscarmellose sodium dan apabila dicampur keduanya menjadi co-proses superdisintegran. Dalam penelitian ini dipakai co-proses superdisintegrasi crospovidone-croscarmellose sodium (1:1) dengan mekanisme pengembangan dan kapilarisasi sehingga diharapkan tablet lebih cepat hancur.

Tujuan Penelitian: Pembuatan Orally Disintegrasi Tablet (ODT) Atenolol dengan menggunakan co-proses crospovidone-croscarmellose sodium (1:1) yang memenuhi syarat waktu dispersi, waktu hancur ODT lebih cepat dari pada tablet konvensional.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam dalam penelitian ini antara lain Atenolol p.g (*Refarmed Chemicals, Lugano Switzerland*), β -siklodekstrin p.g (*Roquette, France*), Mannitol DC p.g (*Rodette Freses, France*), Magnesium Stearat p.g (PT. Brataco), Talk p.g, Avicel[®] PH- 102 p.g *Micocrystalline Celulose*, Aerosil p.g (PT. Brataco), Aspartam f.g (Ajinomoto CO.INC), *Croscarmellose Sodium* p.g, *Crospovidone (Kollidon[®] CL)* p.g (*BASF South East Asia Pte-Ltd*), Metanol pro HPLC (*Mallinckrodt Chemicals*), *Mint Flavour* f.g

(KH.Roberts), *Aqua purificata*, *Aqua bidestilata* (PT.Ikapharmindo Putramas), Na-1-Heptanesulfonat p.a (Sigma-Aldrich), Na₂HPO₄ anhidrat p.a (Merck), *Acetonitrile* p.a (Merck), Dibutil Amin p.a (Merck), H₂SO₄.2H₂O p.a (Merck), Etanol p.a (Merck), Natrium Asetat p.a (Riedel), Asam Asetat Glisial p.a (Merck), Sodium dihidrogen fosfat (NaH₂PO₄.2H₂O) p.a (Merck), Disodium hidrogen fosfat (Na₂HPO₄.12H₂O) p.a (Merck).

Alat

Alat yang digunakan dalam dalam penelitian ini antara lain Mortir dan Stamper, Neraca Analitik (Sartorius), Pengayak Standar (Retsch), *Retsch vibrator*, Oven, *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) (Mettler Toledo), *X-Ray Diffraction Powder*, Alat Uji Disolusi Tipe II (Hanson Research), Desikator, Mesin Cetak Tablet (Erweka Ar 402), *Tumbling Mixer* (Pharmex), *Moisture Content* (Ohaus MB 45), *Mostanto Hardness Tester*, Alat Uji Waktu Hancur (Hanson research), Jangka Sorong (Tricle Brand), Stopwatch (Japan CBM corp.), Alat- Alat gelas (*Pyrex*), *Tapping Machine*, pH meter, *Ultra Performance Liquid Chromatography* (UPLC), Alat Uji friabilitas (Erweka), Waterbath (Memmer), Friabilitas (Pharmeq Lab), Abrasi (Pharmeq Lab).

Formula Orally Disintegrating Tablet Atenolol-β-Siklodekstrin

Berikut ini adalah tabel (1) penimbangan bahan untuk tablet *orally disintegrating tablet*:

Spesifikasi Orally Disintegrating Tablet

Spesifikasi yang diinginkan dari tablet ODT Atenolol-β-siklodekstrin adalah:

1. Bentuk Tablet : Bulat
2. Warna Tablet : Putih
3. Kadar Atenolol : 90,0-110,0 %
4. Keseragaman Ukuran : Diameter 10,45–11,15 mm
Tebal 2,85-3,15 mm
5. Waktu Hancur : < 60 detik
6. Kekerasan : 2-4 kg (Deshmukh *et al*, 2011)
7. Friabilitas : < 1,0% (*European Pharmacopeia V*, 2005)

-
8. Uji Disolusi : Dalam waktu 30 menit terlarut tidak kurang dari ($Q \pm 5\%$) $Cl_4H_{22}N_2O_3$ dari jumlah tertera dalam etiket
9. Waktu Pembasahan : 25-30 detik

Cara Pembuatan Co-process Superdisintegran

Croscarmellose sodium dan *Crospovidone* dicampur dengan perbandingan 1:1 dan ditambahkan 10 ml etanol hingga tercampur semua dan etanol menguap. Granul yang basah akan menggumpal dan dilewatkan pada mesh nomor 40. Granul yang masih basah akan dikeringkan pada oven suhu 60° selama ± 20 menit. Granul yang kering harus mampu melewati mesh nomor 40 (Kumare *et al*, 2013). Kemudian dianalisis dengan DSC, dan XRD.

Pembuatan Orally Disintegrating Tablet Atenolol- β -Siklodekstrin

Formula dari ODT (*Orally Disintegrating Tablet*) yaitu: kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin sebagai bahan aktif, *crospovidone:croscarmellose sodium* (1:1) sebagai superdisintegran yang telah dibuat *co-process*, manitol:avicel (1:4) sebagai pengisi, aerosil sebagai glidan, talk sebagai anti-adheren, magnesium stearat sebagai lubrikan, aspartam sebagai pemanis, dan *mint flavour* sebagai *flavour*. Dalam hal ini menggunakan dosis 25 mg karena merupakan dosis terapi dalam pengobatan hipertensi. Sediaan ODT atenolol- β -siklodekstrin dibuat secara cetak langsung sebanyak 500 tablet dengan bobot tiap-tiap tablet 300 mg. Diameter tablet sebesar 10 mm dan tebal tablet sebesar 2,0 mm.

HASIL PENELITIAN

Organoleptis

Uji organoleptis untuk melihat bahwa tablet yang telah dicetak memenuhi spesifikasi yang dibuat sebelum melakukan formulasi dan pencetakan tablet. Hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel 2.

Berikut adalah gambar (1) tablet *co-process* dan campuran fisik

Pemeriksaan Kekerasan Tablet

Hasil uji kekerasan tablet *co-process* dan campuran fisik dapat dilihat pada tabel 3.

Dari hasil kekerasan tablet *co-process* memiliki rata-rata kekerasan 3,1 kg, sedangkan campuran fisik memiliki rata-rata 2,8 kg. Kekerasan untuk ODT yang baik adalah 2-4 kg sehingga kedua campuran tersebut memenuhi spesifikasi (Panigrahi *et al*, 2010).

Pemeriksaan Waktu Hancur Tablet

Hasil uji waktu hancur tablet *co-process* dan campuran fisik dapat dilihat pada tabel 4.

Dari hasil yang ada pada tabel 4 bahwa tablet *co-process* lebih cepat hancur daripada tablet campuran fisik. Kedua campuran tersebut memenuhi syarat, karena syarat waktu hancur ODT adalah 3 menit (Farmakope Eropa, 2005).

Pemeriksaan Waktu Dispersi In Vitro

Hasil dari waktu dispersi in vitro tablet *co-process* dan campuran fisik dapat dilihat pada tabel 5.

Pemeriksaan Friabilitas dan Abrasi Tablet

Hasil uji friabilitas dan abrasi dari tablet *co-process* dan campuran fisik untuk melihat kerenyahan dan kerapuhan dari suatu tablet. Hasil Uji Friabilitas pada tabel 6, hasil uji abrasi tablet pada tabel 7.

Dari tabel 6, friabilitas *co-process* dan campuran fisik < 1% (Agoes,2012) sehingga memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan. Hasil uji abrasi tidak lebih dari 0,8% (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013) maka memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan

Hasil Rasio Penyerapan Air

Rasio penyerapan air digunakan untuk mengetahui kemampuan suatu tablet menyerap air di dalam matriks. Semakin besar rasio penyerapan air, maka semakin besar pula jumlah air yang dapat ditampung dalam matriks tablet (Panigrahi dan Behera, 2010). Hasil rasio penyerapan air dapat dilihat pada tabel 8

Dari tabel 8 bahwa hasil penyerapan air *co-process* lebih baik daripada campuran fisik.

Hasil Waktu Pembasahan

Waktu pembasahan digunakan untuk mengetahui kecepatan suatu tablet untuk mengabsorpsi air. Kecepatan absorpsi air akan mempengaruhi kecepatan disintegrasi obat. Hasil waktu pembasahan tablet dapat dilihat pada tabel 9.

Hasil Uji Disolusi Tablet Co-Process dan Campuran Fisik superdisintegran croscarmellose sodium dan crospovidone (1:1)

Uji disolusi tablet ODT secara *co-process* dan campuran fisik dilakukan dengan alat uji tipe 2 dengan kecepatan 50 rpm dalam waktu 60 menit. Hasil Profil disolusi *co-process* dan campuran fisik dari rata-rata 6 replikasi tablet dapat dilihat pada gambar 2.

Gambar 2 dan tabel 10 adalah hasil pengamatan profil dan parameter disolusi dari kedua metode pembuatan pencampuran disintegran secara *co-process* dan campuran fisik.

PEMBAHASAN

Penelitian Formulasi Tablet *Orally Disintegrating* Atenolol dengan Superdisintegran Co-Process Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:1) yang mempunyai tujuan pembuatan formula Orally Disintegrasi Tablet (ODT) Atenolol dengan menggunakan co-proses crospovidone-croscarmellose sodium (1:1) yang memenuhi syarat waktu dispersi, waktu hancur ODT lebih cepat dari pada tablet konvensional. Telah dilaksanakan penelitian tersebut dengan membandingkan tablet ODT ATENOLOL- β -SIKLODEKSTRIN di mana crospovidone-croscarmellose sodium (1:1) dibuat hanya dengan mencampur secara fisik. Superdisintegran Co-Process Crospovidone-Croscarmellose Sodium dibuat dengan metode solvent evaporation; dengan metode ini, diharapkan Co-Process Superdisintegran dapat terbentuk dengan mekanisme sinergisme potensiasi, melalui ikatan kimia yang reversibel, yaitu ikatan hidrogen, van der Waals, dan ionik. Adanya Co-Process Superdisintegran ini, diharapkan tablet mempunyai waktu hancur yang cepat dengan adanya media aquous yang sedikit dibandingkan campuran fisiknya. Hal tersebut dibuktikan dengan hasil Co-Process Superdisintegran Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:1) yang dilakukan dengan menggunakan DSC dan X-ray difraksi, menunjukkan ada perubahan profil keduanya, ada pergeseran titik lebur dan intensitas. Hasil analisis secara keseluruhan menunjukkan ada perbedaan bermakna pada parameter fisika ODT Co-Process Superdisintegran (Formula 2): waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu dispersi in vitro, dan waktu hancur. Sedangkan disolusi secara deskriptif lebih cepat daripada ODT Atenolol superdisintegran campuran fisiknya. Adanya percepatan waktu hancur diikuti oleh percepatan disolusi, hal tersebut dapat dijelaskan bahwa tahap penentu laju pelarutan dalam hal ini adalah waktu hancur. ODT Atenolol co-process superdisintegran crospovidone croscarmellose sodium

(1:1) mempunyai waktu hancur $31 \pm 1,5$ detik lebih cepat daripada persyaratan mutu waktu hancur tablet konvensional dan lebih cepat daripada tablet Atenolol superdisintegran campuran fisis $44 \pm 1,3$ detik. Dilihat dari persyaratan ODT kedua formula baik co-process dan campuran fisis memenuhi persyaratan dan spesifikasi ODT, namun waktu hancur dan disolusinya lebih cepat co-process. Dari penelitian ini, yang perlu dikaji lebih dalam yaitu pelepasan Atenolol dari β -siklodekstrin dalam sistem inklusi serta stabilitas fisika dari sistem co-process superdisintegran crosspovidone croscarmellose sodium (1:1).

KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian yang telah dilakukan mengenai Formulasi Tablet *Orally Disintegrating* Atenolol dengan Superdisintegran Co-Process Crospovidone-Croscarmellose Sodium (1:1) dapat disimpulkan:

1. dari analisis statistik, formula Tablet *Orally Disintegrating* (ODT) Atenolol co-process superdisintegran mempunyai karakteristik waktu pembasahan, rasio penyerapan air, waktu dispersi in vitro, dan waktu hancur lebih cepat daripada ODT Atenolol campuran fisik
2. secara deskriptif, formula Tablet *Orally Disintegrating* (ODT) Atenolol co-process superdisintegran mempunyai laju disolusi lebih besar dibandingkan ODT Atenolol campuran fisik

Saran:

Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai stabilitas fisika co-process superdisintegran Crospovidone-Croscarmellose Sodium

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada:

1. Kementrian Riset dan Teknologi Pendidikan Tinggi RI
2. LPPM Universitas Surabaya
3. Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

4. Tim peneliti dan pelaksana Universitas Surabaya

karena dengan kerjasama penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agoes G, 2012, *Sediaan Farmasi Padat*, 1st edition, ITB, Bandung 357-368
2. Agoes G, 2008, *Pengembangan Sediaan Farmasi*, ITB, Bandung, 192-236
3. Bandari S, Mittapalli RK, Gannu R, Rao YM, *Orodispersible Tablets: An Overview*, *Asian J Pharm*, 2008, 2, 2-11
4. Bhowmik D, Chiranjib B, Krishnakanth *et al*, 2009, *Fast Dissolving Tablet: An Overview*, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, Vol 3, Issue 1, 2011
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014, *Farmakope Indonesia*, 5th edition, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 52, 179
6. E.W. Lucia, 2014, *Aksi Obat Basis Farmakologi Klinis*, Sandira Surabaya, Surabaya, 97-103
7. Ghosh TK, Pfister WR, 2005, *Orally Disintegrating Tablet Products*, *Tecgnology, Development Issues*, *Parm Tech* 2005, 29, (10): 136
8. Gunawan SG, 2008, *Farmakologi dan Terapi*, 5th edition, Departemen Farmakologi dan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 341-360
9. Hadisoewignyo L, Fudholi A, 2013, *Sediaan Solida*, 1st edition, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 113-121
10. Hirani JJ, Rathod DA, dan Vadaliala KR, 2009, *Orally Disintegrating Tablets: A Review*, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. **8** (2): 161-172
11. Karthikeyan M, Karthikraja M, Rooswelt C, Lokesh D, Venkateswariu Y, dan Naresh Y, 2013, *Formulation and Evaluation of Oral Dispersible Tablets of Atenolol by Using Superdisintegrates*, *International Journal of Biological*. **3** (1): 663-671
12. Komisi Farmakope Eropa, 2011, *European Pharmacopoeia 7st edition*, Dewan Eropa, Uppsala
13. Kumare MM, Marathe RP, Kawade RM, Ghante MH, dan Shendarkar GR, 2013, *Design of Fast Dissolving Tablet of Atenolol Using Novel Co-processed Superdisintegrant*, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. **6** (3): 81-85
14. Lieberman HA, Lachman L and Schwartz JB, *Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets*, 2nd edition, Marcel Dekker, New York, 2, 2005,
15. Panigrahi R, Behera S dan Panda C, 2010, *A Review on Fast Dissolving Tablets*, *Webmed Central Pharmaceutical Sciences*. **1**
16. Parrakh SR *et al.*, *A review of mounth dissolving tablet technologies*. *Parm Technol*, 27, 2003, 92-100
17. Rowe RC, Paul JS, dan Sian CO, 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, Washington DC

18. M. Sandip Goyani, Pranav S, Bhavin V, D.R Shah, 2012, *Formulation and Evaluation of Orally Disintegrating Tablet of Meclizine Hydrochloride*, Department of Pharmaceutics, Maliba Pharmacy College, Bardoli, Gujarat, India, 1-4
19. S.B. Shirshand, P.V Swamy, *International Journal of Pharma and Biosciences Vol 1*, 2010, 1-12
20. Tripathi KD, *Essential Medical Pharmacology. 7th edition*, Jaypee Publishers, New Delhi, India, 2008, 772-775
21. United State Pharmacopeial Convention 2014, *United State Pharmacopeia 37 National Formulary 32*, United State Pharmacopeial Convention, Maryland, 40, 1858
22. US FDA, 2003, *Food and Drug Administration*, CDER Data Standards Manual

Tabel 1. Penimbangan Bahan *Orally Disintegrating Tablet*

No.	Nama bahan	Formula 1		Formula 2	
		Campuran fisis		Ko-proses	
		Per tablet (mg)	500 tablet (g)	Per tablet (mg)	500 tablet (g)
1.	Atenolol- β -Siklodeskrin	133,4	66,7	133,4	66,7
2.	<i>Crospovidone: Croscarmellose Sodium</i> (1:1)	CPV=15mg CS= 15mg	CPV=7,5mg CS=7,5mg	CPV=15mg CS= 15mg	CPV=7,5mg CS=7,5mg
3.	Avicel	94,872	47,436	94,872	47,436
4.	Manitol DC	23,718	11,859	23,718	11,859
5.	Aerosil	1,5	0,75	1,5	0,75
6.	Magnesium Stearat	1,5	0,75	1,5	0,75
7.	Talk	3	1,5	3	1,5
8.	Aspartam	9	4,5	9	4,5
9.	<i>Mint flavour</i>	3	1,5	3	1,5
TOTAL		300	150	300	150

Keterangan: Formula 1= *Co-Process* Superdisintegran;

Formula 2= Campuran fisik Superdisintegran

Tabel 2. Hasil Pengamatan Organoleptis

Parameter	Tablet ODT <i>co-process</i>	Tablet ODT campuran fisik
Warna	Putih	Putih
Bentuk	Bulat	Bulat
Rasa	Manis dan <i>mint</i>	Manis dan <i>mint</i>
Bau	<i>Mint</i>	<i>Mint</i>

Tabel 3. Hasil Uji Kekerasan Tablet *co-process* dan campuran fisik superdisintegran *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* (1:1)

No	<i>Co-Process</i> (kg)	Campuran Fisik (kg)
1.	3,0	2,5
2.	3,5	3,0
3.	4,0	3,0
4.	3,0	3,0
5.	3,0	3,5
6.	3,5	2,0
7.	2,5	2,5
8.	2,5	2,5
9.	3,5	3,0
10.	3,0	3,0
Rata-Rata ± SD	3,1 ± 0,4	2,8 ± 0,4

Tabel 4. Hasil Uji Waktu Hancur Tablet *co-process* dan campuran fisik superdisintegran *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* (1:1)

No.	<i>Co-Process</i>	Campuran Fisik
1.	30 s	45 s
2.	30 s	43 s
3.	32 s	45 s
4.	33 s	45 s
5.	30 s	42 s
6.	33 s	45 s
Rata-Rata ± SD	31 detik ± 1,5	44 detik ± 1,3

Tabel 5. Hasil Uji Dispersi In Vitro Tablet

Replikasi	<i>Co-Process</i>	Campuran Fisik
1.	30 s	43 s
2.	28 s	41 s
3.	29 s	42 s
4.	30 s	43 s
5.	32 s	42 s
6.	28 s	42 s
Rata-Rata ± SD	29 detik ± 1,5	42 detik ± 0,7

Tabel 6. Hasil Uji Friabilitas Tablet *co-process* dan campuran fisik superdisintegran *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* (1:1)

Metode Pembuatan	Wa (g)	Wb (g)	% Friabilitas
<i>Co-Process</i>	6,5659	6,5644	0,00022%
Campuran Fisik	6,5090	6,4992	0,0015%

Keterangan : Wa= bobot awal; Wb= bobot akhir

Tabel 7. Hasil Uji Friabilitas Tablet *co-process* dan campuran fisik superdisintegran *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* (1:1)

Metode Pembuatan	Wa (g)	Wb (g)	% Abrasi
<i>Co-Process</i>	6,6053	6,6013	0,00065%
Campuran Fisik	6,5180	6,5018	0,0025%

Keterangan : Wa= bobot awal; Wb= bobot akhir

Tabel 8. Hasil rasio penyerapan air tablet *co-process* dan campuran fisik superdisintegran *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* (1:1)

Metode Pembuatan	Wo(g)	W(g)	Rasio Penyerapan Air	Rata-Rata ± SD
<i>Co-Process</i>	0,2969	0,4575	54,10%	53,67±1,89
	0,3010	0,4632	53,88%	
	0,2909	0,4527	55,62%	
	0,2883	0,4486	55,60%	
	0,2945	0,4464	51,57%	
	0,3003	0,4543	51,28%	
Campuran	0,2873	0,4681	62,93%	62,12±1,19
	0,2961	0,4793	61,87%	
	0,3006	0,4901	63,04%	
	0,2933	0,4713	60,69%	
	0,3089	0,4966	60,76%	
	0,2989	0,4884	63,40%	

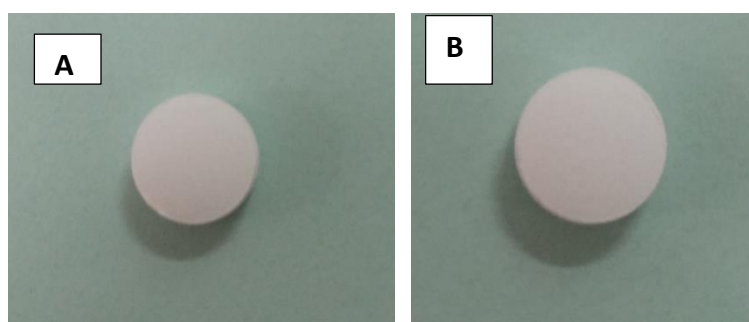
Keterangan: Wo: Bobot awal; W: bobot akhir

Tabel 9. Hasil waktu pembasahan tablet *co-process* dan campuran fisik superdisintegran *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* (1:1)

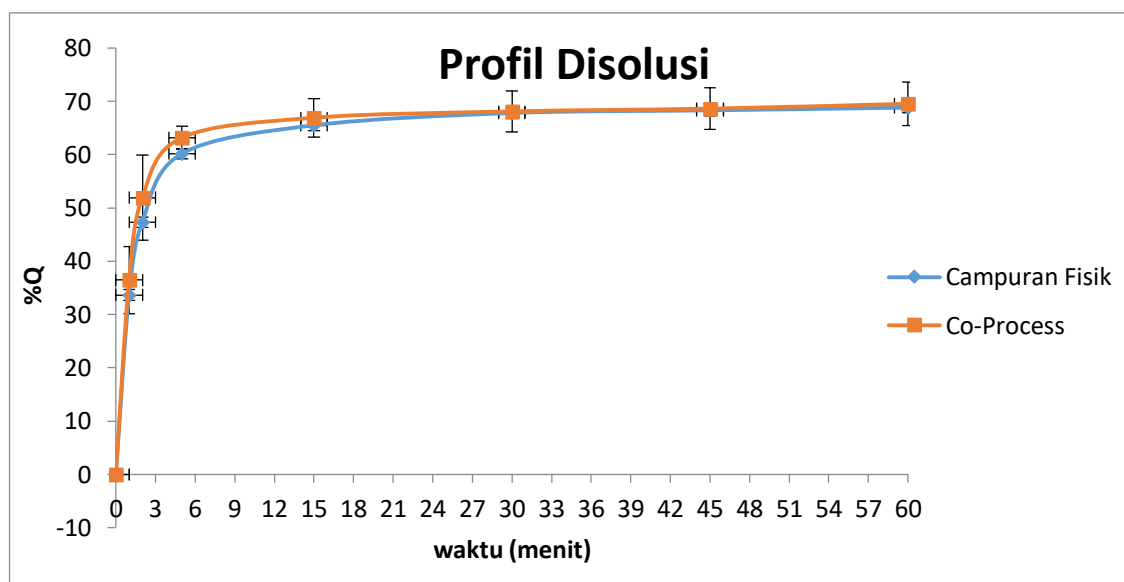
No.	<i>Co-Process</i>	Campuran Fisik
1.	30 s	45 s
2.	30 s	42 s
3.	30 s	44 s
4.	29 s	42 s
5.	31 s	41 s
6.	30 s	41 s
Rata-Rata ± SD	30 s ± 0,6	42 s ± 1,6

Tabel 10. Parameter Disolusi Tablet *Co-process* dan Campuran fisik superdisintegran *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* (1:1)

Metode Pembuatan	%Q	AUC ₀₋₆₀	%ED
<i>Co-Process</i>	60,66 ± 2,96	3958,63±195,36	65,98±3,26
Campuran Fisik	58,79 ± 1,54	3895,62±107,69	64,93±1,79



Gambar 1. Hasil Tablet (A: *Co-Process*; B: campuran fisik)



Gambar 2. Perbandingan Profil Disolusi antara *Co-Process* dan Campuran Fisik superdisintegran *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* (1:1)

Efek Penambahan *Enhancer* Propilen glikol dan Asam Oleat Terhadap Formulasi Emulgel Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) dengan Metode *Simplex Lattice Design*

Muhammad Fariez Kurniawan¹, Nining Sugihartini², Tedjo Yuwono²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Email korespondensi : fariez@umy.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang : Salah satu bahan alam yang sudah terbukti mampu mengatasi inflamasi adalah minyak atsiri bunga cengkeh (MABC). Diperlukan rancangan formulasi sediaan topikal untuk mendapatkan profil sifat fisik emulgel terbaik dan efek samping yang paling minimal.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi sifat fisik dan uji iritasi sediaan emulgel MABC dengan penambahan *enhancer* propilen glikol dan asam oleat.

Metode : Ditambahkan *enhancer* kombinasi propilen glikol dan asam oleat untuk meningkatkan kemampuan penetrasi emulgel MABC. Dibuat sediaan emulgel konsentrasi 10% MABC dengan ditambahkan *enhancer* 10% kombinasi propilen glikol dan asam oleat dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) untuk mengetahui formula yang akan memiliki parameter uji fisik dan uji iritasi terbaik. Parameter uji fisik yang dilakukan adalah uji viskositas, pH, daya sebar, dan daya lekat emulgel sedangkan uji iritasi dilakukan dengan hewan uji kelinci putih jantan. Data yang diperoleh dihitung dengan metode *Simplex Lattice Design*.

Hasil penelitian : Emulgel MABC dengan penambahan *enhancer* kombinasi propilen glikol dan asam oleat yang dihasilkan mempunyai sifat fisik yang baik dan tidak mengiritasi kulit hewan uji.

Kesimpulan : Komposisi optimum campuran *enhancer* propilen glikol dan asam oleat terbaik dalam emulgel MABC berdasarkan metode SLD adalah 100% propilen glikol.

Kata Kunci : emulgel, *enhancer*, propilen glikol, asam oleat, *Simplex Lattice Design*

PENDAHULUAN

Minyak atsiri bunga cengkeh telah terbukti berefek sebagai anti inflamasi. Tanaman cengkeh mengandung eugenol sebagai senyawa penyusun utamanya, telah diketahui mempunyai potensi sebagai anti inflamasi terhadap enzim siklooksigenase-2 dan enzim lipooksigenase-15. Eugenol menunjukkan efek sebagai inhibitor yang kuat terhadap siklooksigenase-2 (58,15%) dan lipooksigenase-15 (86,15%) pada konsentrasi 10 µg/ml dan 25 µg/ml ⁽¹⁾. Struktur eugenol dapat dilihat pada lampiran 1.

Potensi MABC ini layak dikembangkan dalam bentuk sediaan emulgel karena emulgel dapat menghantarkan zat aktif yang bersifat hidrofobik, namun tidak kehilangan sifat-sifat dari gel yakni menimbulkan efek rasa dingin ketika digunakan dan mudah dicuci dengan air⁽²⁾. Pada penelitian yang dilakukan Sari dkk (2015) menunjukkan bahwa emulgel MABC dengan

konsentrasi 10% yang dibuat memiliki sifat fisik yang baik dan tidak mengiritasi kulit hewan uji. Sehingga dalam pengembangan yang akan dilakukan, formulasi emulgel ditambahkan *enhancer* kombinasi propilen glikol dan asam oleat dengan tujuan untuk meningkatkan daya penetrasi MABC menembus stratum korneum kulit sehingga efek anti inflamasi yang didapatkan akan lebih cepat dan optimal. Propilen glikol mampu meningkatkan permeasi obat yang digunakan secara topikal⁽³⁾, meningkatkan permeasi natrium diklofenak dalam basis carbopol⁽⁴⁾. Propilen glikol jika dikombinasikan dengan asam oleat akan menghasilkan efek sinergis dalam meningkatkan penetrasi beberapa jenis obat⁽⁵⁾. Emulgel MABC dengan *enhancer* kombinasi propilen glikol dan asam oleat yang dibuat harus memiliki sifat fisik yang baik, meliputi viskositas, daya lekat, daya sebar dan pH yang sesuai dengan kulit dan juga tidak menimbulkan iritasi pada kulit. Pada penelitian sebelumnya emulgel MABC memiliki sifat fisik yang baik dan tidak mengiritasi kulit hewan uji⁽⁶⁾. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh *enhancer* kombinasi propilen glikol dan asam oleat terhadap sifat fisik dan efek iritasi pada kulit. Penentuan kombinasi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat dalam sediaan emulgel menggunakan metode *Simplex Lattice Design*⁽⁷⁾.

BAHAN DAN METODE

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas Iwaki Pyrex[®], waterbath Memmerth[®], alat uji daya lekat salep, alat uji daya sebar salep, pH meter *SevenEasy* Mettler Toledo[®], timbangan digital Mettler Toledo[®], viscometer Brookfield DV-1 Prime, dan ultra thurax IKA T18 Digital Homogenizer. Alat uji daya lekat emulgel dapat dilihat pada lampiran 2.

Bahan

Bahan yang diperlukan dalam penelitian ini adalah minyak atsiri bunga cengkeh (MABC) yang diperoleh dari *Center of Essential Oil Studies* (CEOS) Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta. Bahan yang digunakan dalam formulasi sediaan emulgel adalah *pharmaceutic grade* meliputi carbopol 940, trietanolamin, propilen glikol, asam oleat, paraffin cair, sorbitol, span 80, tween 80, metil paraben, propil paraben, aquadest dan *crotton oil*. Semua bahan untuk formulasi emulgel diperoleh dari PT Brataco Chemica Yogyakarta. Hewan uji yang digunakan adalah kelinci jantan galur New Zealand white usia 4 bulan.

Metode

Formulasi emulgel MABC disajikan dalam Tabel 1. Emulgel MABC dibuat dengan konsentrasi 10% karena memiliki sifat fisik dan efek tidak mengiritasi kulit yang terbaik⁽⁶⁾. Formula dirancang dengan penambahan kombinasi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat dengan bobot total 10% berdasarkan metode *Simplex Lattice Design* di mana Formula I (FI) terdiri dari 100% propilen glikol, Formula II (FII) terdiri dari 50% propilen glikol dan 50% asam oleat, sedangkan Formula III (FIII) terdiri dari 100% asam oleat. Jumlah MABC yang digunakan dalam formulasi adalah 10%.

Tabel 1. Formulasi emulgel minyak atsiri bunga cengkeh (%)

Bahan	FI	FII	FIII
MABC	10	10	10
Carbopol 940	4	4	4
TEA	8	8	8
Sorbitol	2	2	2
Parafin cair	1,25	1,25	1,25
Span 80	2,5	2,5	2,5
Tween 80	17,5	17,5	17,5
Metil paraben	0,18	0,18	0,18
Propil paraben	0,02	0,02	0,02
Propilen glikol	10	5	-
Asam oleat	-	5	10
Aquadest ad	100	100	100

Evaluasi Sifat Fisik Emulgel

Penetapan pH

Sebanyak 0,5 gram emulgel diencerkan dalam 5 ml aquadest, kemudian dicek pH nya menggunakan pH meter⁽⁸⁾

Uji daya sebar

Sebanyak 0,5 gram emulgel diletakkan di atas kaca bulat, kaca lainnya diletakkan di atasnya dan dibiarkan selama 5 menit. Diameter sebar emulgel diukur, kemudian ditambahkan beban 50 g dan didiamkan selama 1 menit kemudian diukur diameternya. Kemudian ditambahkan lagi beban 100 g dan diukur diameternya⁽⁸⁾.

Uji daya lekat

Sebanyak 0,25 gram emulgel diletakkan di atas objek gelas yang telah ditentukan luasnya. Objek gelas yang lain diletakkan di atasnya. Kemudian objek gelas dipasang pada alat uji dan diberi beban 1 kg selama 5 menit. Beban 1 kg dilepas beserta beban penyangga 80 g dan dicatat waktunya hingga kedua objek gelas tersebut terlepas⁽⁸⁾.

Evaluasi Daya Iritasi Emulgel

Evaluasi daya iritasi sediaan emulgel dilakukan menggunakan hewan uji kelinci putih jantan galur New Zealand White menggunakan metode uji iritasi akut dermal⁽⁹⁾. Digunakan 6 ekor kelinci putih jantan dengan usia rata-rata 4 bulan. Rambut punggung kelinci dicukur sampai bersih menggunakan *veet*. Punggung kelinci dibagi menjadi 6 bagian dengan luas yang sama kemudian diberikan perlakuan sediaan FI, FII, FIII, basis, kontrol sakit, kontrol sehat. Masing-masing sediaan 0,5 gram dioleskan pada bagian punggung kelinci yang sudah

dicukur kemudian ditutup dengan kasa steril dan direkatkan dengan plester. Setelah 4 jam plester dibuka kemudian diamati ada tidaknya iritasi pada jam ke-1, 24, 48, 72 jam dan pada hari ke-14 setelah pembukaan plester ⁽⁹⁾.

Analisis data

Seluruh data hasil uji fisik yang meliputi uji daya lekat, daya sebar dan uji pH dilakukan perhitungan menggunakan persamaan SLD dengan rumus :

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B).....(1)$$

Di mana :

- Y = hasil uji
- A = komposisi propilen glikol
- B = komposisi asam oleat
- a = koefisien propilen glikol
- b = koefisien asam oleat
- a,b = koefisien propilen glikol dan asam oleat

$$(A+B =1)$$

Penentuan komposisi optimum dilakukan dengan menghitung respon total optimum yang diperoleh dari hasil penjumlahan respon uji daya lekat, daya sebar dan pH ⁽⁷⁾.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi sifat fisik meliputi uji viskositas, daya lekat, uji daya sebar dan uji pH. Emulgel yang dihasilkan dari FI, FII dan FIII mempunyai tampilan fisik yang baik dengan warna putih kekuningan. Konsistensi FI lebih padat daripada FII, dan FII lebih padat daripada FIII.. Berdasarkan reogram yang terlihat pada lampiran 3 terlihat bahwa emulgel FI, FII, FIII yang dibuat memiliki sifat alir non newton yaitu sifat alir plastis karena kurva tidak memotong titik 0,0 menunjukkan adanya *yield value* yang harus dilampaui sediaan untuk dapat memecah ikatan polimer carbopol sehingga dapat menggerakkan *spindle* alat yang digunakan. Pada pengukuran FI dan FII menggunakan *spindle* nomor 64, sedangkan FIII menggunakan *spindle* nomor 63, menunjukkan bahwa FIII memiliki viskositas yang paling kecil dibandingkan FI dan FII. Pada FI kecepatan perputaran *spindle* dengan torsi maksimal yang memenuhi syarat adalah 20 RPM, sedangkan FII adalah 100 RPM. Semakin tinggi RPM menandakan semakin rendah viskositas sediaan. Hal ini menunjukkan viskositas FI lebih tinggi daripada FII dan semakin besar proporsi propilen glikol yang digunakan sebagai *enhancer* akan meningkatkan viskositas emulgel MABC yang dibuat. Berdasarkan uji daya lekat diperoleh nilai rata-rata tiap formula seperti terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji daya lekat emulgel MABC

Replikasi	FI (menit)	FII (menit)	FIII (menit)
1	8.17	3.65	2.09
2	9.34	3.47	2.13
3	9.4	2.49	1.05
4	9.25	2.57	1.5
5	8.32	2.63	2.26
6	10.13	3.45	2.03
Rata-rata	9.1	3.1	1.8

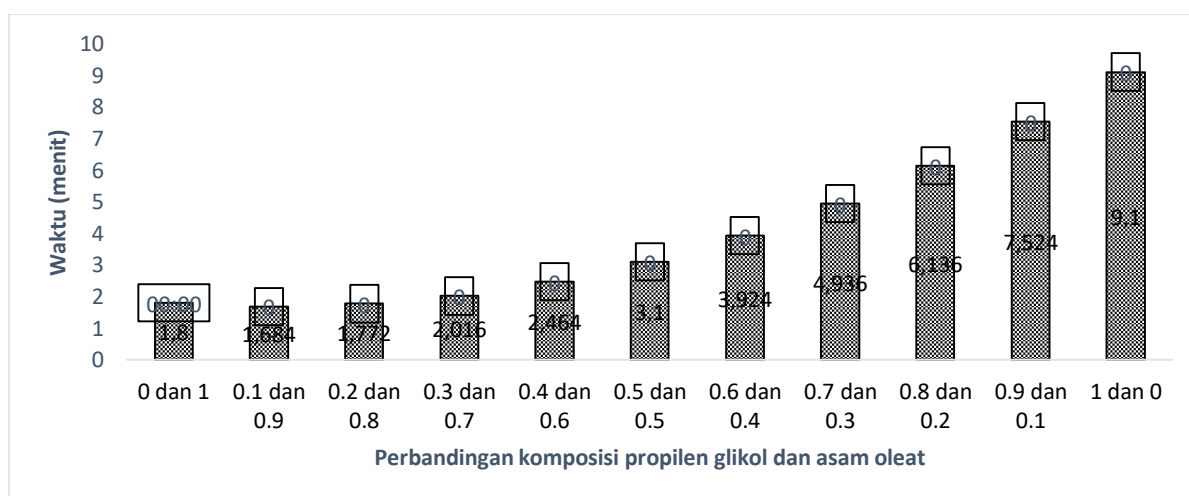
Daya lekat yang dihasilkan lebih dari 1 menit. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa daya lekat sediaan topikal tidak kurang dari 4 detik (10). Dari data rata-rata yang diperoleh dihitung dengan persamaan *Simplex Lattice Design* :

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B).....(1)$$

Sehingga dari data uji daya lekat diperoleh persamaan Simplex Lattice Design :

$$Y = 9,1(A) + 1,8(B) - 9,4(A)(B).....(2)$$

Dari persamaan di atas didapatkan formula emulgel dengan *enhancer* kombinasi propilen glikol dan asam oleat dengan sifat daya lekat yang terbaik adalah propilen glikol 1 bagian dan asam oleat 0 bagian menghasilkan daya lekat 9,1 menit. Daya lekat yang lama pada permukaan kulit diharapkan dapat memperlama kontak antara zat aktif dengan kulit dan dengan adanya *enhancer* propilen glikol dapat meningkatkan kemampuan penetrasi eugenol dalam menembus lapisan stratum korneum kulit. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar proporsi propilen glikol sebagai *enhancer* dalam sediaan emulgel MABC akan semakin meningkatkan daya lekat sediaan emulgel. Hasil nilai SLD uji daya lekat terlihat pada gambar 3.

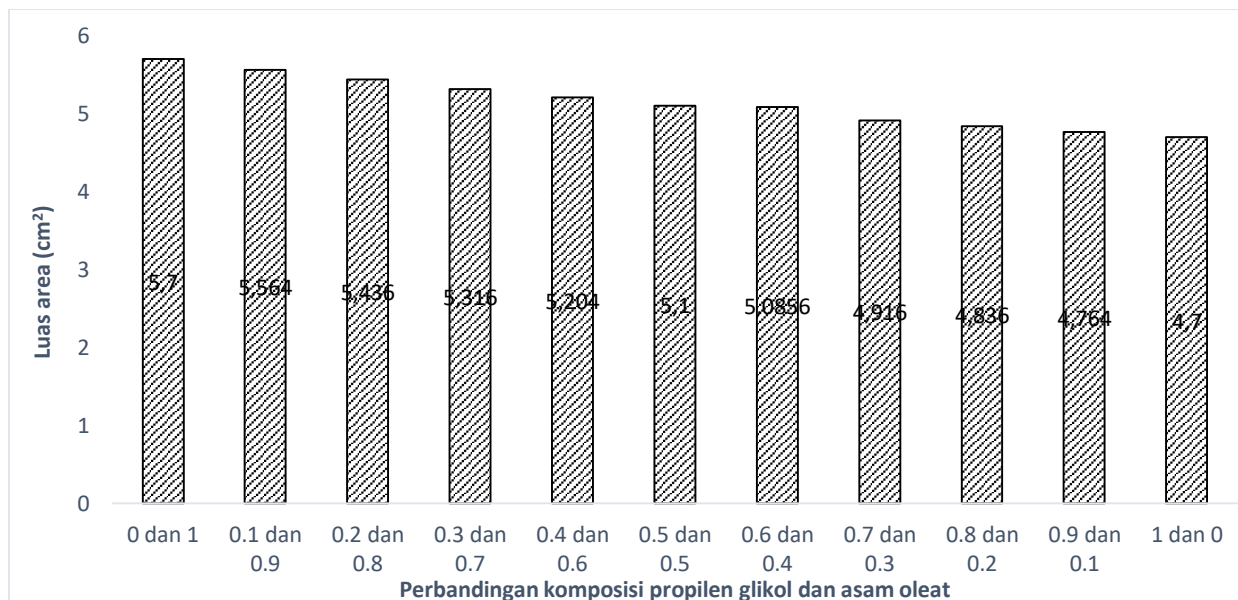


Gambar 3. Hasil SLD uji daya lekat emulgel *enhancer* perbandingan propilen glikol dan asam oleat vs waktu (menit)

Data uji daya sebar menghasilkan persamaan SLD :

$$Y = 4,7(A) + 5,7(B) - 0,4(A)(B).....(3)$$

Dari persamaan menghasilkan hasil daya sebar pada Gambar 4



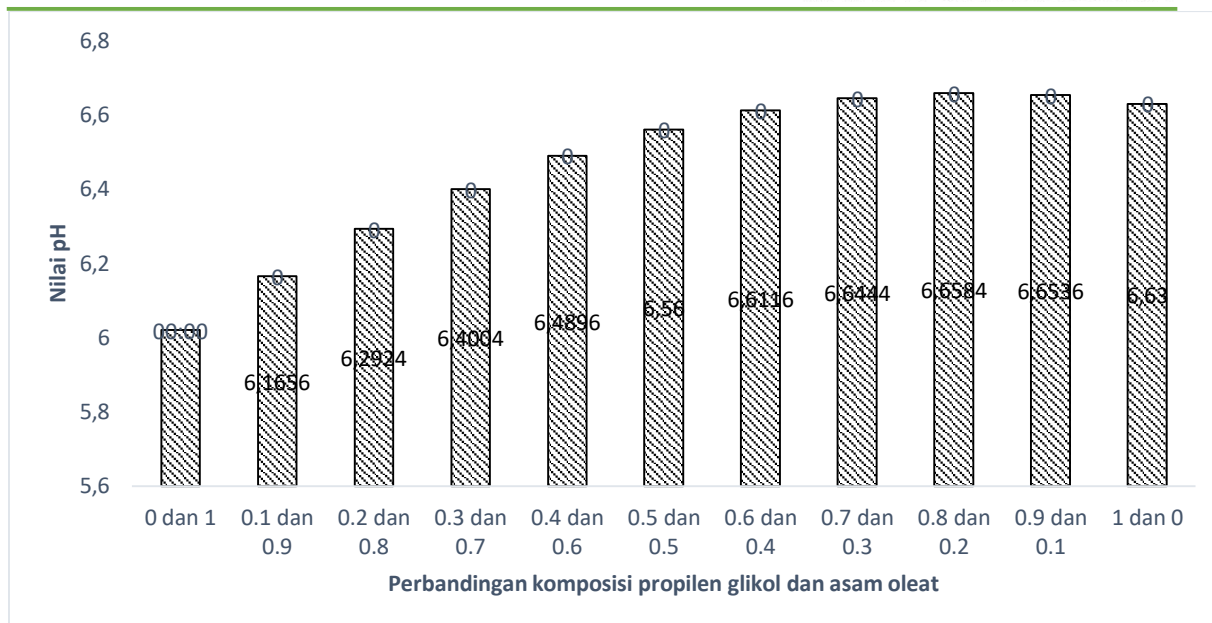
Gambar 4. Hasil SLD uji daya sebar emulgel enhancer perbandingan propilen glikol dan asam oleat vs luas area (cm²)

Berdasarkan hasil perhitungan SLD menunjukkan bahwa daya sebar emulgel yang paling baik ditunjukkan oleh formulasi dengan perbandingan *enhancer* 0 bagian propilen glikol dan 1 bagian asam oleat dengan luas area daya sebar 5,7 cm². Hasil perbandingan kombinasi *enhancer* propilen glikol dan asam oleat antara uji daya lekat dan uji daya sebar berkebalikan karena semakin tinggi tingkat konsistensi sediaan akan semakin lama daya lekat nya namun semakin kecil luas area daya sebar nya atau semakin besar proporsi propilen glikol sebagai *enhancer* akan menurunkan daya sebar emulgel

Emulgel yang dihasilkan dari FI, FII, dan FIII mempunyai nilai pH 6,63; 6,56; dan 6,02. Nilai pH ini sudah sesuai dengan pH kulit, karena pH sediaan emulgel harus sesuai dengan pH kulit agar tidak menimbulkan iritasi kulit pada saat pemakaian. Dari hasil perhitungan dengan SLD dihasilkan persamaan :

$$Y = 6,63(A) + 6,02(B) + 0,94(A)(B).....(4)$$

Hasil SLD terlihat pada Gambar 5 dengan hasil nilai pH optimal 6,6584 adalah emulgel dengan penambahan *enhancer* komposisi propilen glikol 0,8 bagian dan asam oleat 0,2 bagian. Dari hasil terlihat bahwa penambahan propilen glikol sebagai *enhancer* akan membuat pH sediaan emulgel semakin basa dan penambahan *enhancer* asam oleat akan menjadikan pH sediaan emulgel semakin asam

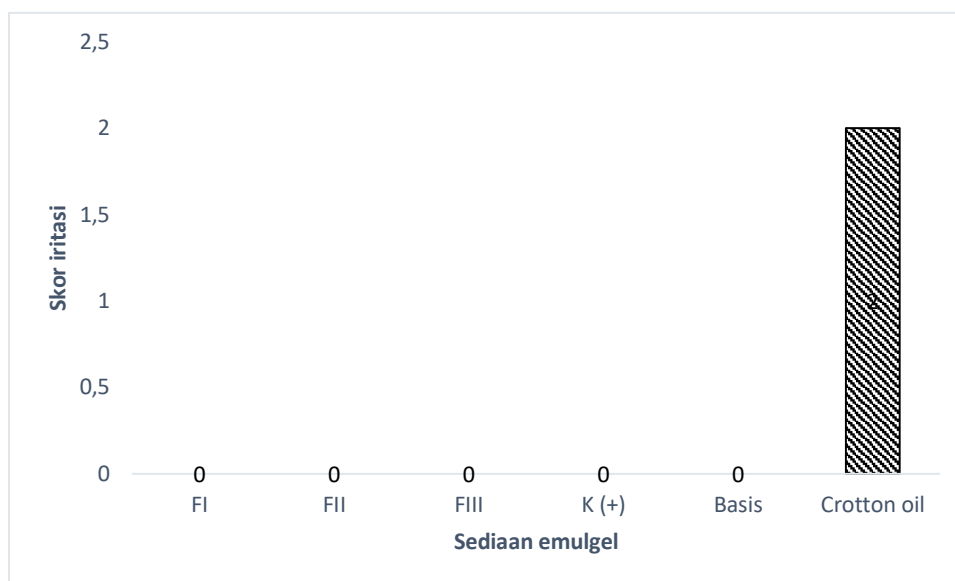


Gambar 5. Hasil SLD uji pH emulgel enhancer perbandingan propilen glikol dan asam oleat vs nilai pH

Uji iritasi pada emulgel FI, FII, FIII, kontrol basis emulgel, kontrol sakit yaitu kulit yang diberi *croton oil* dan kontrol sehat yaitu bagian kulit yang tidak diberikan perlakuan dilakukan dengan pengolesan pada kulit punggung kelinci yang sudah dihilangkan rambutnya. Hasilnya tidak terdapat adanya iritasi berupa eritema ataupun edema pada kulit yang diolesi emulgel FI, FII, FIII, basis emulgel, dan kontrol sehat. Eritema ringan dan edema kecil terdapat pada kulit kontrol sakit yang diolesi *croton oil*. Hasil uji iritasi dilakukan *skoring* sesuai standar BPOM tersaji pada tabel 3 dan gambar 6.

Tabel 3. Standar penilaian uji iritasi BPOM

Pembentukan Eritema	Skor
Tidak ada eritema	0
Eritema yang sangat kecil (hampir tidak dapat dibedakan)	1
Eritema terlihat jelas	2
Eritema sedang sampai parah	3
Eritema parah (merah daging) sampai pembentukan <i>eschar</i> yang menghambat penilaian eritema	4
Pembentukan Udema	Skor
Tidak ada udema	0
Udema sangat kecil (hampir tidak dapat dibedakan)	1
Udema kecil (batas area terlihat jelas)	2
Udema tingkat menengah (luasannya bertambah sekitar 1 mm)	3
Udema parah (luas bertambah lebih dari 1mm dan melebar melebihi area pemaparan oleh sediaan uji)	4



Gambar 6. Hasil perhitungan indeks iritasi

Penentuan komposisi kombinasi propilen glikol dan asam oleat sebagai *enhancer* diperoleh dari penjumlahan respon uji daya lekat (D1); uji daya sebar (D2); dan uji pH (D3) dengan pembobotan sebagai mana persamaan berikut :

$$D1 = N1 \times 0,3; D2 = N2 \times 0,3; \text{ dan } D3 = N3 \times 0,4 \dots \dots \dots (5)$$

Di mana

$$N = \frac{X - X_{min}}{X_{max} - X_{min}} \dots \dots \dots (6)$$

X : respon masing-masing uji

X_{min} : respon minimal yang diinginkan

X_{max} : respon maksimal yang diinginkan (7)

X_{min} untuk D1 adalah 1,5 dan X_{max} 10; X_{min} untuk D2 adalah 4,5 dan X_{max} 6; X_{min} untuk D3 adalah 6 dan X_{max} 7. Hasil respon total ditunjukkan oleh tabel 4, di mana respon terbaik yang mempunyai nilai paling mendekati 1 adalah formula emulgel dengan kombinasi enhancer 100% propilen glikol dan 0% asam oleat.

Tabel 4. Hasil respon total enhancer kombinasi propilen glikol : asam oleat

Propilen glikol : asam oleat	R daya lekat (D1)	R daya sebar (D2)	R uji pH (D3)	Respon total
100% : 0%	0,2682	0,04	0,252	0,5602
90% : 10%	0,2124	0,0528	0,2614	0,5266
80% : 20%	0,1636	0,0672	0,2633	0,4941
70% : 30%	0,1212	0,0832	0,2577	0,4621
60% : 40%	0,0855	0,1171	0,2446	0,4472
50% : 50%	0,0169	0,12	0,244	0,3809
40% : 60%	0,0101	0,1408	0,1958	0,3467
30% : 70%	0,0054	0,1632	0,1601	0,3287
20% : 80%	0,0028	0,1872	0,1169	0,3069
10% : 90%	0,0018	0,2128	0,0662	0,2808
0% : 100%	0,0031	0,24	0,08	0,3231

KESIMPULAN

Hasil uji sifat fisik emulgel minyak atsiri bunga cengkeh menunjukkan hasil yang baik dan memenuhi persyaratan uji sifat fisik. Hasil percobaan uji iritasi memberikan hasil bahwa sediaan emulgel tidak menyebabkan iritasi pada hewan uji kelinci putih jantan. Komposisi *enhancer* optimum yang diperoleh berdasarkan metode SLD adalah 100% propilen glikol

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini terselenggara atas bantuan Hibah DIKTI melalui skema penelitian Tim Pasca Sarjana Tahun Anggaran 2016.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kamatou GP, Vermaak I, Viljoen AM. Eugenol—From the Remote Maluku Islands to the International Market Place: A Review of a Remarkable and Versatile Molecule. 2012;6953–81.
2. Khullar R, Kumar D, Seth N, Saini S. Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery. Saudi Pharm J. 2012;20(1):63–7.
3. Trommer H, Neubert RHH. Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin penetration. A review. Skin Pharmacol Physiol. 2006;19(2):106–21.
4. Arellano A, Santoyo S, Martín C, Ygartua P. Influence of propylene glycol and isopropyl myristate on the in vitro percutaneous penetration of diclofenac sodium from carbopol gels. Eur J Pharm Sci. 1999;7(2):129–35.

5. Raut SV, Nemade LS, Desai MT, Bonde SD, Dongare SU. Pharmacy Review & Research DRUG DELIVERY SYSTEMS. *Int J Pharm.* 2014;4(1):33–40.
6. Sari DK, Sugihartini N, Yuwono T. Evaluasi Uji Iritasi Dan Uji Sifat Fisik Sediaan Emulgel Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzigium aromaticum*). *Pharmaciana.* 2015;5(2):115–20.
7. Bolton S, Bon C. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications.* Fourth Edi. Vol. 135, *Drugs and The Pharmaceutical Sciences.* New York, Basel: Marcel Dekker, Inc; 2004. 523-531 p.
8. Naibaho OH, Yamlean PVY, Wiyono W. Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum L.*) Pada Kulit Punggung Kelinci yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus.* *J Ilm Farm.* 2013;2(2):27–34.
9. BPOM. Badan pengawas obat dan makanan republik indonesia. Pedoman Uji Toksisitas Non Klin secara Vivo. 2014;65–71.
10. Ulaen SPJ, Banne Y, Suatan R a. Pembuatan Salep Anti Jerawat Dari Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*). Politek Kesehat Kemenkes Manad. 2004;

Formulasi dan Karakterisasi Sistem Dispersi Padat Gliklazida-*Sodium Starch Glycolate* dengan Metode Penggilingan Bersama

Ahmadi, Adik^{1*}, Wahyuni, Rina¹, Wulandari, Serley¹,

¹Bidang Teknologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang, Kota Padang 25139, INDONESIA

*Email korespondensi: cinamo165@gmail.com

ABSTRAK

Gliklazida merupakan obat antidiabetik oral yang digunakan untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2. Gliklazida tergolong dalam BCS kelas II yang memiliki kelarutan rendah sehingga mempengaruhi bioavailabilitas obat. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan disolusi gliklazida dengan membentuk sistem dispersi padat menggunakan *sodium starch glycolate*. Sistem dispersi padat dibuat dengan metode penggilingan bersama dalam 3 formula (F1, F2, F3) dengan perbandingan gliklazida-*sodium starch glycolate* 1:9, 2:8, dan 3:7. Parameter yang diuji meliputi laju disolusi dan sifat fisikokimia meliputi distribusi ukuran partikel, morfologi permukaan, kristalinitas, dan sifat termal. Laju disolusi dan efisiensi disolusi tertinggi ditunjukkan pada formula 1 dengan persentase terdisolusi 99,770 % pada menit ke-60. Peningkatan laju disolusi ini dikonfirmasi oleh hasil analisis distribusi ukuran partikel, SEM, XRD, dan DSC. Analisis distribusi ukuran partikel pada dispersi padat berada pada rentang 10-160 μm dengan rentang ukuran partikel sediaan lebih sempit dibandingkan gliklazida murni dan campuran fisik. Morfologi permukaan melalui SEM menunjukkan perubahan struktur kristal bahan aktif dan penurunan ukuran partikel. Difraktogram XRD menunjukkan terjadinya penurunan intensitas kristalin gliklazida pada sediaan yang mengarah ke amorf. Termogram DSC gliklazida pada dispersi padat mengalami penurunan nilai entalpi, pergeseran dan penurunan puncak endotermik yang sebanding dengan pemeriksaan fisikokimia lainnya. Semua pemeriksaan yang dilakukan menunjukkan sistem dispersi padat telah berhasil dibentuk dan telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan serta mengkonfirmasi peningkatan laju disolusi melalui sistem dispersi padat.

Kata Kunci: gliklazida, sistem dispersi padat, *sodium starch glycolate*

PENDAHULUAN

Gliklazida merupakan obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2. Gliklazida memiliki toleransi yang baik, insiden rendah pada hipoglikemia, rendah nilai kegagalan sekunder, dan menghalangi adanya agregasi platelet dan meningkatkan fibrinolisis. Oleh karena itu, gliklazida muncul sebagai pilihan jangka panjang terapi sulfonilurea untuk mengendalikan diabetes melitus tipe 2¹. Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* untuk obat-obatan kelas II memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi, dimana salah satu obat yang tergolong dalam BCS kelas II adalah gliklazida².

Dispersi padat adalah suatu sistem dispersi dari satu atau lebih zat aktif yang bersifat hidrofobik dalam pembawa inert atau matriks hidrofilik pada keadaan padat. Sistem dispersi padat memiliki keuntungan yaitu penyediaan dispersi padat dihasilkan dengan mengurangi

ukuran partikel sehingga luas permukaannya meningkat dan meningkatkan laju disolusi sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas serta kemampuan terbasahi meningkat selama produksi dispersi padat sehingga meningkatkan kelarutan. Disini pembawa memainkan peranan untuk meningkatkan pembasahan dari partikel. Sistem dispersi padat memiliki derajat porositas yang tinggi yang dapat mempengaruhi peningkatan pelepasan obat. Peningkatan porositas juga tergantung pada sifat pembawa. Pada obat dispersi padat memberikan larutan supersaturasi yang dianggap menjadi bentuk polimorfik metastabil. Akibatnya dihasilkan obat dalam bentuk amorf yang kelarutan partikelnya meningkat^{3,4,5}.

Sodium starch glycolate, sebuah pati termodifikasi yang umum digunakan sebagai desintegran tablet dalam sediaan farmasetik oral. Pada konsentrasi 2 % w/v *sodium starch glycolate* tersebar di dalam air dingin dan akan mengendap dalam bentuk lapisan sangat terhidrasi⁶. Penelitian dari Halim *et al* menunjukkan telah terbentuknya sistem dispersi padat Gliklazida menggunakan polimer hidrofilik PVP K30 dan tween 80. Berdasarkan hal tersebut maka dalam penelitian ini dilakukan proses formulasi gliklazida yang praktis tidak larut dalam air dalam bentuk dispersi padat menggunakan pembawa *sodium starch glycolate* yang bersifat hidrofil dengan metode penggilingan bersama, sehingga diharapkan laju disolusi gliklazida dalam sediaan akan lebih baik.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Gliklazida (Baoji Guokang Bio-Technology Co.,Ltd), *sodium starch glycolate* (Gujarat Overseas Inc), kalium dihidrogen fosfat (PT. Bratachem), natrium hidroksida (PT. Bratachem), paraffin cair (PT. Bratachem), aquabidest (PT. Bratachem).

Alat

Timbangan digital analitik (Precisa XB 220A, Swiss), Planetary Ball Mill PM 100 (Retsch, United State of America), Spektrofotometer UV-VIS Double Beam (Shimadzu 1800, Japan), alat uji disolusi (Copley Scientific Type NE4-COPD, United Kingdom), Spektrofotometer UV-VIS Single Beam (Shimadzu UVmini-1240, Japan), Mikroskop-optilab (OptiLab Upgrade Edition, Japan), SEM/*Scanning Electron Microscopy* (Hitachi S-3400N, Japan), Difraktometer sinar-X (X'Pert PRO PANalytical, Netherlands), DSC/*Differential Scanning Calorimetry* (Setaram, Type Evo-131, France), dan peralatan gelas standar laboratorium,

Pembuatan Campuran Fisik

Gliklazida-*sodium starch glycolate* dengan perbandingan 1:9, dicampur dan dihomogenkan di dalam lumpang dan disimpan di dalam desikator.

Pembuatan Dispersi Padat

Sejumlah gliklazida dan *sodium starch glycolate* dalam perbandingan 1:9, 2:8, 3:7 digiling menggunakan *planetary ball mill*, dimana bola penggiling yang digunakan sebanyak 40 buah dengan diameter bola 20 mm, kecepatan yang digunakan yaitu 150 rpm per menit. Kemudian dilakukan penggilingan selama 30 menit.

Profil Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe II dengan kecepatan 50 rpm selama 1 jam. Medium disolusi yang digunakan adalah 900 mL dapar fosfat pH 7,4 dan suhu medium diatur pada $37^{\circ} \pm 0,5$ °C. Uji disolusi dilakukan dengan sampel uji sesuai formula yang telah dibuat setara dengan 40 mg gliklazida. Kemudian dilakukan sampling pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45 dan 60. Kemudian diukur absorbannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

Karakteristik Fisikokimia

Analisa Distribusi Ukuran Partikel

Sejumlah serbuk didispersikan dalam parafin cair dan diteteskan pada gelas objek. Kemudian diletakkan di bawah mikroskop optilab, amati ukuran partikel serbuk dan hitung jumlah partikelnya sebanyak 1000 partikel.

Scanning Electron Microscopy (SEM)

Analisis mikroskopis dilakukan dengan menggunakan alat *scanning electron microscope*. Serbuk sampel disiapkan sebanyak satu ujung spatula kecil, letakan sampel di atas dudukan yang berukuran 1 cm yang telah dilapisi *carbon conductive tabs*, ratakan sampel serbuk di atas *carbon conductive tabs*. Lalu, lakukan penyemprotan agar serbuk tidak menempel pada *carbon conductive tabs* dan agar serbuk tidak tersedot pada saat proses vakum. Ukur tinggi serbuk yang telah diletakkan pada dudukan, lakukan pemvakuman untuk menghilangkan udara yang terdapat pada tungku. Setelah proses vakum, sampel dapat diamati dengan alat SEM dengan berbagai perbesaran. Voltase diatur pada 10 kV dan arus 12 mA.

Analisis Pola Difraksi Sinar-X (XRD)

Analisis pola difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada temperatur ruangan. Serbuk sampel disiapkan sebanyak dua ujung spatula kecil kemudian dimasukkan ke dalam aluminium holder, dipadatkan pada meja preparasi menggunakan *press holder* berbentuk bulat dan diletakkan pada *sample stage* pada alat XRD. Pola XRD bubuk diselusuri menggunakan difraksi sinar-x dengan Cu sebagai material anoda dan monokromator grafit, operasikan pada voltase 40 kV, arus 30 mA. Sampel dianalisis pada sudut 2θ pada rentang 10° - 100° dan proses parameter dilakukan pada lebar tahapan $0,02^{\circ}$ (2θ).

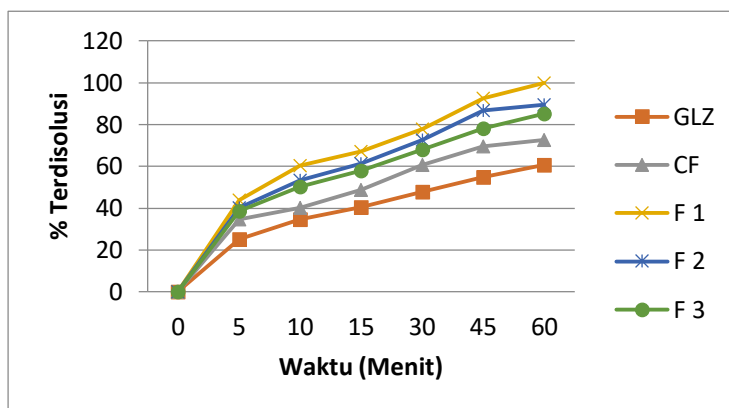
Differential Scanning Calorimetri (DSC)

Analisis DSC dilakukan dengan cara, alat dikalibrasi terlebih dahulu sebelum digunakan menggunakan medium standar kemudian sejumlah sampel untuk analisis DSC 3 mg ditimbang dan dimasukkan ke dalam wadah aluminium, dipanaskan dan diukur dari suhu 30-200 °C. Kecepatan pemanasan konstan 10 °C per menit dengan pengaliran gas nitrogen 20 mL/menit proses termal akan tercatat pada rekorder.

HASIL

Profil Disolusi

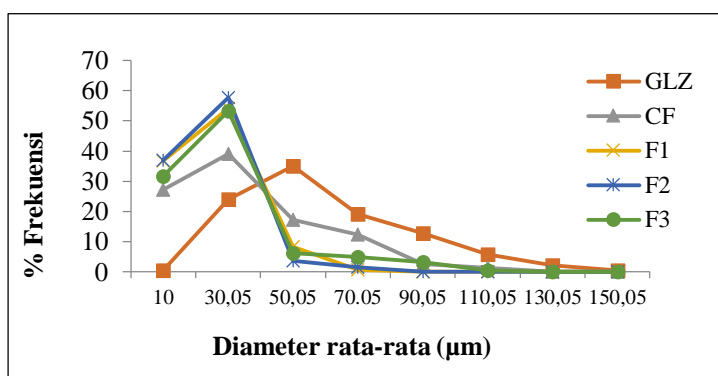
Uji disolusi sediaan dispersi padat dan campuran fisik menunjukkan terjadinya peningkatan laju disolusi pada semua formula. Persentase disolusi gliklazida murni pada menit ke-60 adalah 50,659% sedangkan persentase terdisolusi dari ketiga formula dispersi padat dan campuran fisika pada menit ke 60 rata-rata adalah sebagai berikut: DP F1: 99,770%, DP F2: 89,346%, DP F3: 85,142%, CF : 72,714.



Gambar 1. Profil disolusi gliklazida, campuran fisik, dan sistem disepersi padat

Analisis Distribusi Ukuran Partikel

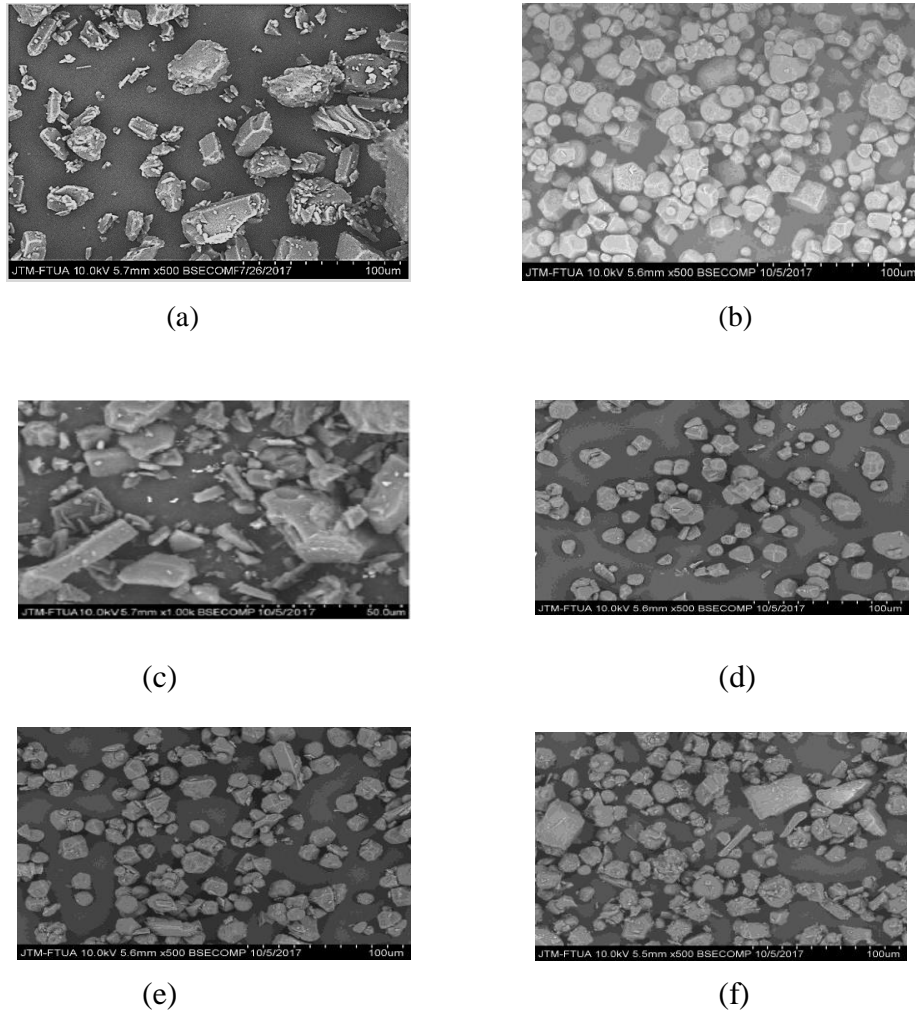
Ukuran partikel sistem dispersi padat berada dalam rentang 10 – 160 μm dimana rata-rata ukuran partikel dispersi padat lebih kecil dibandingkan campuran fisik maupun komponen bahan aktif seperti yang terlihat pada gambar 1.



Gambar 2. Kurva % frekuensi distribusi ukuran partikel dari gliklazida, campuran fisika dan dispersi padat.

Scanning Electrone Microscopy (SEM)

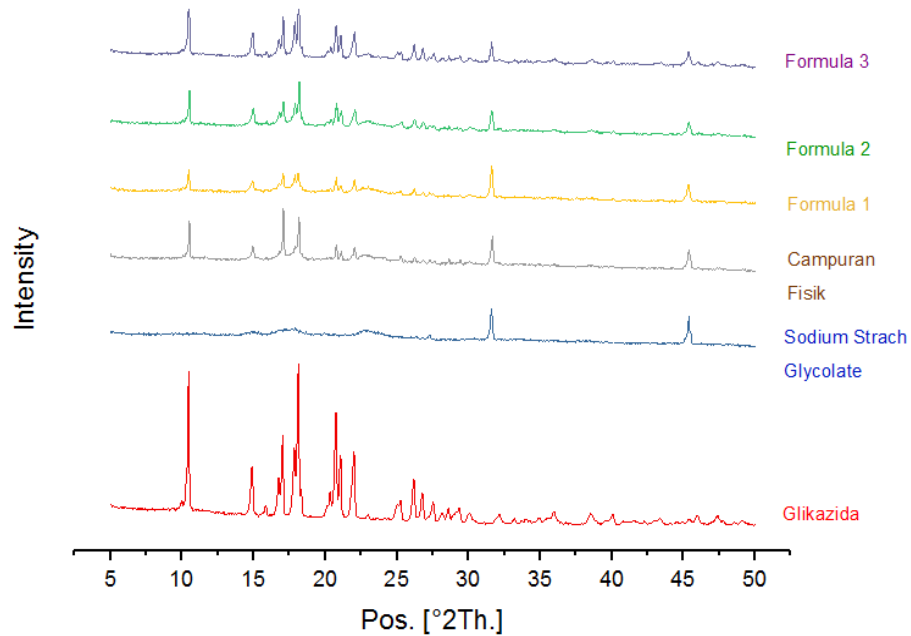
Pemeriksaan morfologi permukaan dapat dilihat dari gambar 2.



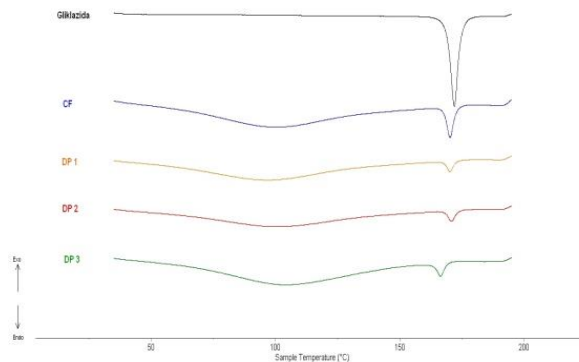
Gambar 3. (a) Gliklazida perbesaran 500x (b) *Sodium Starch Glycolate* perbesaran 500x (c) Campuran fisik perbesaran 1000x (d) Dispersi padat formula 1 perbesaran 500x (e) Dispersi padat formula 2 perbesaran 500x (f) Dispersi padat formula 3 perbesaran 500x

Analisis Pola Difraksi Sinar X (XRD)

Hasil analisis menggunakan XRD dapat dilihat pada gambar 3



Gambar 4. Difraktogram XRD Gliklazida, SSG, Campuran Fisik, dan Dispersi Padat
Differential Scanning Calorimetri (DSC)



Gambar 5. Termogram DSC Gliklazida, Campuran Fisik, dan Dispersi Padat

PEMBAHASAN

Pada penentuan profil disolusi dari serbuk dispersi padat, campuran fisika dan gliklazida menunjukkan bahwa campuran fisika dan dispersi padat terjadi peningkatan persen terdisolusi pada semua formula. Peningkatan persen terdisolusi tersebut dikarenakan pengaruh dari penambahan polimer *sodium starch glycolate* yang hidrofilik yang dapat meningkatkan kelarutan bahan aktif dan pembasahan partikel. Selain itu, pemberian energi mekanik melalui proses penggilingan dapat memperkecil ukuran partikel, mempengaruhi struktur kristal bahan aktif yang mengarah pada transformasi padatan memegang peranan penting dalam peningkatan persen terdisolusi. Untuk mengkonfirmasi hal tersebut maka dilakukan pemeriksaan fisikokimia lain.

Hasil pemeriksaan distribusi ukuran partikel menunjukkan bahwa ukuran partikel pada sistem dispersi padat menjadi lebih kecil setelah penggilingan (gambar 2). Kurva sistem dispersi padat terlihat lebih sempit dibandingkan gliklazida murni dan memperlihatkan rentang ukuran partikel antara 10-160 μm . Proses *milling* memberikan energi mekanik yang dapat menyebabkan fraktur pada partikel gliklazida sehingga dapat memperkecil ukuran partikel yang juga bisa dilihat melalui pemeriksaan SEM (gambar 3). Semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan spesifik akan semakin besar sehingga daya keterbasahan zat aktif akan meningkat saat berkontak dengan medium disolusi dan akan berpengaruh terhadap disolusi serta bioavailabilitas dari obat tersebut. Secara keseluruhan ukuran partikel serbuk dispersi padat lebih kecil dibandingkan dengan gliklazida murni dimana hal ini mengkonfirmasi peningkatan persen terdisolusi.

Dari pemeriksaan SEM juga menunjukkan waktu penggilingan pada pembuatan dispersi padat masih kurang optimal dimana masih terlihatnya beda partikel gliklazida dan SSG pada sistem dispersi padat. Secara keseluruhan sistem dispersi sudah mendekati homogen bila dibandingkan dengan campuran fisik yang masih memperlihatkan tidak adanya perubahan struktur fisik komponen karena tidak adanya pemberian energi mekanik yang dapat mengubah bentuk morfologi partikel (gambar 2)

Kemudian untuk mengkonfirmasi peningkatan disolusi selanjutnya dapat dilihat melalui adanya transformasi padatan dari kristal yang mengarah ke amorf yang terlihat dari penurunan intensitas pada masing-masing formula yang dilakukan melalui analisa difraksi sinar-X (gambar 4). Penurunan intensitas kristalinitas gliklazida dapat dilihat pada daerah 2θ ($10,46^\circ$; $17,99^\circ$; dan $20,59^\circ$) dimana difraktogram memperlihatkan tidak terbentuk puncak interfensi baru, terjadi penurunan intensitas gliklazida, dan terjadinya penurunan kristalinitas yang lebih mengarah mengikuti pola difraksi dari *sodium starch glycolate*. Pemberian energi mekanik melalui proses penggilingan dapat menyebabkan kerusakan struktur kristal sehingga sebagian kristal berubah menjadi amorf. Pada fase amorf, molekul-molekul senyawa obat tersusun dalam ikatan kisi-kisi partikel yang lemah dengan energi bebas permukaan yang besar sehingga kelarutan dan disolusinya menjadi lebih tinggi.

Pemeriksaan penunjang berikutnya adalah karakterisasi sifat termal menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Termogram (gambar 5) menunjukkan terjadi penurunan dan pergeseran puncak endotermik serta penurunan entalpi pada sistem dispersi padat. Hal ini menunjukkan besarnya energi yang dibutuhkan untuk meleburkan bahan aktif semakin kecil pada sistem dispersi padat dengan nilai entalpi paling kecil ditunjukkan oleh formula 1. Penyebabnya kemungkinan terkait dengan transformasi polimorfisme gliklazida melalui penurunan derajat kristalinitas yang mengarah ke amorf. Sisi kristalin memiliki energi kisi yang kuat sehingga panas peleburan yang dibutuhkan juga semakin besar bila

dibandingkan fase amorf. Pemeriksaan termal ini mengkonfirmasi analisis XRD dan peningkatan laju disolusi.

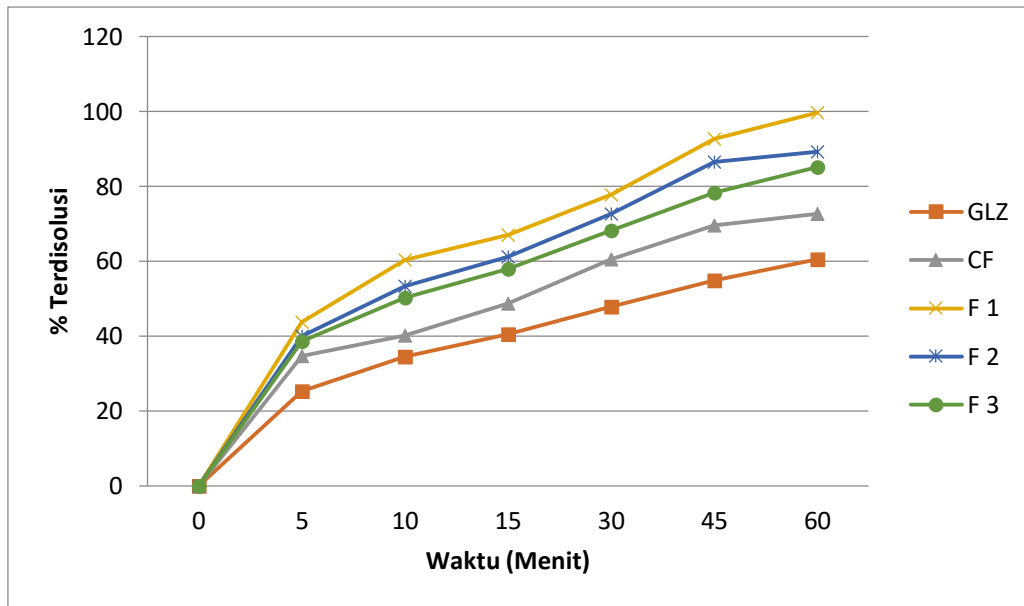
KESIMPULAN

Sistem dispersi padat gliklazida - *sodium strach glycolate* telah berhasil dibentuk menggunakan metoda penggilingan bersama. Sistem ini dapat meningkatkan laju disolusi bila dibandingkan terhadap bahan aktif dan campuran fisik. Karakterisasi fisikokimia yang dilakukan telah mengkonfirmasi peningkatan laju disolusi dengan profil disolusi tertinggi ditunjukkan oleh formula 1.

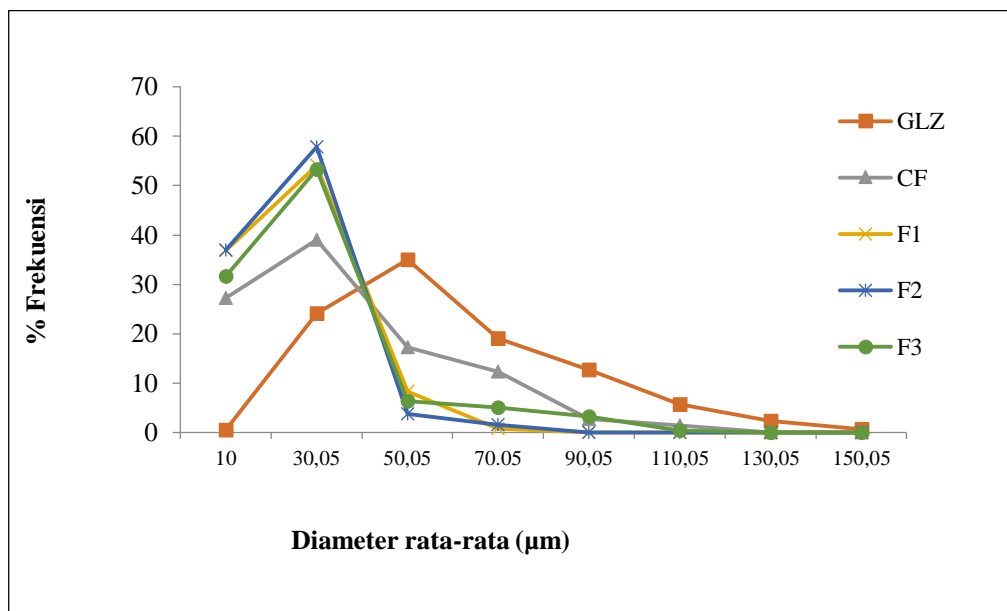
DAFTAR PUSTAKA

1. Campbell, D. B., Lavielle, R. & Nathan, C. The Mode of Action and Clinical Pharmacology of Gliclazide: a Review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1991;1(14):21-36.
2. Saharan, V. A. & Choudhury, P. K. Dissolution Rate Enhancement of Gliclazide by Ordered Mixing. *The Journal of Croatian Pharmaceutical Society*. 2011;61(3):323-334.
3. Chiou, L. W & Riegelman, S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1971;60(9):1281-1301.
4. Jadhav, Y. L., Parashar, B., Ostwal, P. P. & Jain, M. S. Solid Dispersion: Solubility Enhancement for Poorly Water Soluble Drug. *Research J. Pharm. and Tec*. 2012;5(2):190-197.
5. Vasconcelos, T., Sarmiento, B. & Paulo, C. Solid Dispersions as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs. *Drug Discovery Today*. 2007;12(23/24): 1068-75.
6. Rowe, R. C., Sheskey, J. P. & Owen, S. C. Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th ed). United State of America: Pharmaceutical Press. 2006.
7. Halim, A., Shilvi, A. & Erizal. Studi Sistem Dispersi Padat Gliklazid Menggunakan Polivinil Piroolidon K-30 (PVP K-30) dan Tween 80. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. 2011;16(2):95-103.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia*. (Edisi V). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

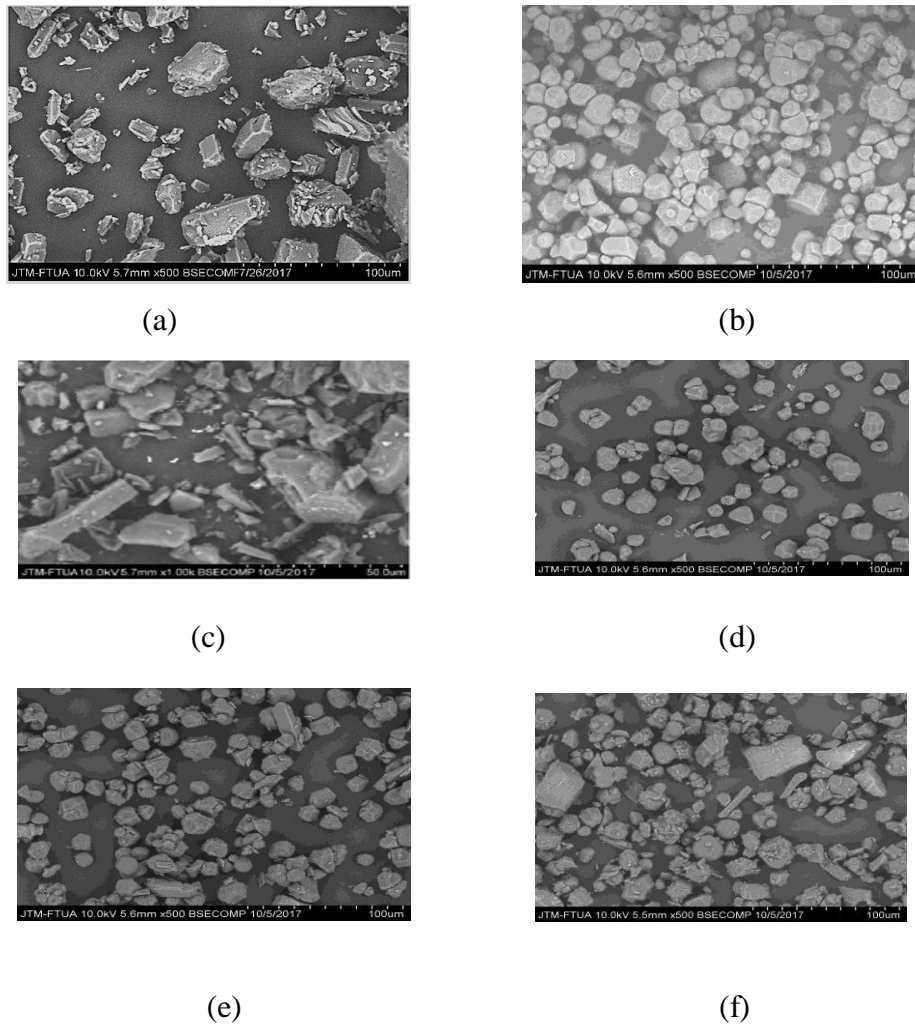
LAMPIRAN



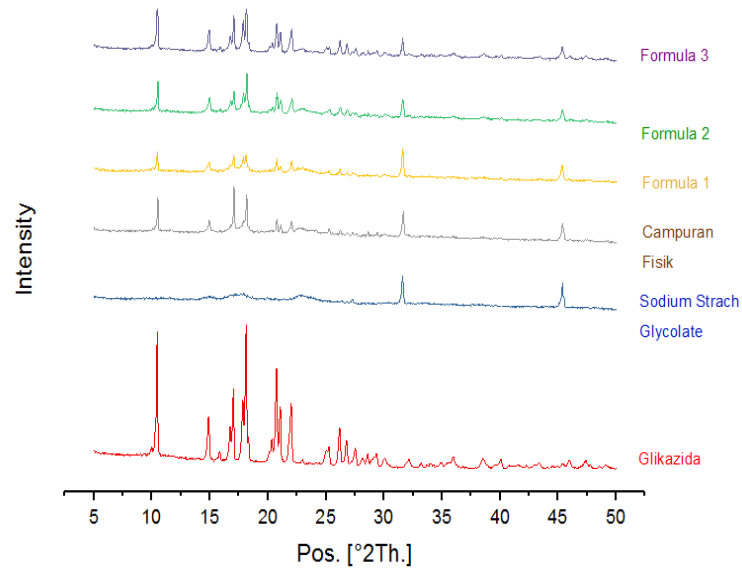
Gambar 1. Profil disolusi gliklazida, campuran fisik, dan sistem disepresi padat



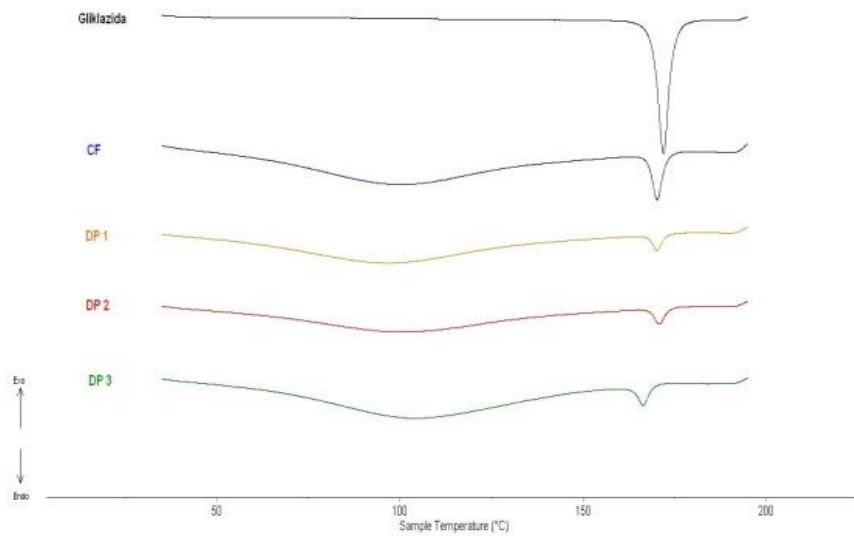
Gambar 2. Kurva % frekuensi distribusi ukuran partikel dari gliklazida, campuran fisik dan dispersi padat.



Gambar 3. (a) Gliklazida perbesaran 500x (b) *Sodium Starch Glycolate* perbesaran 500x (c) Campuran fisik perbesaran 1000x (d) Dispersi padat formula 1 perbesaran 500x (e) Dispersi padat formula 2 perbesaran 500x (f) Dispersi padat formula 3 perbesaran 500x



Gambar 4. Difraktogram XRD Gliklazida, SSG, Campuran Fisik, dan Dispersi Padat



Gambar 5. Termogram DSC Gliklazida, SSG dan Dispersi Padat

Perbandingan Viskositas Gelatin Dari Sapi , Ikan Kakap dan Ayam Broiler

Nursalam Hamzah*, Dinda Musdalifa, Uliyanti, Samhariratul Kauliyah, Afri Susnawati Rauf, Asrul Ismail, Isriany Ismail

Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Alauddin, Makassar
92111, INDONESIA

*Email korespondensi: nursalam.hamzah@uin-alauddin.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Babi merupakan sumber bahan gelatin paling banyak digunakan, baik dalam makanan maupun produk farmasi, sedangkan bagi umat Islam konsumsi/penggunaan babi dilarang. Tuntutan produk Halal saat ini membutuhkan sumber alternatif gelatin dari hewan lain.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menentukan dan membandingkan viskositas gelatin dari sapi (*Bos sondaicus*), ikan kakap (*Lutjanus bitaeniatus*) dan ayam broiler (*Gallus domesticus*).

Metode: Sampel yang digunakan adalah tulang rawan dan kulit sapi, tulang dan sisik ikan, serta kulit dan tulang kaki ayam. Setiap sampel diserbukkan dan disortasi hingga bersih, kemudian direndam dengan asam, jenis asam disesuaikan dengan jenis sampel, selama 24 jam. Setelah dicuci hingga pH netral, sampel kemudian direndam dalam air suling selama 4 jam pada suhu 60°C. Sampel kemudian disaring dan filtrat dikeringkan sehingga diperoleh gelatin kering. Karakterisasi gelatin ditentukan melalui viskositas, spektrum inframerah, kadar abu, dan pH larutan gelatin 1% b/v. Viskositas ditentukan dengan oswalt dengan sampel larutan gelatin 6,67% b/v pada suhu 25°C.

Hasil penelitian: Gelatin dapat diperoleh dari setiap sampel, walaupun dengan rendamen yang rendah, yaitu tulang rawan sapi 3,50%, kulit sapi 5,69%, tulang ikan kakap 3,31%, sisik ikan kakap 2,50%, tulang ayam 2,24% dan kulit ayam 2,64%. Rendamen dihitung dari sampel kering. Setiap sampel berwarna kuning kecoklatan. Analisis terhadap spektrum inframerah sampel menunjukkan kemiripan antara 90-98% dengan spektrum inframerah *database*. pH setiap larutan sampel juga memenuhi persyaratan untuk gelatin tipe asam. Viskositas dari setiap sampel masih lebih kecil daripada gelatin komersil, dengan nilai viskositas yaitu tulang rawan sapi 19,79 mp, kulit sapi 22,12 mp, tulang ikan kakap 23,32 mp, sisik ikan kakap 25,50 mp, tulang ayam 23,30 mp, kulit ayam 22,06 mp dan gelatin komersil 35,22 mp.

Kesimpulan: Rendamen terbesar diperoleh dari kulit sapi. Viskositas larutan gelatin terbaik diperoleh dari bahan sisik ikan kakap.

Kata Kunci: Gelatin, viskositas, ikan, sapi, ayam

PENDAHULUAN

Konsumsi bahan yang haram, seperti babi dan derivat babi, adalah haram bagi umat Islam. Beberapa negeri Muslim telah menetapkan peraturan yang ketat bagi produsen dan importir dengan memberikan label halal pada produk mereka melalui sertifikasi halal untuk

membedakan produknya dari produk tidak halal¹. Untuk Indonesia, sebagian besar pada produk makanan telah tersertifikasi, tetapi untuk produk farmasi masih sangat sedikit. Konsep halal harus meliputi seluruh proses mulai dari persiapan produk hingga dihasilkannya produk, seluruhnya memenuhi persyaratan Syariat².

Gelatin merupakan bahan yang sangat populer digunakan dalam berbagai produk makanan dan farmasi, dapat bersumber dari beberapa jenis hewan. Dalam pembuatan skala besar gelatin, bahan baku utama yang digunakan dalam pembuatan gelatin adalah kolagen yang dapat ditemukan pada sapi dan babi^{3,4}. Bentuk komersial gelatin berupa lembaran, butiran, atau serbuk terutama bersumber dari tulang sapi dan kulit, kulit babi, dan, baru-baru ini menggunakan tulang babi^{1,5}. Gelatin paling banyak digunakan dalam produk permen (*soft candy*) dan cangkang kapsul di seluruh dunia. Dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, produk makanan terkadang menggunakan komponen non-halal untuk mengurangi biaya produksi. Di pasaran, gelatin babi lebih murah dari pada gelatin sapi atau gelatin lainnya yang dihasilkan dari sumber halal⁶. Untuk itu, dibutuhkan sumber-sumber lain seperti ikan dan yang sangat baru yaitu unggas, untuk digunakan memenuhi kelompok konsumen agama tertentu^{7,8}. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan dan membandingkan viskositas gelatin dari sapi, ikan kakap dan ayam broiler, sebagai sumber alternatif gelatin.

METODE KERJA

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat peralatan ekstraksi, Freeze Dryer Machine Scientz-10N, Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) ThermoScientific, Viscometer Ostwald, pHmeter Mettler Toledo, Tanur, dan Oven.

Sampel yang digunakan dibagi ke dalam enam kelompok yaitu kulit dan tulang sapi (*Bos sondaicus*), kulit dan tulang kaki ayam (*Gallus domesticus*), sisik dan tulang ikan kakap (*Lutjanus bitaeniatus*). Satu kelompok standar menggunakan gelatin dari Brataco. Sedangkan bahan lainnya adalah air suling, asam asetat (Merck), asam klorida (Merck) dan natrium hidroksida (Merck).

Prosedur Kerja

Ekstraksi Gelatin dari Sampel

Setiap sampel dicuci dari kotoran, sisa daging, dan lemak. Untuk memudahkan proses pembersihan, dapat dilakukan dengan pemanasan pada air mendidih selama 30 menit. Selanjutnya sampel dihaluskan³.

Tahapan selanjutnya adalah hidrolisis dengan asam, dengan cara merendam sampel dalam larutan asam selama 24 jam. Proses ini menggunakan larutan asam asetat 5% untuk sampel sisik dan kulit ayam, dan asam klorida 5% untuk tulang ayam, tulang rawan sapi, kulit sapi dan tulang ikan. Sampel selanjutnya dicuci dengan menggunakan air mengalir sampai pHnya netral, jika perlu ditambahkan larutan natrium hidroksida^{7,8}.

Gelatin diekstraksi dari sampel pada pH netral menggunakan air suling. Perbandingan sampel dengan air suling adalah 1 : 1 (b/v). Ekstraksi dilakukan pada suhu 70°C selama 5 jam. Sampel kemudian disaring. Cairan pekat gelatin yang diperoleh dikeringkan dengan metode kering beku.

Uji Karakteristik Gelatin

Seluruh kelompok sampel di atas diuji karakteristik gelatinnya sebagai berikut.

Analisis Gugus Fungsi berdasarkan spektrum infra merah, diukur dengan FTIR.

Rendamen Ekstraksi. Rendamen ditentukan berdasarkan persentase berat kering gelatin terhadap berat sampel yang digunakan dalam ekstraksi.

Kadar Abu. Gelatin sebanyak 2 gram dipanaskan dalam tanur pada suhu 600°C selama 5 jam, sampai seluruh bahan berubah warna menjadi abu-abu. Kadar abu dihitung berdasarkan persentase berat sampel setelah pemanasan terhadap berat sampel sebelum pemanasan⁹.

pH. Larutan sampel 1% b/v diukur pH-nya pada suhu 25°C menggunakan pHmeter⁴.

Viskositas. Larutan sampel 6,67% b/v diukur viskositasnya pada suhu 25°C menggunakan alat viskometer Ostwald⁴.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kualitas gelatin sangat dipengaruhi proses ekstraksi. Jenis bahan penghidrolisis (asam, basa atau enzimatis), konsentrasi bahan penghidrolisis, suhu perendaman, dan durasi perendaman merupakan parameter yang perlu diperhatikan dalam proses ekstraksi. Seluruh parameter ekstraksi tersebut akan berpengaruh terhadap bobot molekul rata-rata dan distribusi bobot molekul, dimana selanjutnya akan berpengaruh pada kualitas gelatin, termasuk kekentalan³. Dalam penelitian ini dipilih hidrolisis menggunakan asam (tipe asam) sebab menghasilkan gelatin dengan distribusi bobot molekul lebih luas daripada gelatin tipe basa. Asam klorida yang lebih kuat digunakan untuk memudahkan hidrolisis pada bahan dengan tekstur yang lebih keras, dan asam asetat digunakan untuk sampel dengan tekstur yang lebih lunak. Warna yang berbeda dapat disebabkan oleh proses pengeringan yang berbeda. Warna gelatin dipengaruhi oleh proses pengeringannya secara kering beku dan warna bahan bakunya.

Rendemen merupakan parameter untuk menilai efektifitas proses pengolahan dari sisi jumlah yang diperoleh penting dalam pembuatan gelatin. Nilai rendamen sangat dipengaruhi oleh jenis bahan baku selain proses ekstraksi. Kulit sapi menunjukkan nilai rendamen yang tinggi, dibandingkan dengan bahan lainnya. Hal ini disebabkan karena kulit memiliki kandungan kolagen yang lebih tinggi dibandingkan dengan bagian tulang. Walaupun demikian, nilai rendamen ini lebih rendah bila dibandingkan dengan rendamen dari penelitian lainnya yang berkisar 10%.

Nilai kadar abu menunjukkan besarnya jumlah mineral yang terkandung dalam gelatin hasil ekstraksi. Senyawa anorganik umum terdapat pada gelatin, khususnya jika sampel berasal dari tulang, sehingga abu kaya akan kalsium, walaupun beberapa logam tidak boleh berada dalam sampel pangan dan obat dengan kadar tertentu. Dari penelitian ini, gelatin dari tulang menunjukkan nilai kadar abu yang besar, walaupun masih memenuhi persyaratan, yaitu lebih kecil dari 2%⁴.

Derajat keasaman merupakan salah satu parameter penting dalam standar mutu gelatin. Sifat-sifat gelatin, seperti viskositas, serta penerapan gelatin dalam produk sangat dipengaruhi oleh nilai pH. Persyaratan pH secara umum dalam GMIA memiliki rentang yang lebar, yaitu untuk gelatin tipe asam antara 3,8-6,0⁴. Seluruh sampel memenuhi syarat pH untuk gelatin tipe asam.

Viskositas seluruh gelatin sampel memenuhi syarat yang ditetapkan oleh GMIA yaitu 15-75 mp⁴.

Tabel 1. Hasil karakterisasi gelatin dari sampel.

Kelompok	Parameter Uji				
	Rendamen % b/b	Kadar abu % b/b	pH	Viskositas mp	Pemerian
Gelatin sisik ikan	2,50	1,53	5,55	25,50	Serbuk putih, bau ikan
Gelatin tulang ikan	3,31	0,49	4,54	23,32	Serbuk putih, bau ikan
Gelatin kulit sapi	5,69	0,92	5,03	22,12	Serbuk putih
Gelatin tulang rawan sapi	3,50	1,66	4,91	19,79	Serbuk putih
Gelatin kulit ayam	2,64	0,60	5,03	22,06	Serbuk putih
Gelatin tulang ayam	2,24	1,50	4,74	23,30	Serbuk hitam kecoklatan
Gelatin komersil	-	1,84	4,9	35,22	Serbuk kekuningan, jernih

Tabel 1 menunjukkan bahwa gelatin dari sisik ikan memiliki viskositas tertinggi, walaupun masih rendah bila dibandingkan dengan gelatin komersil. Perbedaan nilai viskositas dapat disebabkan karena perbedaan jumlah hidrosiprolin dan prolin dalam struktur gelatin, jumlah struktur alfa dan beta kolagen serta bobot molekul rata-rata¹⁰.

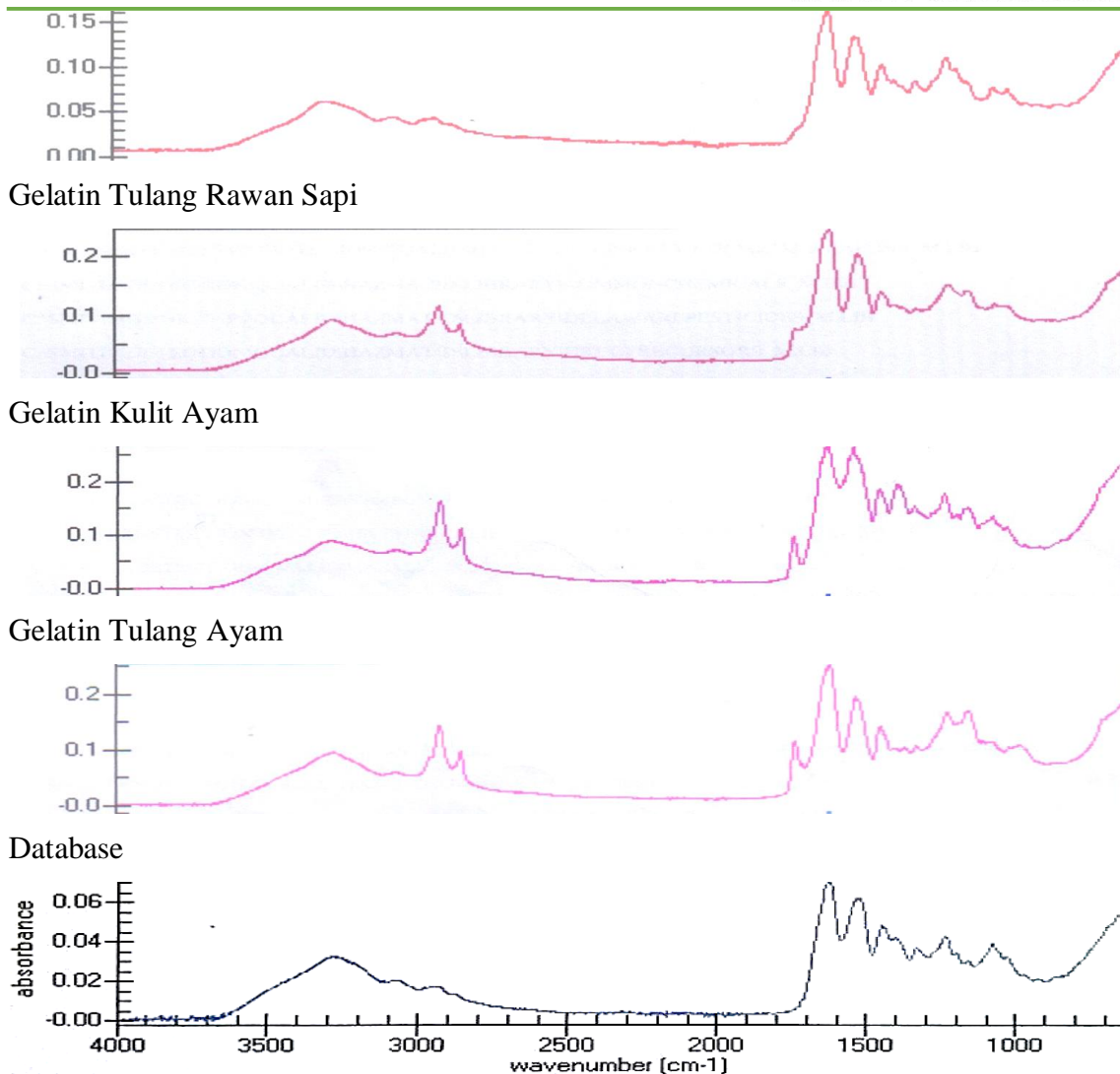
Gelatin Sisik Ikan



Gelatin Tulang Ikan



Gelatin Kulit Sapi



Gambar 1. Spektrum infra merah gelatin

Gelatin seperti halnya protein memiliki struktur yang terhubung dengan gugus amida (-CO-NH-). Spektrum infra merah khas gelatin yaitu : amida A, ~3310; amida B, ~3070; amida I, 1655; and amida II ~1540 ¹¹. Terdapat kemiripan spektrum sampel dengan *database*, walaupun memiliki intensitas yang berbeda. Sampel diperoleh kemiripan dengan gelatin sebesar 90-98%.

KESIMPULAN

Kulit Sapi paling efisien sebagai bahan baku ekstraksi gelatin yang ditunjukkan dengan rendamen yang paling tinggi. Viskositas larutan gelatin terbaik diperoleh dari bahan sisik ikan kakap.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sandra H, La Ode S, Widya F. Differentiation of bovine and porcine gelatin based on spectroscopic and electrophoretic analysis. *J. Food Pharm. Sci.* 2013;1(3): 68-73.
2. Norazlina AA, Irini I, Nurazlina AR. The Need for Legal Intervention within the Halal Pharmaceutical Industry. *Procedia - Social and Behavioral Sciences.* 2014;121: 124-132.
3. Reinhard S, Herbert G. *Gelatine Handbook.* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2007
4. GMIA. *Gelatin Handbook.* Gelatin Manufacturers Institute of America. 2012
5. Irwandi J, Faridayanti S., Mohamed E.S.M, Che M.Y. Extraction and characterization of gelatin from different marine fish species in Malaysia. *IFRJ.* 2009;16: 381-389.
6. Amalia W, Triwahyudi, Kuwat T, Abdul R. Differentiation between porcine and bovine gelatin in capsule shells based on amino acid profiles and principal component analysis. *Indonesian J. Pharm.* 2012;23(2):104-109.
7. Joaquín G.E, Montero P., Fernando F.M, Gomez G. Physico-chemical and film-forming properties of bovine-hide and tuna-skin gelatin: A comparative study. *J. Food Eng.* 2009;90(4):480-486.
8. Karim A.A., and Rajeev B. Fish gelatin: properties, challenges, and prospects as an alternative to mammalian gelatins. *J. Food Hyd.* 2009;23(3): 563-576.
9. AOAC. *Official Methods Of Analysis Of Association Official Agricultur Chemist.* Washington. 1995
10. Gómez G, J Turnay, M.D. Fernández D, N. Ulmo, M. Alizarbe, and P Montero. 2002. Structural and physical properties of gelatin extracted from different marine species: a comparative study. *J. Food Hyd.* 2002;16(1): 25-34.
11. Birshstein, V. Ya., and V. M. Tul'chinskii. A study of gelatin by IR spectroscopy. *Chem. Nat. Comp.* 1982;18(6): 697-700.

**Formulasi Sediaan Sampo Gel Minyak Serai Wangi (*Citronella oil*)
Dengan Basis Hidroksi Propil Metil Selulosa Sebagai Antifungi
*Pityrosporum ovale***

Nuryanti^{1*}, Warsinah,¹ dan Setiati Murti.¹

¹Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Jenderal Soedirman

Corresponding author: Nuryanti*, nu_unsoed@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Minyak serai wangi memiliki kandungan citronella sebagai antifungi yang dapat dijadikan sampo untuk pengobatan ketombe yang disebabkan oleh *Pityrosporum ovale*. HPMC sebagai *thickening agent* dan *foam stabilizer* mempengaruhi sifat fisik sehingga perlu dilakukan variasi konsentrasi untuk menentukan viskositas sampo gel yang baik

Tujuan: Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi hidroksi propil metil selulosa terhadap sifat fisik dan stabilitas sampo gel minyak serai wangi serta aktivitasnya terhadap *P. ovale*.

Metode: Sampo gel minyak serai wangi dibuat dengan variasi konsentrasi HPMC 0,75%, 1,00%, 1,25%, dan 1,50%. Hasil uji sifat fisik organoleptis, homogenitas, dan pH dianalisis secara deskriptif, hasil uji kemampuan dan stabilitas busa, viskositas, dan persentase zat padat dianalisis menggunakan ANOVA satu arah dan regresi linier. Uji stabilitas dilakukan selama 6 siklus uji *Freeze-Thaw*. Uji antifungi terhadap *P. ovale* menggunakan metode difusi sumuran

Hasil dan Pembahasan: Formula sampo gel memiliki organoleptis (bentuk, bau, dan warna) yang sama dan homogen, pH 7,9-8,8, kemampuan dan stabilitas busa 37-81 ml, viskositas 667-2777 cp, persentase zat padat 9,17-15,00%, dan stabil selama penyimpanan. Aktivitas antifungi semua formula sediaan sampo terhadap *P. ovale* dengan zona hambat rata-rata kategori sangat kuat yaitu 39,8 – 42,6 mm dan persentase daya hambat sebesar 87,43 - 88,26%..

Kesimpulan: Peningkatan konsentrasi HPMC tidak mempengaruhi organoleptis, homogenitas, pH, kemampuan dan stabilitas busa, persentase zat padat, serta stabilitas fisik namun akan meningkatkan viskositas pada sediaan. Formula sampo memiliki aktivitas antifungi terhadap *P. ovale*

Kata Kunci: Minyak Serai Wangi, Sampo, HPMC, *Pityrosporum ovale*

PENDAHULUAN

Ketombe merupakan kelainan pada kulit kepala di mana terjadi pelepasan (deskuamasi) sel-sel epidermis kulit kepala secara berlebihan¹. Mikroorganisme yang diduga sebagai penyebab utama ketombe adalah *Pityrosporum ovale* (*P. ovale*) atau *Malassezia furfur*. Fungi ini merupakan flora normal di kulit kepala, namun fungi ini dapat tumbuh dengan subur pada kondisi rambut dengan kelenjar minyak berlebih².

Salah satu tanaman yang memiliki efek antifungi adalah serai wangi (*Cymbopogon nardus* L.). Komponen terbesar dalam *C. nardus* L. yaitu Citronellal (42,0%) dan Geraniol (20,8%). Citronellal inilah yang berperan dalam aktivitas antifungi atau sebagai fungisida³. Senyawa Citronellal termasuk kelompok terpenoid yang tergolong monoterpen yang mampu menekan pertumbuhan fungi patogen. Senyawa ini dapat menghambat proses metabolisme fungi sehingga akan mengganggu pertumbuhan fungi⁴.

Pengobatan *P. ovale* sebagai fungi penyebab ketombe dapat dilakukan dengan menggunakan sampo gel. *Gelling agent* atau *thickening agent* merupakan faktor kritis yang dapat mempengaruhi karakteristik gel yang dihasilkan. Salah satu *thickening agent* yang sering digunakan dalam formulasi sediaan topikal yaitu hidroksi propil metil selulosa (HPMC)⁵.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Minyak serai wangi, hidroksi propil metil selulosa, propilen glikol, propil paraben, mentol, cocamide DEA, natrium lauril sulfat, *P. ovale*.

Metode

Pembuatan Sediaan Sampo Gel Minyak Serai Wangi

Sediaan sampo gel dibuat berdasarkan formula pada Tabel 1. Basis gel HPMC dibuat massa gel menggunakan akuades.

Tabel 1. Formula sediaan sampo gel minyak serai wangi

Bahan	Formula sampo gel minyak serai wangi dengan			
	FI (% b/v)	FII (% b/v)	FIII (% b/v)	FIV (% b/v)
Minyak serai wangi	1,2	1,2	1,2	1,2
Natrium lauril sulfat	14	14	14	14
Cocamide DEA	2	2	2	2
HPMC	0,75	1,0	1,25	1,5
Propilen glikol	10	10	10	10
Propil paraben	0,2	0,2	0,2	0,2
Mentol	0,25	0,25	0,25	0,25
Akuades	ad 100 mL	ad 100 mL	ad 100 mL	ad 100 mL

Propil paraben dan mentol dilarutkan dalam cocamide DEA. Tambahkan natrium lauril sulfat lalu masukkan dalam massa semi solid HPMC. Tambahkan minyak serai wangi aduk homogen dan simpan dalam pot plastik.

Uji Sifat Fisik dan Stabilitas Sediaan Sampo Gel

Uji sifat fisik sediaan sampo gel dilakukan pada hari ke-1, 3, 5, 7, 14, 21, dan 28. Uji yang dilakukan yaitu pengamatan organoleptis, homogeitas, kemampuan dan stabilitas busa, pengukuran pH, viskositas, persentase zat padat serta uji stabilitas *freeze-thaw* sebanyak 6 siklus.

Uji Aktivitas Sampo Gel terhadap P. ovale

Uji dilakukan dengan metode difusi sumuran.

HASIL

Hasil uji sifat fisik dan stabilitas sediaan sampo gel minyak serai wangi dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji sifat fisik dan stabilitas sediaan sampo gel minyak serai wangi

Uji	Formula			
	FI	FII	FIII	FIV
Bentuk	Massa gel	Massa gel	Massa gel	Massa gel
Bau	Aroma citronella kuat	Aroma citronella kuat	Aroma citronella kuat	Aroma citronella kuat
Warna	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
pH	8,4 – 8,7	8,3 – 8,8	8,3 – 8,7	7,9 – 8,6
Kemampuan dan stabilitas busa (ml)	40 – 79	37 – 81	63 – 71	62 – 80
Viskositas (cps)	667 – 723	1337 – 1547	2460 – 2777	2137 – 2733
Persentase zat padat (%)	12,50-15,00	10,83-14,17	11,67-13,33	9,17-14,17
Stabilitas	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil
Slope Viskositas	0,0052	0,00003	0,468	0,5288

Hasil pengamatan organoleptis menunjukkan semua formula sediaan sampo gel minyak serai wangi berbentuk massa gel, berbau minyak serai wangi, jernih tidak berwarna. Hasil evaluasi homogenitas dan pH menunjukkan bahwa semua formula homogen dan pH 7,9 – 8,8. Hasil pengukuran kemampuan dan stabilitas busa menunjukkan semua formula menghasilkan volume busa di atas 10 ml. Hasil pengukuran viskositas menunjukkan viskositas formula antara 667 – 2777 cps. Hasil pengukuran persentase zat padat menunjukkan semua formula menghasilkan persentase zat padat dibawah 20%.

Hasil uji stabilitas *Freeze-Thaw* selama 6 siklus menunjukkan bahwa semua formula sediaan sampo gel minyak serai wangi tidak mengalami pemisahan fase, tidak terbentuk endapan dan gumpalan, serta tidak mengalami perubahan warna dan bau.

Hasil uji aktifitas sampo gel minyak serai wangi terhadap *P. ovale* dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji aktivitas sediaan sampo sampo gel minyak serai wangi terhadap *P. ovale*

Kelompok Uji	Diameter Zona Hambat rata-rata (mm)	% Daya Hambat
FI	40,6	87,68
FII	41,7	88,00
FIII	39,8	87,43
FIV	42, 6	88,26
Kontrol -	37,7	86,72
Kontrol +	44,5	88,76

Hasil uji menunjukkan bahwa semua formula sediaan sampo gel minyak serai wangi memiliki aktivitas terhadap *P. ovale* dengan persentase daya hambat sebesar 87,43 - 88,26%.

PEMBAHASAN

Evaluasi organoleptis bentuk sediaan sampo gel minyak serai wangi menunjukkan kekentalan masing-masing formula berbeda. Semakin tinggi konsentrasi *gelling agent* (HPMC) yang digunakan dalam sediaan gel, maka semakin kental bentuk sediaan yang dihasilkan. Namun hasil evaluasi menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi HPMC tidak berpengaruh terhadap bau dan warna sediaan sampo yang dihasilkan. Hal ini sesuai dengan literatur bahwa HPMC tidak memiliki bau dan warna sehingga tidak mempengaruhi bau dan warna sediaan sampo⁶.

Evaluasi homogenitas menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi HPMC tidak berpengaruh terhadap homogenitas sediaan sampo sampo gel minyak serai wangi. Semua Formula memenuhi persyaratan homogenitas sampo karena tidak terasa adanya zat padat atau butir-butir kasar pada kaca arloji saat semua formula diujikan⁷.

Minyak serai wangi memiliki pH asam yaitu 4,2 namun setelah dibuat dalam sediaan sampo pH sediaan meningkat menjadi netral atau sedikit basa⁷. Peningkatan pH ini terjadi karena adanya komponen lain dalam sampo yang bersifat basa antara lain HPMC (5,5 – 8,0), natrium lauril sulfat (7,0 – 9,5), propil paraben (9,5 – 10,5), cocamide DEA (9,5 – 10,5)⁶.

Evaluasi kemampuan dan stabilitas busa menunjukkan semua formula sampo memiliki kemampuan busa yang baik karena menghasilkan volume busa di atas 10 ml⁸. Hasil uji *Oneway* ANOVA menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dengan nilai *sig*.

0,1239 ($\text{sig} > 0,05$) antara peningkatan konsentrasi HPMC dengan kemampuan dan stabilitas busa.

Evaluasi viskositas menunjukkan peningkatan konsentrasi HPMC akan meningkatkan viskositas formula sampo. Namun semua formula memenuhi persyaratan viskositas sampo yang baik yaitu 400 – 4.000 cps (Mahataranti *et al.*, 2012). Hasil uji *Oneway* ANOVA menunjukkan ada perbedaan yang signifikan dengan nilai *sig.* 0,000 ($\text{sig.} < 0,05$) antara peningkatan konsentrasi HPMC dengan viskositas sediaan sampo gel minyak serai wangi. Hal ini sesuai dengan literatur bahwa semakin besar konsentrasi HPMC semakin meningkat viskositas sediaan⁹.

Evaluasi pengukuran persentase zat padat menunjukkan bahwa semua formula sampo mudah dibilas karena menghasilkan persentase zat padat dibawah 20%. Hal ini sesuai literatur semakin besar persentase zat padat maka semakin sulit sampo dibilas dan bekerja pada rambut¹⁰. Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dengan nilai *sig.* 0,123 ($\text{sig.} > 0,05$) antara peningkatan konsentrasi HPMC dengan persentase zat padat sediaan sampo gel minyak serai wangi.

Semua formula selama 6 siklus uji *Freeze-Thaw* menunjukkan tidak terjadi pemisahan fase, tidak terbentuk endapan dan gumpalan, serta tidak mengalami perubahan warna dan bau. Hal ini menunjukkan bahwa semua formula sediaan sampo gel minyak serai wangi stabil selama penyimpanan⁹.

Evaluasi aktivitas antifungi sediaan sampo minyak serai wangi menunjukkan bahwa semua formula memiliki aktivitas terhadap *P. ovale* dengan diameter zona kategori sangat kuat. Hal ini dapat disebabkan karena minyak serai wangi memiliki kandungan terpenoid citronella yang dapat menghambat proses metabolisme fungi sehingga akan mengganggu pertumbuhan fungi⁴. Hasil uji *Oneway* ANOVA menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dengan nilai *sig.* 0,82 ($\text{sig.} > 0,05$) antara peningkatan konsentrasi HPMC terhadap diameter zona hambat sediaan sampo gel minyak serai wangi. Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dengan nilai *sig.* 0,223 ($\text{sig.} > 0,05$) antara sampo uji dengan kontrol positif maupun negatif. Persentase daya hambat sampo gel minyak serai wangi dalam menghambat pertumbuhan *P. ovale* lebih besar dari kontrol negatif tetapi tidak lebih besar dari kontrol positif.

KESIMPULAN

Variasi konsentrasi hidroksi propil metil selulosa meningkatkan viskositas sediaan sampo gel minyak serai wangi namun tidak berpengaruh terhadap organoleptis, homogenitas, pH, kemampuan dan stabilitas busa, persentase zat padat, serta stabilitas fisik sediaan sampo gel minyak serai wangi. Semua formula sediaan sampo gel minyak serai wangi memiliki aktivitas terhadap *P. ovale*

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) UNSOED yang telah membiayai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tranggono RI, Latifah, F. Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama. 2007. p. 33-38.
2. Siregar RS. Penyakit Jamur Kulit Edisi 2. Jakarta: EGC. 2004. p. 24-29.
3. Billerbeck VG, Roques CG, Bessière JM, Fonvieille JL, Dargent R. Effects *Cymbopogon nardus* (L.) W. Watson essential oil on the growth and morphogenesis of *Aspergillus niger*. Can. J. Microbiol. 2001. 47:9-17.
4. Knobloch K, Pauli A, Iberl B, Weigand H, Weis N. Antibacterial and Antifungal Properties of Essential Oil Components. Journal of Essential Oil Research. 1989. 1(3):119-128.
5. Panda. H. Herbal Cosmetic Handbook 3rd ed. India: Asia Pasific Business Press. 2015. p. 43-44.
6. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition. London: Pharmaceutical Press. 2006. p 336, 629, 687.
7. Badi KA, Khan SA. Formulation, Evaluation, and Comparison of The Herbal Shampoo with The Commercial Shampoos. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences. 2014. 3(4): 301-305.
8. Saraf S, Hargude SM, Kaur CD, Saraf S. Formulation and Evaluation of Herbal Shampoo Containing Extract of *Allium sativum*. Research J. Topical and Cosmetic Sci. 2011. 2(1):18-20.
9. Faizatun, Kartiningsih, Liliyana. Formulasi Sediaan Sampo Ekstrak Bunga Chamomile dengan Hidroksi Propil Metil Selulosa sebagai Pengental. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia. 2008. 6(1):15-22.
10. Kumar A, Mali RR. Evaluation Of Prepared Shampoo Formulations And To Compare Formulated Shampoo With Marketed Shampoos. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2010. 3(1): 120-126.

Hard Candy Lozenges Kombinasi Ekstrak Sirih (*Piper Betle L.*), Pinang (*Areca Catechu L.*) dan Kencur (*Kaempferia Galanga L.*)

Hayati Rima^{*}, Sari Amelia, Rasidah Rasidah

Jurusan Farmasi, Politeknik Kesehatan (Poltekkes) Kemenkes RI Aceh

Jl. Soekarno-Hatta Kampus Terpadu Poltekkes Aceh, Aceh Besar 23352

*Corresponding author : Rima Hayati, rima.fa@poltekkesaceh.ac.id

ABSTRAK

Tradisi makan sirih (*ranub*) dalam masyarakat Aceh selain sebagai simbol sosial dan kultural juga memiliki banyak manfaat bagi kesehatan gigi dan mulut. Ramuan *ranub* terdiri dari daun sirih, biji pinang, dan rimpang kencur, dimana manfaat dari ketiga tanaman ini sudah banyak dibuktikan oleh penelitian – penelitian sebelumnya. Namun tradisi makan *ranub* masih terbatas pada upacara adat serta kebiasaan masyarakat yang telah lanjut usia. Dalam penelitian ini *ranub* dikembangkan menjadi sediaan farmasi yang mudah diterima dan dikonsumsi oleh masyarakat umum dalam bentuk sediaan *hard candy lozenges*. Daun sirih, biji pinang dan rimpang kencur diekstraksi dengan metoda maserasi. Ekstrak kental kemudian diformulasi menjadi sediaan *hard candy lozenges* menggunakan metoda *molding mixture*. Sebagai bahan pemanis digunakan variasi kombinasi sukrosa : dekstrosa dengan rasio 3:1 (F1), 1:1 (F2) dan 1:3 (F3). Evaluasi sediaan menunjukkan semua sediaan memenuhi kriteria *hard candy lozenges* berdasarkan parameter bobot sediaan dan waktu larut. Namun berdasarkan uji hedonik, responden memberikan tingkat kesukaan paling besar terhadap F3 berdasarkan parameter tekstur permukaan dan rasa sediaan. Hal ini kemungkinan karena kemampuan dekstrosa selain berfungsi sebagai bahan pemanis juga sebagai *flavor enhancer* sehingga dapat menutupi rasa ekstrak yang kurang enak.

Kata Kunci: *Piper betle L., Areca catechu L., Kaempferia galanga L., hard candy lozenges*

PENDAHULUAN

Sirih dalam bahasa Aceh disebut dengan *ranub*. Dalam masyarakat Aceh sirih bukan sekedar tanaman obat namun telah menjadi bagian dari budaya masyarakat dimana *ranub* adalah bagian dari simbol pemuliaan tamu, simbol perdamaian dan kehangatan sosial serta sebagai media komunikasi.⁽¹⁾ *Ranub* yang berbentuk kerucut berisi campuran biji pinang yang ditumbuk kasar dengan gula dan kencur sehingga memiliki rasa yang manis.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan manfaat daun sirih, biji pinang dan kencur. Uji antibakteri ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* Linn.) terhadap *Enterococcus faecalis* diperoleh hasil Konsentrasi Hambat Minimal (KHM) ekstrak daun sirih adalah pada konsentrasi 20%.⁽²⁾ Penelitian lain yang telah dilakukan diketahui bahwa pemberian ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu L.*) berpengaruh dalam menghambat pelepasan ion fosfor dalam proses demineralisasi gigi yang distimulasi *Streptococcus mutans*.⁽³⁾ Rimpang kencur memiliki kandungan beberapa jenis minyak atsiri, yaitu 2,4,6 trimetil oktan, etilsinamat, limonen dioksida, asam etil ester 3-(4-metoksifenil)-2-propenoat dan etil p-metoksisinamat yang memiliki aktivitas antiinflamasi.⁽⁴⁾

Berdasarkan berbagai hasil penelitian tentang manfaat daun sirih, pinang dan kencur dalam menunjang kesehatan gigi dan mulut maka peneliti tertarik untuk mengembangkannya menjadi sediaan farmasi agar mudah diterima dan dikonsumsi oleh masyarakat umum yaitu *hard candy lozenges*.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan – bahan yang digunakan adalah daun sirih (*Piper betle* L.), biji pinang muda (*Areca catechu* L.), rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.), etanol 70% dan n-heksana. Bahan – bahan basis *hard candy lozenges* yaitu sukrosa, dekstrosa, menthol dan aquadest.

Metode

Pembuatan Ekstrak

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi. Untuk daun sirih dan biji pinang digunakan pelarut etanol 70%. Sedangkan ekstraksi rimpang kencur menggunakan pelarut n-heksana.

Formulasi hard candy lozenges kombinasi ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.), pinang (*Areca catechu* L.) dan kencur (*Kaempferia galanga* L.)

Pembuatan *hard candy lozenges* dilakukan dengan metode *molding mixture*. Sediaan dibuat menjadi 3 formula yang berbeda berdasarkan variasi konsentrasi sukrosa dan dekstrosa (Tabel 1).

Tabel 1. Formula *hard candy lozenges* kombinasi ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.), pinang (*Areca catechu* L.) dan kencur (*Kaempferia galanga* L.) dengan variasi konsentrasi sukrosa dan dekstrosa

Bahan	Jumlah (g)		
	F1	F2	F3
Ekstrak sirih	0,04	0,04	0,04
Ekstrak pinang	0,01	0,01	0,01
Ekstrak kencur	0,008	0,008	0,008
Sukrosa	2,2	1,47	0,74
Dekstrosa	0,74	1,47	2,2
Menthol	0,002	0,002	0,002
Aquadest	1	1	1

Keterangan :

F1 = Sukrosa : Dekstrosa (3:1)

F2 = Sukrosa : Dekstrosa (1:1)

F3 = Sukrosa : Dekstrosa (1:3)

Prosedur pembuatan *hard candy lozenges* adalah sebagai berikut ⁽⁵⁾ :

Ditimbang semua bahan yang diperlukan.

Dipanaskan aquadest sampai suhu 100°C.

Ditambahkan sukrosa kedalam air mendidih sambil terus diaduk. Kemudian ditambahkan dekstrosa. Larutan dipanaskan hingga mencapai suhu 160°C, kemudian didinginkan sampai suhu turun menjadi 90°C.

Dimasukkan ekstrak kental sirih sambil diaduk hingga homogen.

Ditambahkan ekstrak kental pinang sambil diaduk hingga homogen

Ditambahkan ekstrak kencur dan menthol sambil diaduk hingga homogen

Larutan dituang kedalam cetakan saat mencapai suhu 85°C.

Didinginkan pada suhu kamar sehingga massa menjadi padat dan keras.

Evaluasi sediaan *hard candy lozenges*

Sifat organoleptis

Pengamatan dilakukan terhadap warna, bau, rasa dan tekstur.

Sifat fisik

Bobot

Ditimbang bobot *hard candy lozenges* satu persatu dari tiap formula dan dihitung rata – rata.

Ukuran

Diukur dimensi tablet dari tiap formula dan dihitung rata – rata.

Waktu larut tablet

Alat yang digunakan terdiri dari rak keranjang yang berisi 6 pipa gelas yang ujungnya terbuka, ditaruh secara vertikal diatas kawat *stainless steel*. Tablet dimasukkan kedalam keranjang yang berisi air sebagai media dengan suhu 37°C. Alat dinyalakan, keranjang akan bergerak turun naik dengan frekuensi 29-32 kali per menit. *Hard candy lozenges* akan melarut perlahan selama 5-10 menit.

Uji kesukaan (*hedonist test*)

Sebanyak 20 orang panelis laki – laki dan perempuan diminta untuk melihat penampilan fisik, mencium aroma dan menghisap tablet. Kemudian dilakukan penilaian untuk mengetahui tingkat kesukaan terhadap rasa serta kesukaan dari masing – masing formula.

Analisis data

Data disajikan dalam bentuk rata-rata \pm simpangan baku. Pengambilan data dilakukan secara triplo ($n = 3$).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Simplisia tanaman sirih, pinang dan kencur yang diperoleh dari daerah Banda Aceh dilakukan identifikasi tanaman terlebih dahulu untuk memastikan spesiesnya. Ekstrak sirih yang diperoleh berwarna hijau kehitaman, kental, memiliki rasa yang pedas dan agak pahit serta bau khas sirih. Sedangkan ekstrak pinang berwarna coklat agak kemerahan, kental dan rasa kelat. Ekstraksi kencur menghasilkan kristal berwarna kuning yang menunjukkan kandungan utama dari tanaman kencur yaitu senyawa etil p-metoksisinamat. Berdasarkan perhitungan rendemen simplisia (Tabel 2) diperoleh rendemen simplisia sirih sebesar 18,5% sedangkan rendemen simplisia pinang sebesar 32,7%.

Tabel 2. Hasil rendemen simplisia dan rendemen ekstrak sirih (*Piper betle* L.) dan pinang (*Areca catechu* L.)

Simplisia	Berat basah (g)	Berat kering (g)	Berat ekstrak kental (g)	Rendemen simplisia (%)	Rendemen ekstrak (%)
Sirih	1500	278	24	18,5	8,6
Pinang	1400	458	82	32,7	17,9

Hasil perhitungan rendemen ekstrak diperoleh rendemen sirih sebanyak 8,6% sementara rendemen ekstrak pinang sebesar 17,9%. Angka ini sudah memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh Farmakope Herbal Indonesia dimana syarat rendemen ekstrak sirih tidak kurang dari 5% sedangkan rendemen ekstrak pinang tidak kurang dari 16,50%.⁽⁶⁾ Skrining fitokimia terhadap ekstrak sirih dan pinang menunjukkan bahwa ekstrak sirih mengandung metabolit sekunder berupa : alkaloid, saponin, tanin, flavonoid, polifenol dan steroid. Sedangkan hasil skrining fitokimia terhadap ekstrak pinang menunjukkan bahwa terdapat kandungan tanin, saponin, flavonoid, polifenol, kuinon dan triterpenoid.

Hasil evaluasi terhadap sediaan *hard candy lozenges* adalah sebagai berikut :

Uji Organoleptis

Evaluasi terhadap sediaan secara organoleptis dapat dilihat pada Tabel 3. Sediaan F1, F2 dan F3 memiliki warna yang sama yaitu coklat kehitaman. Warna sediaan ini adalah akibat dari pengaruh warna ekstrak sirih dan pinang. Sediaan memiliki aroma sirih dan kencur yang khas. Berdasarkan uji organoleptis terhadap rasa sediaan F1, F2 dan F3 memiliki rasa manis. Namun rasa khas sirih, pinang dan kencur pada F1 (sukrosa : dekstrosa = 3:1) agak kuat sehingga meninggalkan rasa kelat dan sedikit pedas pada lidah. Sedangkan F2 (sukrosa : dekstrosa = 1:1) rasa kelat dan pedas tidak terlalu terasa. Sementara sediaan F3 (sukrosa : dekstrosa = 1:3) rasa manis tanpa meninggalkan pedas dan kelat di lidah. Hal ini disebabkan

karena dekstrosa selain berfungsi sebagai bahan pemanis juga berfungsi sebagai *flavor enhancer* sehingga dapat menutupi rasa kelat dan pedas dari ekstrak.⁽⁷⁾ Sedangkan uji organoleptis terhadap tekstur permukaan sediaan menunjukkan bahwa sediaan F1 agak lengket. Hal ini mungkin disebabkan oleh kandungan sukrosa yang lebih tinggi dimana sukrosa memiliki sifat sedikit higroskopis sehingga dapat mengabsorpsi uap air dari lingkungan yang mengakibatkan permukaan sediaan sedikit lembab sehingga terasa agak lengket. Sementara pada F2 dan F3 dengan konsentrasi sukrosa yang lebih rendah daripada F1 tekstur permukaannya lebih kering.

Tabel 3. Hasil uji organoleptis

Parameter	F1	F2	F3
Warna	Coklat kehitaman	Coklat kehitaman	Coklat kehitaman
Bau	Khas sirih dan kencur	Khas sirih dan kencur	Khas sirih dan kencur
Rasa	Manis dengan rasa sirih, pinang dan kencur yang khas. Sedikit ada rasa kelat dan pedas.	Manis dengan rasa sirih, pinang dan kencur yang khas. Rasa kelat dan pedas tidak terlalu terasa di lidah.	Manis dengan rasa sirih, pinang dan kencur yang khas. Rasa lebih enak. Tidak kelat/pedas.
Tekstur	Permukaan licin, agak lengket	Permukaan licin, agak kering	Permukaan licin, kering

Uji sifat fisik

Hasil uji sifat fisik terhadap sediaan F1, F2 dan F3 sudah memenuhi kriteria bobot sediaan *hard candy lozenges* (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil uji sifat fisik

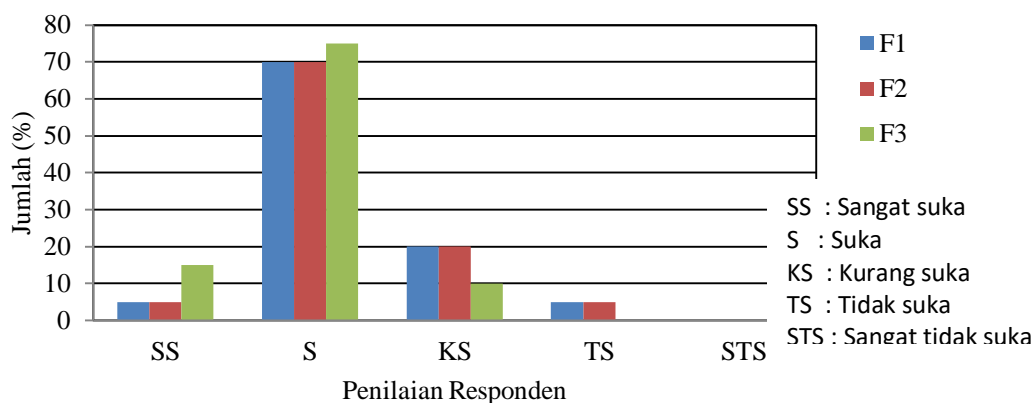
Parameter	F1	F2	F3
Bobot (mg)	2681 ± 0,02	2681 ± 0,01	2683 ± 0,01
Dimensi (cm)	2x1x1	2x1x1	2x1x1
Waktu (menit)	larut 9,14 ± 0,01	9,09 ± 0,03	8,22 ± 0,03

Rata – rata bobot dari ketiga formula adalah 2,6 g. Persyaratan bobot untuk sediaan ini adalah berkisar antara 1,5 – 4,5 g. Demikian juga halnya dengan hasil uji waktu larut. Waktu larut sediaan F1, F2 dan F3 sudah memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 10 menit. Persyaratan waktu larut untuk sediaan *hard candy lozenges* adalah sekitar 5-10 menit.²⁹ Perbedaan waktu larut antara F1, F2 dan F3 kemungkinan disebabkan karena kandungan sukrosa didalam formula. Semakin besar konsentrasi sukrosa dalam formula, waktu larutnya makin panjang.

Salah satu kelemahan penggunaan sukrosa sebagai bahan pemanis adalah sukrosa sangat mudah mengalami kristalisasi. Kelemahan pemanasan pada suhu tinggi pada saat formulasi mengakibatkan sebagian sukrosa akan terlarut dan sebagian lainnya terdispersi. Sukrosa yang terdispersi dalam produk akhir akan berubah menjadi kristal. Bentuk kristal ini akan menurunkan kelarutan sediaan.⁽⁸⁾

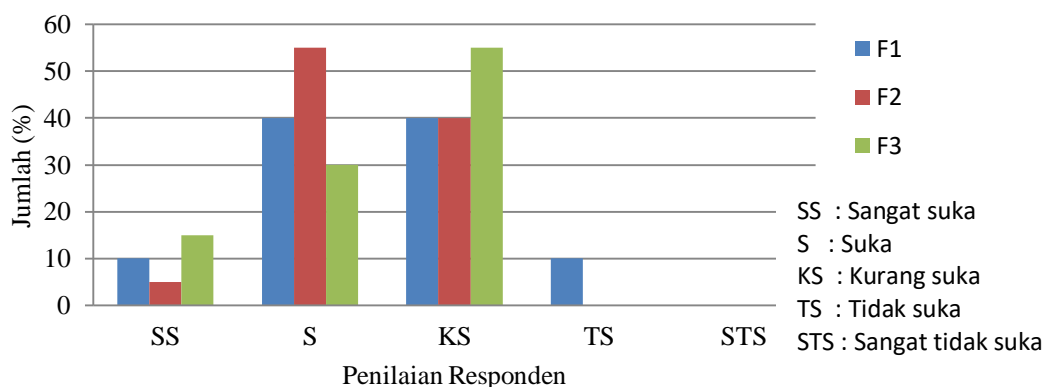
Uji kesukaan (*hedonist test*)

Berdasarkan diagram (Gambar 1) dapat diketahui bahwa hampir semua responden (90%) menyukai tekstur permukaan F3.



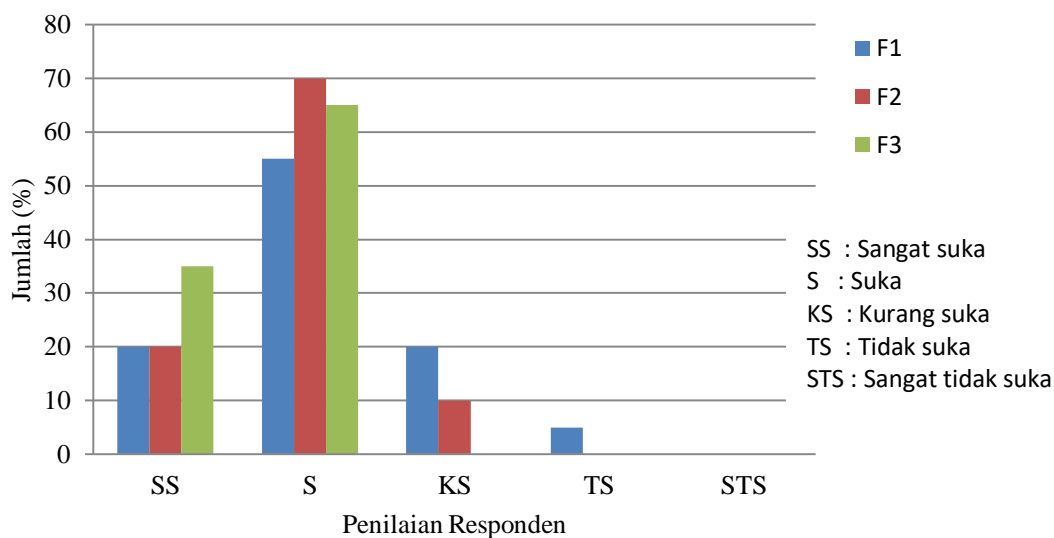
Gambar 1. Diagram penilaian tekstur permukaan *hard candy lozenges*

Tekstur F1 dan F2 kurang disukai karena agak lengket. Hasil penilaian responden terhadap aroma sediaan F1, F2 dan F3 beragat (Gambar 2).



Gambar 2. Diagram penilaian terhadap aroma *hard candy lozenges*

Hal ini dipengaruhi oleh sensitifitas indera penciuman masing – masing responden. Sedangkan hasil penilaian terhadap rasa sediaan terlihat bahwa sediaan F3 adalah sediaan yang paling disukai rasanya (Gambar 3).



Gambar 3. Diagram penilaian terhadap rasa *hard candy lozenges*

KESIMPULAN

Kombinasi ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.), ekstrak biji pinang (*Areca catechu* L.) dan ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *hard candy lozenges*.

Hard candy lozenges kombinasi ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.), ekstrak biji pinang (*Areca catechu* L.) dan ekstrak kencur (*Kaempferia galanga* L.) dari F1, F2 dan F3 memenuhi kriteria sediaan *hard candy lozenges* berdasarkan parameter bobot dan waktu larut sediaan.

Berdasarkan uji hedonist responden paling menyukai tekstur dan rasa sediaan F3.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suryo A. Fungsi dan makna ranup pada masyarakat Aceh. Banda Aceh : Balai Pelestarian Sejarah dan Nilai Tradisional; 2009.
2. Armianty A, Mattulada I. Efektivitas antibakteri ekstrak daun sirih (*Piper betle* Linn) terhadap bakteri *Enterococcus faecalis*. *Dentofasial*. 2014 ;13(1) : 17-21.
3. Chamima A. Inhibisi ekstrak biji pinang (*Areca catechu* L.) terhadap pelepasan ion fosfor pada proses demineralisasi gigi yang distimulasi *Streptococcus mutans*. *Skripsi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember*. 2012
4. Hasanah A, Nazaruddin F, Febrina E, Zuhrotun A. Analisis kandungan minyak atsiri dan uji aktivitas antiinflamasi ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L.). *Jurnal Matematika & Sains*. 2011 Desember ; 16(3).
5. Alkarim M, Murti Y, Saifullah T. Formulasi *hard candy lozenges* ekstrak daun legundi (*Vitex trifolia* L.). *Majalah Obat Tradisional*. 2012 ;17(1) : 15-21.
6. Departemen Kesehatan RI. Suplemen I Farmakope Herbal Indonesia (Edisi-1); 2010
7. Ash M, Ash I. Handbook of preservatives. Synapse Information Resources; 2009. p.1565.
8. Smidova I, Copikova J, Maryska M, Coimbra M. Crystals in hard candies. *Czech.J.Food Sci*. 2003; 21(5) : 185-191.

Potensi Pengembangan Plastik Biodegradable Hasil Taut Silang Pati Umbi Gadung (*Dioscorea hispida* Dennst)

Isriany Ismail*, Fitriahmillah Al Ahmad, Andi Tenri Ugi

Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Alauddin, Makassar 92111,
INDONESIA

*Email korespondensi: isriany.ismail@uin-alauddin.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Umbi gadung (*Dioscorea hispida* Dennst) memiliki kandungan amilum yang cukup tinggi dan modifikasi amilumnya berpotensi dapat dikembangkan sebagai bahan baku plastik *biodegradable*.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi amilum dari umbi gadung yang telah dimodifikasi melalui reaksi taut silang dengan sukrosa teroksidasi melalui pengamatan pada sifat mekanik dan fisik sebagai plastik, sehingga dapat dimanfaatkan sebagai bahan bioplastik yang *biodegradable*.

Metode: Penelitian dilaksanakan diawali dengan tahapan ekstraksi amilum dari umbi gadung. Amilum yang diperoleh kemudian dioksidasi dengan bahan taut silang sukrosa teroksidasi. Variasi pentautan silang (metode *blending*) dilakukan dalam kelompok formula F1, F2, F3, dan F4, dimana konsentrasi sukrosa teroksidasi yaitu berturut-turut 0%, 1%, 3% dan 5%. Amilum gadung yang telah ditaut silang kemudian dikarakterisasi kemampuan penyerapan air, hidrofobitasnya dan sifat mekanik (kuat tarik).

Hasil penelitian: Bioplastik yang dihasilkan dari setiap kelompok formula memiliki karakteristik yang berbeda-beda. Hasil pengamatan sifat fisik bioplastik pada kelompok F1, F2, F3, dan F4, digambarkan melalui nilai penyerapan air, sesuai urutan kelompok, yaitu 80,82%, 54,45%, 52,06% dan 74,52%; hidrofobitas 19,17%, 45, 55%, 47,94% dan 25,48%. Hasil percobaan sifat mekanik (kuat tarik) sesuai urutan kelompok 0,0007 N/mm², 5,5042 N/mm², 6,5444 N/mm² dan 6,3667 N/mm².

Kesimpulan: Hasil penelitian menunjukkan bahwa amilum pati gadung taut silang memenuhi persyaratan Standar Nasional Indonesia (Standar Nasional Indonesia) plastik PLA dengan hasil terbaik pada F3 (3%) dimana nilai degradabilitas sebesar 16,25 mg/hari atau setara dengan 31,7% massa bioplastik yang hilang.

Kata Kunci: Gadung, Bioplastik, sukrosa teroksidasi

PENDAHULUAN

Perkembangan sosial dan ekonomi telah mendorong upaya penelitian dan rekayasa dalam menemukan, mengembangkan, dan memanfaatkan polimer. Ketergantungan yang luas pada bahan polimer konvensional berbasis minyak dalam kehidupan sehari-hari telah mengakibatkan polusi serius yang tidak dapat diselesaikan secara langsung. Pembangunan berkelanjutan dan ekonomi hijau membutuhkan bahan-bahan baru untuk menghindari terjadinya masalah-masalah ini¹. Teknologi plastik *biodegradable* adalah salah satu upaya yang dilakukan untuk keluar dari permasalahan penggunaan kemasan plastik konvensional².

Klaim perlindungan lingkungan dan semakin berkurangnya sumber daya minyak bumi memberikan peluang baru untuk mengembangkan bahan plastik yang berasal dari biopolimer. Pati merupakan salah satu bahan baku yang saat ini banyak dikaji dan menjanjikan untuk dikembangkan menjadi plastik *biodegradable*, karena pati cukup murah, melimpah, dapat terurai, dan dapat dimakan³. Kandungan dan modifikasi pati memainkan peran penting dalam mengendalikan sifat mekanik, termal, dan degradasi polimer sintetik campuran pati, sehingga memberikan kesempatan untuk memodulasi sifat polimer sesuai penggunaan⁴.

Saat ini pati semakin banyak digunakan dalam industri dan sebagai sumber energi terbarukan. Pati dapat dimodifikasi untuk meningkatkan kualitasnya dan menghilangkan kekurangan dari karakteristik aslinya⁵. Beberapa pati telah dimodifikasi untuk menjadi alternatif bahan polimer plastik, antara lain pati yang berasal dari sagu, beras, kentang, singkong, jagung, sorgum, dan banyak pati lainnya^{4,6,7,8,9,10}.

Salah satu tanaman potensial yang belum banyak dikenal oleh masyarakat luas yaitu umbi gadung. Gadung (*Dioscorea hispida* Dennst) merupakan tanaman umbi – umbian yang belum banyak dimanfaatkan oleh masyarakat. Potensi gadung cukup prospektif untuk dikembangkan sebab memiliki kandungan karbohidrat yang cukup tinggi. Kandungan karbohidrat pada gadung segar adalah sekitar 29,7 % b/b..

Metode taut silang (*cross linking*) merupakan metode modifikasi secara kimia yang banyak digunakan sebab memiliki kelebihan yaitu dapat menghasilkan pati yang tahan terhadap pemanasan, tekanan mekanis dan asam¹¹, sehingga sangat sesuai digunakan untuk produk seperti makanan kaleng, mie instan, saus, *pie filling* dan maupun dalam dunia farmasi. Film pati taut silang dengan sukrosa teroksidasi meningkatkan kekuatan tarik film lebih dari 160%, ikatan taut silang membuat suatu hubungan intermolekul yang kuat. Namun, ada jumlah optimum sukrosa teroksidasi yang diperlukan untuk mendapatkan peningkatan yang baik pada kekuatan tarik maupun perpanjangan film. Konsentrasi sukrosa teroksidasi kurang dari 5% tidak memberikan perbaikan lebih banyak. Sukrosa teroksidasi bisa menjadi pilihan baru sebagai bahan penaut silang yang baru. Taut silang polimer dengan sukrosa teroksidasi bersifat biokompatibel⁹.

Berdasarkan hal tersebut diatas maka telah dilakukan modifikasi pati gadung untuk menghasilkan bioplastik yang *biodegradable* sebagai alternatif polimer sintetik.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Sampel yang digunakan adalah pati umbi gadung yang diperoleh dari Desa Sampeang, Kabupaten Palopo, Sulawesi Selatan. Bahan lain yang digunakan adalah gliserol (Merck), sukrosa (Merck), natrium metaperiodate (Merck), dan air suling.

Prosedur Kerja

*Pembuatan pati alami*¹²

Umbi gadung dibersihkan dan direndam dalam larutan garam selama 3 hari, selanjutnya diparut dan dijadikan bubur pati, selanjutnya disaring, diendapkan, dipisahkan dan dikeringkan.

*Pembuatan sukrosa oksidasi*¹³

Sukrosa dengan bobot setara 0,01 mol dilarutkan dalam 50 ml air suling kemudian dioksidasi dengan NaIO₄ dengan bobot setara 0,02 mol dalam ruang gelap selama 6 jam.

Pembuatan Bioplastik⁹

Pati gadung pregelatinasi dibuat dengan mendispersikan pati gadung (5 gram) dalam 100 ml air suling, diaduk secara kontinu. Dispersi pati gadung dipanaskan pada suhu gelatinasinya (90°C) selama 30 menit hingga terbentuk koloid. Bioplastik dibuat dengan metode *blending* dengan menambahkan sukrosa oksidasi ke dalam koloid. Variasi pentautan silang dilakukan dalam kelompok formula F1, F2, F3, dan F4, dengan konsentrasi sukrosa teroksidasi berturut-turut 0%, 1%, 3% dan 5%. Campuran diaduk hingga membentuk gel, ditambahkan gliserol 20%.

Analisis Data

Pengujian organoleptik

Pengujian organoleptik dengan mengamati morfologi dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*) dan warna dari masing-masing hasil bioplastik

Pengujian gugus fungsi bioplastik¹⁴

Pengamatan pembentukan gugus fungsi bioplastik pati gadung dengan menggunakan spektrofotometer FT-IR.

Uji sifat mekanik¹⁵

Pengujian mekanis dilakukan dengan menggunakan alat *tensile strength* dari bioplastik pati gadung yang telah jadi dipotong dengan ukuran 2×8 cm, sesuai dengan parameter ASTM D638-02a-2002.

Uji penyerapan air¹⁵ (*Swelling Power*)

Plastik yang telah dipotong dengan ukuran 1cm x 1cm, ditimbang direndam dalam air suling sebanyak 50 ml pada suhu kamar. Setiap satu menit, plastik ditimbang sampai diperoleh berat konstan.

$$\text{Air yang diserap (Swelling power)} = \frac{W - W_0}{W_0} \times 100\%$$

Keterangan: W₀ = Berat sampel kering ; W = Berat sampel setelah dikondisikan dalam air suling.

Uji Ketahanan Air

Kadar air yang diserap oleh bioplastik pati gadung dihitung untuk mendapatkan nilai ketahanan air. Ketahanan air plastik = 100% - persen air yang diserap

Uji Biodegradabilitas

Uji ini didasarkan pada metode yang dilakukan oleh Pimpan¹⁵ yang dimodifikasi. Perhitungan dilakukan dengan rumus:

$$\% \text{ Kehilangan berat} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

Keterangan : W₁ adalah berat sampel sebelum penguburan; W₂ adalah berat sampel setelah penguburan.

HASIL

Organoleptik plastik *biodegradable* dari pati gadung untuk formula F1, F2, F3, dan F4 berturut-turut berwarna putih, putih kekuningan, kuning kecoklatan, dan coklat kehitaman (Gambar 1) dengan morfologi berbentuk heksagonal (Gambar 2). Kekuatan tarik plastik *biodegradable* untuk formula F1, F2, F3, dan F4 berturut-turut 0,0007; 5,5042; 6,5444; dan 6,3667 N/mm²

Karakterisasi spektrum FTIR menunjukkan adanya gugus O – H, C – H, C=O, C–O–C (Gambar 3). Kemampuan dan ketahanan air (*Swelling power*) untuk formula F1, F2, F3, dan F4 berturut-turut 80,82% & 19,17%; 54,45% & 45,55%; 52,06% & 47,94%; dan 74,52% & 25,48%. Biodegradabilitas bioplastik pati gadung untuk formula F1, F2, F3, dan F4 berturut-turut 79,97%; 38,13%; 31,7%; dan 34,1%.

PEMBAHASAN

Optimasi setiap tahapan dalam formulasi bioplastik perlu dilakukan untuk memperoleh formula bioplastik yang paling baik. Penggunaan sukrosa oksidasi sebagai bahan penaut silang menjadi pilihan baru yang efisiensi, berpotensi tinggi terjadinya reaksi taut silang, dan bersifat biokompatibel.

Uji organoleptik menunjukkan bahwa bioplastik F1 berwarna putih dan rapuh, bioplastik F2 berwarna bening (transparan) dan penyimpanan beberapa hari terjadi perubahan warna menjadi kekuningan hal ini terjadi karena bioplastik tersebut teroksidasi pada udara bebas. Hal ini juga terjadi pada bioplastik F3 dan F4 yang mengalami perubahan warna menjadi kecoklatan hal ini terjadi karena sukrosa yang digunakan sebagai agen taut silang yang tidak mengalami oksidasi dapat mengalami reaksi *browning* saat pemanasan.

Kualitas polimer plastik salah satunya ditentukan oleh sifat mekaniknya, antara lain kuat tarik. Nilai kuat tarik menunjukkan kekuatan tarik plastik yang dihasilkan ketika mendapat beban yang menggambarkan kekuatan tegangan maksimum bahan untuk menahan gaya yang diberikan. Nilai kuat tarik maksimal ditunjukkan oleh bioplastik dengan konsentrasi sukrosa oksidasi 3% . Konsentrasi sukrosa oksidasi ini adalah optimum untuk membentuk reaksi taut silang dan menghasilkan kekuatan tarikan terbaik pada bioplastik pati gadung. Sebaliknya bioplastik F4 mengalami penurunan kekuatannya yang mungkin disebabkan terjadinya hidrolisis pada ikatan taut silang yang terjadi dengan adanya kelebihan sukrosa oksidasi yang ditambahkan. Kuat tarik terendah ditunjukkan oleh bioplastik F1 yang tidak mengalami reaksi taut silang, sehingga struktur plastik yang dihasilkan rapuh.

Ketahanan terhadap air dengan hasil terbaik ditunjukkan pada F3 dengan penyerapan air paling sedikit hal ini terjadi karena polimer pati dan agen taut silang membentuk suatu ikatan yang menyebabkan semakin rigid nya plastik untuk menghambat masuknya air. Penggunaan gliserol untuk meningkatkan elastisitas juga menyebabkan penurunan kuat tarik dan sebaliknya meningkatkan keelastisan suatu plastik sehingga penyerapan air pun semakin besar akibat melebarnya pori-pori permukaan bioplastik. Bioplastik kontrol (F1) hanya dapat menahan air sekitar 19,7% saja, ini menandakan bahwa kontrol bersifat sangat rapuh akibat tidak adanya ikatan taut silang yang dapat menyerap dan menahan air. Hasil bioplastik yang mendekati standar SNI hidrofobitasitas 99% yaitu F3. Pengelastis dapat menyisihkan sedikit energi, dan rantai polimer bisa masuk ke dalam lokasi plasticizer. Karena itu, perpanjangan

terus meningkat dengan meningkatnya konsentrasi gliserol dan akan menurunkan kekuatan tarikan dari film pati. Di sisi lain, konsentrasi gliserol memiliki efek berbeda terhadap kekuatan tarik. Dengan bertambahnya konsentrasi, akan ada lebih banyak molekul untuk berbagi energi seperti yang disebutkan di atas, jadi kekuatan tarik akan meningkat dengan meningkatnya konsentrasi gliserol. Namun, setelah titik tertentu, kekuatan mulai berkurang lagi. Sejumlah gliserol mulai pecah dan lebih banyak ikatan hidrogen dan akan ada pada ruang besar di antara dua rantai. Bahkan polimer bisa bergerak dengan mudah, karena tidak bisa membentuk ikatan hidrogen lagi, kekuatan tarik mulai berkurang lagi (9).

Hasil analisis gugus fungsi antara bioplastik kontrol dan hasil taut silang tidak jauh berbeda hanya saja perubahan panjang gelombang terjadi pada peak pati kontrol dan *crosslinking*, yang menunjukkan adanya indikasi terjadinya taut silang pada F2, F3 dan F4. Gugus fungsi yang muncul berasal dari bahan yang digunakan yaitu pati, sukrosa oksidasi dan gliserol. Hal tersebut menandakan bioplastik yang dihasilkan merupakan produk dari proses *blending* secara fisika sehingga bioplastik ini memiliki sifat seperti komponen-komponen penyusunnya. Selain itu adanya gugus O-H, C-H, C=O dan C-O-C menandakan plastik dapat terdegradasi secara sempurna.

Morfologi bioplastik berbentuk polihedral (segi banyak). Bioplastik kontrol hanya sedikit lapisan amilosa bebas pada permukaan butiran sebagai akibat proses pemanasan dan pengeringan selama proses pembuatannya. Sedangkan pati termodifikasi memiliki butiran lebih besar dan padat antara satu sama lain pada permukaan butiran. Pada bioplastik F3 nampak adanya perubahan tekstur dan kekompakan serta rongga-rongga yang menunjukkan terjadinya terlihat pula celah antar ruang pati yang mengakibatkan terjadinya sedikit kerapuhan yang akan mempengaruhi kekuatan mekanik dari plastik tersebut.

Bioplastik mengalami degradasi dalam waktu 9 hari meskipun belum terdegradasi secara sempurna. Bioplastik pati gadung pada hari ke-9 telah berubah secara fisik yang ditunjukkan dengan terkoyaknya permukaan plastik. Bioplastik hasil taut silang memungkinkan strukturnya semakin padat sehingga sulit didegradasi oleh bakteri. Sebaliknya pada kontrol yang hanya mengandung pati dan gliserol, kehilangan beratnya sekitar 79,97% karena penyerapan air dalam struktur pati pregelatinasi (F1) dapat menyebabkan pengembangan dan degradasi gel. Bioplastik pati gadung F3 memberi ketahanan degradasi yang optimum dengan pengurangan bobot sebesar 31 rata-rata perubahan bioplastik akibat degradasi oleh bakteri terjadi pada hari 3 di ikuti hari-hari selanjutnya. Dari hasil penelitian tersebut, film plastik berbahan pati umbi gadung dapat dikatakan sebagai plastik yang ramah lingkungan.

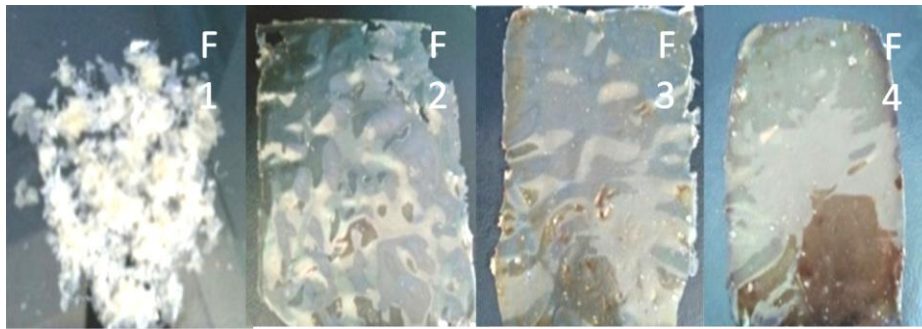
KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa amilum pati gadung taut silang memenuhi persyaratan Standar Nasional Indonesia (Standar Nasional Indonesia) plastik PLA dengan hasil terbaik pada F3 (3%) dimana nilai degradabilitas sebesar 16,25 mg/hari atau setara dengan 31,7% massa bioplastik yang hilang.

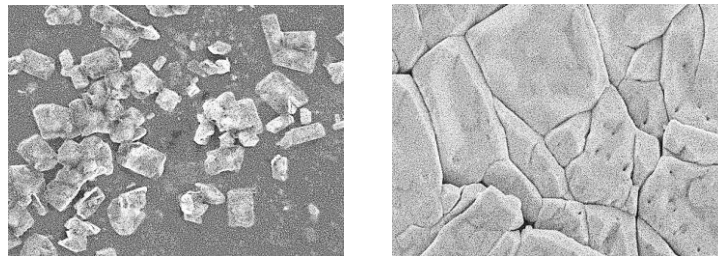
DAFTAR PUSTAKA

1. Xiao L, Wang B, Yang G, Gauthier M. Poly (Lactic Acid) -Based Biomaterials : Synthesis , Modification and Applications. 2006;
2. Darni Y, Utami H. Studi Pembuatan dan Karakteristik Sifat Mekanik dan Hidrofobitas Bioplastik dari Pati Sorgum. J Rekayasa Kim dan Lingkung. 2010;7(4):88–93.

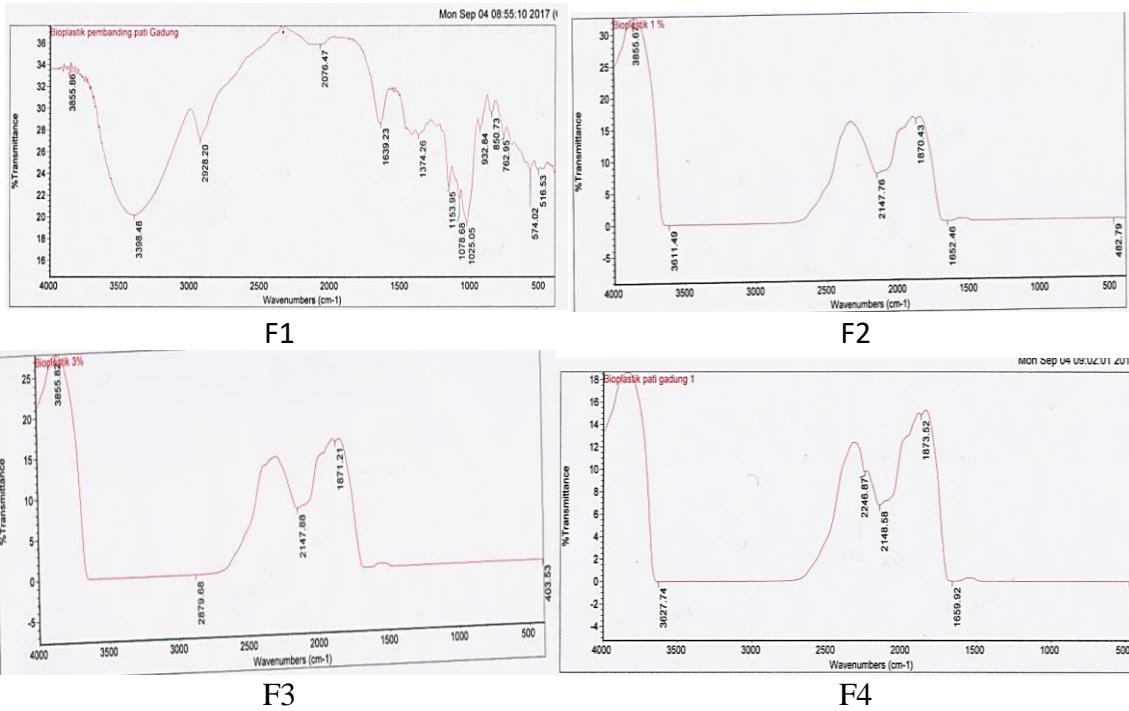
3. Gökhan Eğilmez, Gürsel A. Süer, Özgüner O. World's largest Science, Technology & Medicine Open Access book publisher : Vet Antibiot environment [Internet]. 2015;135–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/60847>
4. Hoque, M. E., Ye, T. J., Yong, L. C., & Mohd Dahlan K. Sago starch-mixed low-density polyethylene biodegradable polymer: Synthesis and characterization. *J Mater.* 2013;2013.
5. Alcázar-Alay SC, Meireles MAA. Physicochemical properties, modifications and applications of starches from different botanical sources. *Food Sci Technol* [Internet]. 2015;35(2):215–36. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-20612015000200215&lng=en&nrm=iso&tlng=en
6. Johar N, Ahmad I. Morphological, thermal, and mechanical properties of starch biocomposite films reinforced by cellulose nanocrystals from rice husks. *BioResources.* 2012;7(4):5469–77.
7. Ghosh Dastidar T, Netravali AN. “Green” crosslinking of native starches with malonic acid and their properties. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2012;90(4):1620–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.07.041>
8. Gutiérrez TJ, Tapia MS, Pérez E, Famá L. Structural and mechanical properties of edible films made from native and modified cush-cush yam and cassava starch. *Food Hydrocoll.* 2015;45:211–7.
9. Canisag H. Bio-Crosslinking of Starch Films with Oxidized Sucrose. *Text Merch Fash Des Diss Theses, Student Res.* 2015;6.
10. Biduski B, Silva FT da, Silva WM da, Halal SL de M El, Pinto VZ, Dias ARG, et al. Impact of acid and oxidative modifications, single or dual, of sorghum starch on biodegradable films. *Food Chem.* 2017;214:53–60.
11. Amin M. Pemanfaatan tepung kulit pisang (*Musa paradisiaca*) dengan variasi penambahan gliserol sebagai bahan alternatif pembuatan bioplastik ramah lingkungan. *Pangan.* 2015: 35
12. Hartiati A, Gede IW, Yoga S. Pemanfaatan Umbi Minor Gadung sebagai Bahan Baku Produksi Gula Cair Menggunakan Proses Likuiifikasi dan Sakarifikasi Secara Enzimatis. 2015;(September):2–3.
13. Jalaja K, James NR. Electrospun gelatin nanofibers: A facile cross-linking approach using oxidized sucrose. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2015;73(1):270–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.11.018>
14. Bambang Admadi Harsojuwono IW dan SM. Profil Permukaan dan Gugus Fungsi Bioplastik Pati Singkong Termodifikasi. 2017;3(2):97–103.
15. Pimpan V, Ratanarat K, Pongchawanakul M. Preliminary Study on Preparation of Biodegradable Plastic from Modified Cassava Starch. *J Sci Res Chula Univ.* 2001;26(2):117–26.



Gambar 1. Bioplastik Pati Gadung



Gambar 2. Morfologi plastik



Gambar 3. Spektrum FT-IR Bioplastik Pati Gadung

Pembuatan Kokristal Gliklazid Metode *Solvent Evaporator* Dengan Pemilihan Koformer Secara *In Silico*

Aris Purwanto^{1*}, Dolih Gozali¹, Taofik Rusdiana¹, Donal Emilio Kalonio²

¹Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Sumedang, Indonesia.

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Sumedang, Indonesia

*Email korespondensi : aq_purwanto@yahoo.com

ABSTRAK

Gliklazid salah satu obat hipoglikemik generasi kedua golongan sulfonilurea yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus tipe 2, termasuk kedalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas dua yang memiliki kelarutan rendah tetapi memiliki sifat permeabilitas yang tinggi. Gliklazid praktis tidak larut dalam air, menyebabkan laju disolusi menjadi faktor pembatas untuk laju penyerapan obat. Tujuan penelitian ini untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat gliklazid, dengan menggunakan metode kokristal dengan teknik *solvent evaporator*. Pemilihan koformer dilakukan dengan cara *in silico*, yang menunjukkan interaksi gliklazid (GL)-nikotinamid (NIK) menghasilkan energi ikatan paling kecil ($E = -2,38$ kkal/mol). Proses kokristal GL:NIK dengan teknik *solvent evaporator* masing-masing dilakukan dengan ratio 1:1, 1:2, 2:1 ekuimolar dicampurkan dengan pelarut metanol kemudian diadukan pada suhu 27°C selama 24 jam. Kokristal dikarakterisasi menggunakan difraksi sinar-x, *differential scanning calorimetry* (DSC), analisa FT-IR dan uji kelarutan. Disolusi dilakukan pada medium HCL 0,1N dan dapar fosfat pH 6,8. Kelarutan dari kokristal ratio 1:1 memiliki kelarutan meningkat dari semua medium yang digunakan dibandingkan gliklazid murni.

Kata Kunci : Gliklazid, *In silico*, Kokristal, *solvent evaporator*, Kelarutan, Disolusi

PENDAHULUAN

Obat dengan kelarutan yang baik akan menunjukkan absorpsi obat yang baik pula. Lebih dari 70% obat yang dipasarkan adalah obat yang sukar larut dalam air karena memiliki penyerapan dan bioavailabilitas yang terbatas, obat akan terserap sangat lambat sehingga kadar obat yang masuk kedalam darah sangat rendah. Efektivitas terapi obat sangat tergantung dengan tingkat obat dalam darah. Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) diklasifikasikan ke dalam empat kelas, obat-obat yang termasuk kelas II yang artinya bahwa bahan aktif farmasi (BAF) memiliki kelarutan yang rendah tetapi memiliki sifat permeabilitas yang tinggi. Obat-obat yang termasuk dalam kelas ini antara lain; gliklazid, ibuprofen, atorvastatin, karbamasepin, simvastatin, indometasin, ketoprofen, naproxen, dan lain sebagainya. Obat BCS kelas II kurang larut dalam air pada pH kurang dari 4, dapar fosfat pH 6,8 dan memiliki permeabilitas tinggi pada pH usus. GL memiliki kelarutan kedalam air < 0,19 mg/ml atau praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam etanol dan digolongkan sebagai obat yang memiliki kelarutan rendah dan bioavailabilitas yang rendah.

Teknik kokristal telah menjadi salah satu metode yang biasa digunakan untuk mengubah BAF dengan sifat yang diinginkan termasuk kelarutan obat. Kokristal adalah zat kompleks padat yang dibuat oleh dua atau lebih senyawa menggunakan koformer yang terhubung oleh

sebuah *synthon* sehingga membentuk supramolekul *synthon* dengan rasion stoikiometri tertentu. Hubungan *synthon* adalah interaksi nonkovalen yang meliputi ikatan hidrogen, dinding *van der waals*, elektron π -stacking, interaksi elektrostatik dan ikatan halogen. Kofomer dirancang dengan menerapkan prinsip-prinsip molekular, termodinamika dan kinetika untuk membentuk interaksi intermolekular seperti daya kontak *Van der Waals*, interaksi tumpang tindih π - π , dan ikatan hidrogen dari komponen penyusunnya. Kofomer dipilih berdasarkan sifat inertnya, rendahnya toksisitas dan kemampuannya membentuk ikatan hidrogen, sehingga dapat meningkatkan kelarutan zat aktifnya.

Pembuatan kokristal bisa dilakukan dengan beberapa metode seperti *solvent evaporator technique*, *solid state grinding technique*, *solvent drop grinding technique*, *melting technique*. Teknik *solvent evaporator* dipilih dengan bantuan pelarut yang mampu memproses pembentukan kokristal, teknik ini dianggap pembuatan kokristal yang sederhana dan mudah dilakukan.

BAHAN DAN METODE

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain Orbital *shaker*, alat disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), spektrofotometer UV-Vis (SPECORD 200, UK), *Scanning Electron Microscopy* (JEOL JSM-5310LV), *X-Ray Diffractometer* (Philips Diffractometer PW 1710, Jepang), DSC-60Plus dan Flow Control Unit, FT-IR, timbangan analitik (Ohaus), *stopwatch*, oven dan alat-alat gelas yang digunakan dalam laboratorium.

Bahan yang digunakan antar lain: Gliklazid (PT. Pyridam Farma), Nikotinamid (Merck), HCL, metanol (Merck), kalium dihidrogen fosfat (Brataco), natrium hidoksida (Brataco), natrium asetat (Brataco), kalium dihidrogen fosfat (Brataco), dan air suling.

Simulasi dengan metode *in silico*

Struktur dua dimensi senyawa GL dibuat dengan *ChemOffice* 2004 kemudian dirubah menjadi struktur tiga dimensi sehingga diperoleh tipe file *mol*. Optimasi geometri untuk senyawa bahan aktif farmasi dan koformernya menggunakan *Portable_Hyperchem_8.0*. Metode *Molecular Mechanic*, selanjutnya merubah tipe *mol* menjadi file tipe *pdb* dengan aplikasi *OpenBabelGUI* 2.2.3, file tipe *pdb* dirubah menjadi *pdbq* dan selanjutnya dirubah menjadi file tipe *pdbqt* dengan perangkat lunak *AutoDock* 4.2.3, proses *docking* antara GL dengan kofomer menggunakan perangkat *AutoDock* 4.2.3. Langkah terakhir melakukan analisis hasil *docking* dengan membandingkan *binding energy* dan jenis ikatan yang terbentuk. Kofomer yang digunakan antara lain histidin, tiamin, leusin, metionin, nikotinamid dan piridoksin.

Pembuatan kokristal

Pembuatan kokristal dilakukan dengan membuat perbandingan GL:NIK dengan rasio ekimolar (1:1), (1:2) dan (2:1) kemudian ditambahkan pelarut metanol pada cawan porselin. Pelarut yang akan digunakan akan menguap secara berlahan pada suhu ruangan selama 24 jam.

Scanning Electron Microscopy (SEM)

Untuk melihat morfologi sampel dilakukan analisa dengan menggunakan SEM, sampel ditempelkan pada *specimen holder* dengan ditaburkan pada *double sticky tape* yang

berdiameter 8 mm, bebas dari kotoran dan tidak berminyak. Foto eletron diambil pada tegangan 5 kV.

Analisa PXRD

Sampel dianalisa dengan Difraksi Sinar-X (X Philips Analytical PW1710, USA). Pola dikumpulkan menggunakan bantuan Cu sebagai bahan anoda dan monokromator grafit, dioprasikan dengan radiasi Ka ($I=1,54 \text{ \AA}$) arus tabung 40mA dan tegangan tabung 40kV. Data dibaca pada 2θ sudut 50-400 pada tingkat pemindahan terus menerus 40/menit.

Analisis termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Sampel dimasukan pada alat DSC yang sudah dikalibrasi suhu dan konstanta sel yang digunakan dengan indium sampel (1-3mg) yang dikerutkan dengan alat alumunium, selanjutnya dianalisa pada suhu dari 25-300 °C dengan laju pemanasan 10 °C/menit sebagai purse gas digunakan gas nitrogen dengan kecepatan alir 20ml/menit.

Analisa FT-IR

Sampel yang di uji dicampur dengan KBr pada lumpang alu yang sudah dipersiapkan selanjutnya dikompres dengan alat kompresor. Spektrum dianalisa dengan rentang wavenumbers 4000-400 cm^{-1} .

Pengujian kelarutan

Gliklazid murni 20 mg dan kokristal yang setara 50 mg GL, dilarutkan dengan 100 ml aquades selanjutnya di masukkan kedalam botol vial dan di uji dengan alat orbital shaker selama 48 jam dengan kecepatan 120 rpm pada suhu 25°C kemudian diencerkan. Dilakukan analisa pada Spektrofotometri UV-Vis (Analytical Zena, Jerman). Kadar gliklazid dihitung dengan menggunakan kurva standar gliklazid, pembacaan pada panjang gelombang 225nm untuk medium aquades, 225nm untuk medium HCL 0,1 N dan 229nm pada medium dapar fosfat.

Pengujian Disolusi

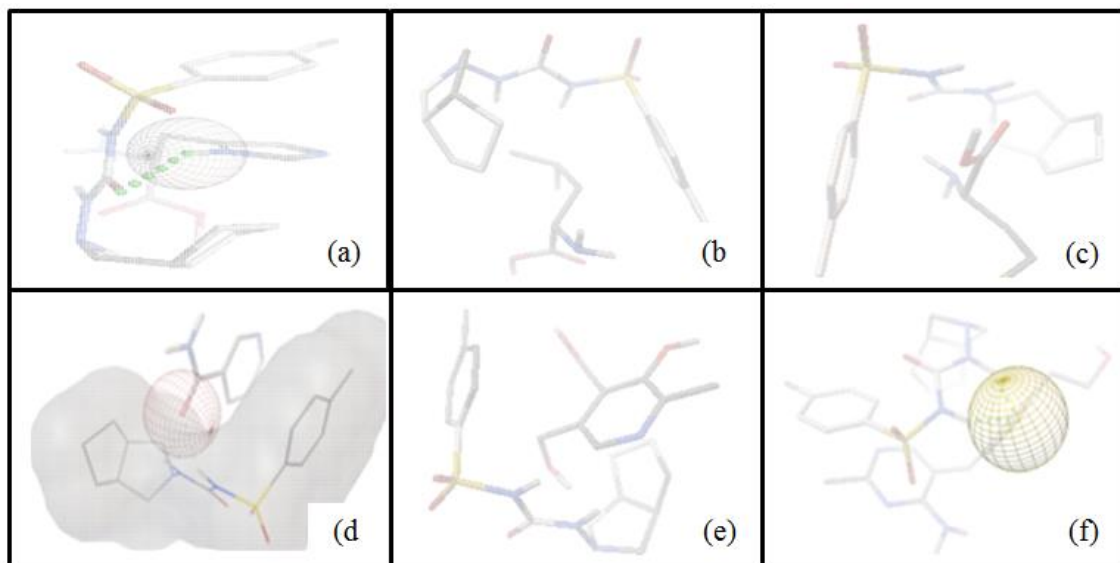
Persiapan dilakukan dengan cara yang sama dengan menimbang 20 mg GL dan kokristal yang setara 20 mg GL dimasukkan kedalam 900 ml medium HCL 0,1 N dan dapar fosfat pH 6,8 dilakukan pengadukan dengan kecepatan 50 rpm, temperatur $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan waktu pengujian 60 menit. Sampel diambil sebanyak 6 kali dengan waktu yang sudah ditentukan, larutan di ambil 5ml dengan mengganti medium yang sama. Setiap sampel pengambilan sebelumnya disaring melalui filter 0,45 μm , lakukan analisa pada UV-Vis.

Hasil dan Diskusi

Hasil pemilihan dari enam macam koformer dengan menggunakan metode *in silico* dapat dilihat dari (Gambar 1) yaitu: (a) histidin dihasilkan energi +2,72 kkal/mol dan mampu membentuk satu ikatan hidrogen; (b) leusin dihasilkan +1,20 kkal/mol dan tidak membentuk ikatan; (c) metionin dihasilkan -1,06 kkal/mol dan mampu membentuk satu ikatan hidrogen; (d) nikotinamid dihasilkan -2,38 kkal/mol dan mampu membentuk satu ikatan hydrogen; (e) piridoksin dihasilkan +0,48 kkal/mol dan tidak terbentuk ikatan; (f) tiamin dihasilkan + 4,30 kkal/mol dan mampu membentuk dua ikatan hidrogen.

GL dan NIK dapat membentuk ikatan hidrogen, ikatan hidrogen dibentuk oleh salah satu atom yang memiliki keelektronegatifan yang berbeda. Atom oksigen pada gugus karbonil NIK bertindak sebagai aseptor ikatan hidrogen, sedangkan ikatan hidrogen pada gugus

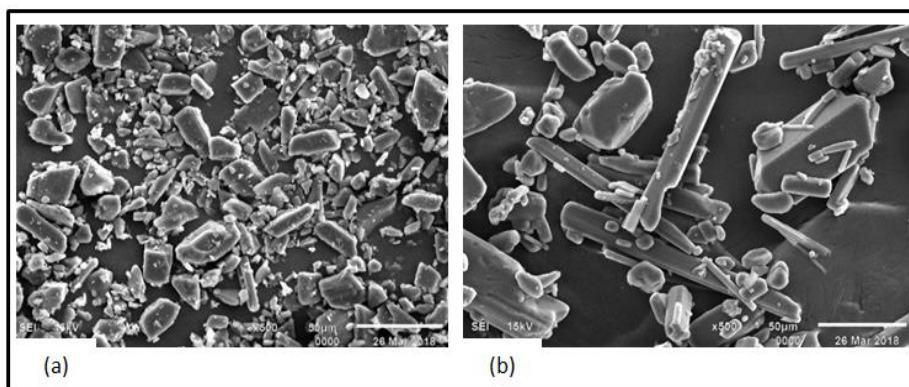
amina GL sebagai donor ikatan hidrogen. Hasil *in silico* juga terlihat bahwa energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan hidrogen adalah yang paling kecil ($E = -2,38$ kkal/mol) sehingga mempunyai peluang lebih besar untuk membentuk kokristal.



Gambar 1. Pemodelan interaksi molekuler dengan metode *in silico*: (a). histidin (b). leusin (c) metionin, (d). NIK (e). piridoksin (f). tiamin.

Hasil Uji SEM

Hasil foto SEM menunjukkan ukuran partikel dan morfologi permukaan GL murni dan kokristal (1:1) dengan menggunakan perbesaran 500x dengan ukuran 50 μ m (Gambar 2), dapat diamati perbedaan yang sangat jelas dari kokristal yang sudah membentuk struktur lebih kompleks dan gumpalan dengan kepadatan yang tinggi hal ini terjadi karena sudah terbentuk ikatan hidrogen antara GL dengan NIK. Berbeda dengan GL murni yang ukurannya masih seragam dan merata.



Gambar 2. Foto SEM dengan perbesaran 500x. (a) GL murni (b) kokristal (1:1).

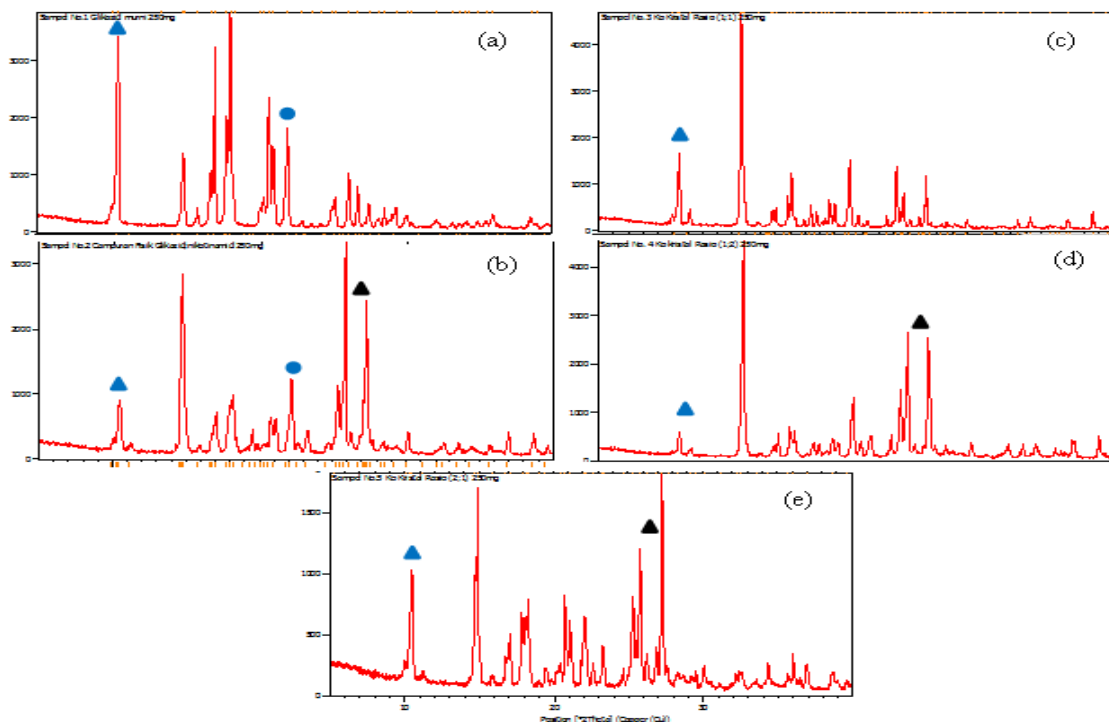
Hasil difraksi sinar-X

Difraktogram GL dan NIK (Gambar 3) dapat diamati puncak difraksi yang berbeda antara: (a). GL murni menunjukkan puncak difraksi tinggi pada: 18°3868: 10°3424: 18°3290 (pembacaan grafik antara difraksi pada sumbu X versus intensitas pada sumbu Y) (b). campuran fisik GL-NIK menunjukkan puncak difraksi tinggi pada: 25°3445: 14°2868: 27°2446: 22°1245 (c). kokristal dengan rasio 1:1 menunjukkan puncak difraksi tinggi pada: 14°4728: 10°1723: 22°1562: 25°1409 (d). kokristal dengan rasio 1:2 menunjukkan puncak difraksi tinggi pada: 14°4582: 25°2764: 27°2613: 25°2441 (e). kokristal dengan rasio 2:1 menunjukkan puncak difraksi tinggi pada: 27°1851: 14°1705: 27°1640: 10°1067. Adanya puncak-puncak baru atau pola difraksi yang berbeda menunjukkan pembentukan fase kristal yang berbeda antara kokristal dari berbagai rasio dengan GL murni.

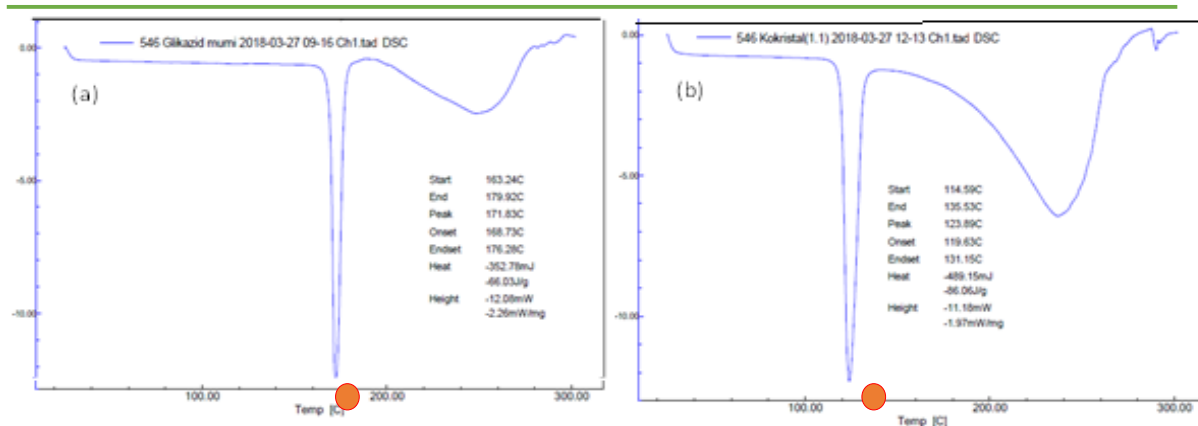
Kokristal dari rasio (1:1) menunjukkan puncak karakteristik yang berbeda dari obat dan campuran fisik, selain itu bisa dilihat dari hasil puncak yang lebih kecil dan stabil di banding kokristal dari rasio lainnya. Kokristal pada rasio (2:1) menunjukkan beberapa puncak yang sama dari obat GL, sedangkan pada rasio (1:2) memperlihatkan beberapa puncak dari koformer NIK, sehingga pembuatan kokristal dengan rasio (1:1) paling stabil dan dilakukan karakterisasi selanjutnya.

Hasil Thermogram DSC

Thermogram dari (Gambar 4.) menunjukkan titik leleh (fase endoterm) dari kokristal (123,89C) < glikazid murni (171,83C) entalpi heat kokristal (-489,15m Joule, -86,06 Joule/g), dari hasil kokristal menunjukkan puncak yang lebih rendah dari GL murni. Penurunan titik leleh akan berkorelasi langsung dengan tingkat kelarutan dan disolusi, oleh karena itu laju disolusi kokristal (1:1) lebih besar dari tingkat disolusi GL murni.



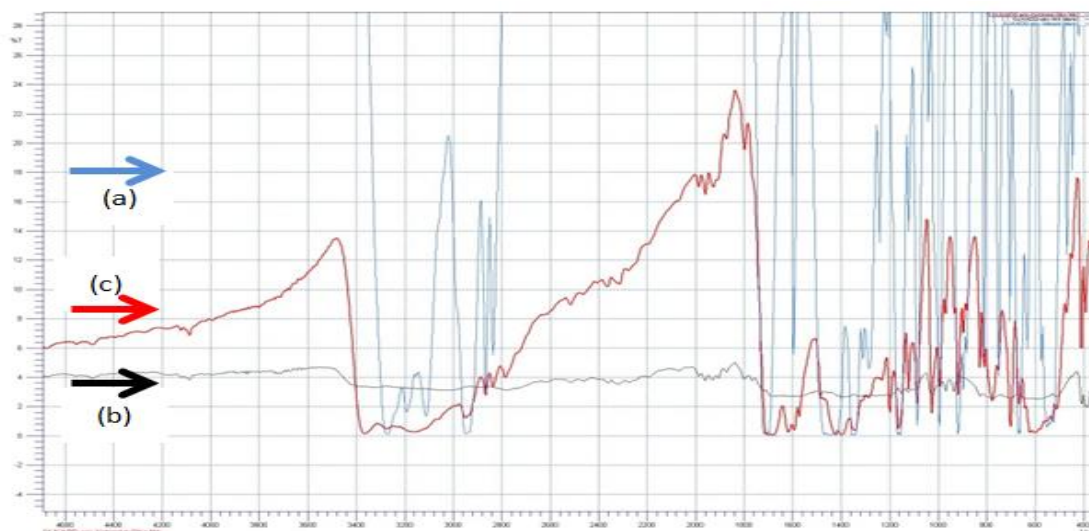
Gambar 3. Spektrum X-Ray. (a). GL murni, (b) campuran fisik GL- NIK, (c) kokristal 1:1, (d) Kokristal (1:2), (e) Kokristal (2:1)



Gambar 4. Analisa DSC (a). GL murni, (b). Kokristal (1:1)

Hasil spektroskopi FT-IR

Spektra FT-IR (Gambar 5) dianalisa untuk melihat interaksi molekuler antara GL-NIK (1:1) dalam melihat pembentukan kokristal, peregangan puncak NIK bergeser dari 4150–4500 cm^{-1} dan 1950–2350 cm^{-1} . Masing-masing ikatan C=O pada GL mengalami pergeseran peregangan dari 3200–3300 cm^{-1} . Dari dua variasi tersebut menunjukkan adanya ikatan hidrogen antara GL-NIK dalam system kokristal. Terdapat dua puncak pada 3250 cm^{-1} pada GL dan 3000 cm^{-1} pada NIK yang mewakili terbentuknya cincin aromatik yang digabung menjadi satu pada puncak 3350 cm^{-1} dalam sistem kokristal.



Gambar 5. Karakterisasi FTIR. (a) GL, (b) NIK (c) kokristal (1:1)

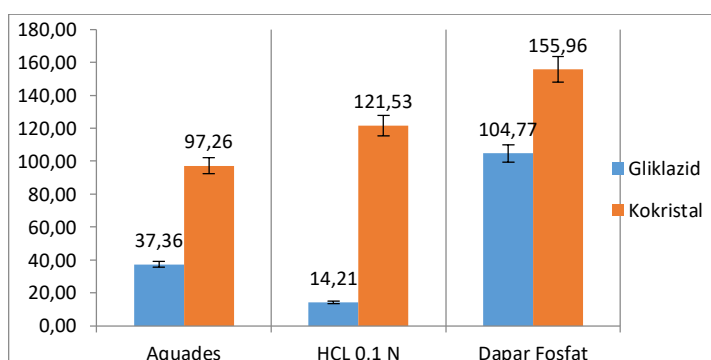
Hasil Uji Kelarutan

Evaluasi kelarutan dalam keadaan yang sudah jenuh telah dilakukan terhadap GL dan kokristal (1:1) dengan menggunakan medium aquades, HCL 0,1 N dan dapar fosfat pH 6.8 (Gambar 6.). Evaluasi kelarutan kokristal (1:1) dalam keadaan jenuh dengan medium

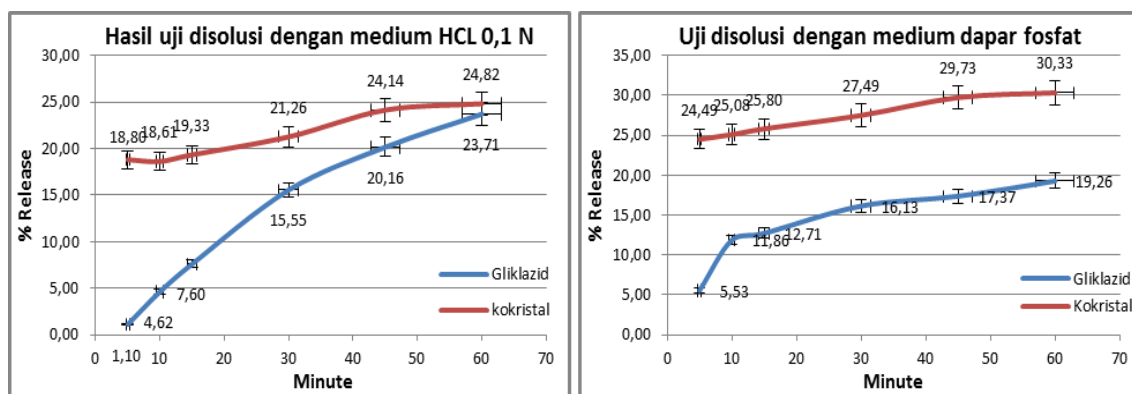
aquades menunjukkan peningkatan kelarutan hingga 2,5 kali lipat dibanding GL murni, untuk medium HCL 0,1 N menunjukkan peningkatkan 6 kali lipat dibanding GL murni, medium dengan dapar fosfat menunjukkan perbedaan yang sedikit. Kelarutan meningkat karena afinitas pelarut terhadap GL lebih intens dan energi kisi menurun dengan pembentukan kokristal.

Hasil Uji Disolusi

Profil disolusi digambarkan sebagai persentasi obat terlarut terhadap waktu (Gambar 7), terjadinya peningkatan profil disolusi pada 5 menit awal terhadap kokristal dikarenakan interaksi pelarut dengan GL murni lebih intensif, kokristal sudah dapat meningkatkan pelepasan dengan melakukan peningkatan afinitas pelarut terhadap zat terlarut dan mengurangi energi.



Gambar 6. Profil kelarutan menggunakan medium aquades, HCL 0,1 N dan dapar fosfat



Gambar 7. Profil disolusi menggunakan medium HCL 0,1 N dan dapar fosfat

KESIMPULAN

Pembuatan kokristal secara sintesis dapat dibuat menggunakan metode penguapan, dari karakterisasi X-Ray bahwasannya rasio yang paling bagus adalah (1:1). Pemilihan koformer dilakukan dengan metode *in silico* dan didapat energi ikatan paling kecil yaitu dengan koformer NIK, uji kelarutan, disolusi dan karakterisasi yang mendukung menunjukkan laju disolusi dan kelarutan yang meningkat signifikan.

Berdasarkan hasil kokristal GL-NIK (1:1) dengan menggunakan metode penguapan dapat digunakan sebagai pendekatan secara alternatif untuk meningkatkan laju disolusi dan kelarutan dari obat gliklazid .

DAFTAR PUSTAKA

1. Baksi G, Chaudhari S, Gaundana R, Boddu S, HS, 2015., chapter 12. Selection of Excipients Based on the Biopharmaceutics Classification System of Drugs. 2015; 357-359.
2. Jeong-Soo Kim, Min-Soo Kim, Hee Jun Park, Shun-Ji Jin, Sibeum Lee, Sung-Joo Hwang. Physicochemical properties and oral bioavailability of amorphous atorvastatin hemi-calcium using spray-drying and SAS process. 2008.
3. Wicaksono Y, Wisudyaningsih B, Studi termodinamika dan kinetika kelarutan kokristal atorvastatin. 2015.
4. D. Gozali S. Megantara J, Levita, H.H Bahti, Soewandhi, Abdassah1. Padjajaran University; Virtual screening of cofomers for atorvastatin co-crystallization and the characterizations of the co-crystals. 2016.
5. Setyawan D, sari R, yusuf H, primaharinastiti R. Airlangga University, preparation and characterization of artesunate - nicotinamide cocrystal by solvent evaporation and slurry method.2013.
6. Min-Soo Kim, Shun-Ji Jin, Jeong-Soo Kim, Hee Jun Park, Ha-Seung Song, Reinhard H.H. Neubert, Sung-Joo Hwang. Chungnam National University, Daejeon, Republic of Korea., Preparation, characterization and in vivo evaluation of amorphous atorvastatin calcium nanoparticles using supercritical antisolvent (SAS) process. 2008.
7. Calvin Sun C, University of Minnesota Twin Cities. Cocrystallization for successful drug delivery. 2012.
8. Shayanfar A, Ghavimi H, Hamishehkar H, Jouyban A. Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran., Coamorphous Atorvastatin Calcium to Improve its Physicochemical and Pharmacokinetic Properties. 2013.
9. Ye Sun, Lei Zhu, Tian Wu, Ting Cai, Erica M. Gunn and Lian Yu1. Stability of Amorphous Pharmaceutical Solids: Crystal Growth Mechanisms and Effect of Polymer Additives.2012.
10. X-ray Powder Diffraction (XRD) [Internet]. Techniques. [cited 2017 Feb 2]. Available from: http://serc.carleton.edu/research_education/geochemsheets/techniques/XRD.html
11. Kim MS., Jin SJ., Kim JS., Park HJ., Song HS., Neubert RHH., Hwang SJ., 2008., Preparation, characterization and in vivo evaluation of amorphous atorvastatin calcium nanoparticles using supercritical antisolvent (SAS) process. Eur J Pharm Biopharm.
12. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. J Comput Chem 2009;30(16):2785–2791
13. Blagden N, De Matas M, Gavan PT, York P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. Adv Drug Delivery Rev 2007;
14. Iyan s, Achmad f, Muchtaridi, Ika. A novel of cocrystalzation to improve solubility and dissolution rate of simvastatin

Formulasi dan Karakterisasi Sistem Dispersi Padat Asam Usnat-Hidroksi Propil Metil Cellulosa (HPMC)

Wahyuni, Rina¹, Zaini, Erizal², Permata Sari, Indah^{1*}

¹Bagian Farmasetika, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi, Padang, INDONESIA

²Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, INDONESIA

Corresponding author: Rina Wahyuni*, rinawahyuni.apt@gmail.com

ABSTRAK

Asam usnat merupakan metabolit sekunder, dihasilkan oleh beberapa spesies lumut kerak (*Usnea sp*) yang memiliki banyak aktifitas farmakologis, namun pengembangannya sebagai salah satu kandidat obat terbatas karena kelarutannya sangat rendah, sehingga menghasilkan bioavailabilitas yang jelek. Sehingga diperlukan teknik formulasi yang dapat memperbaiki kelarutannya, salah satunya dengan pembentukan sistem dispersi padat menggunakan pembawa yang bersifat hidrofili. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pembentukan sistem dispersi padat asam usnat-Hidroksi Propil Metil Cellulosa (HPMC) terhadap karakteristik fisiko kimia asam usnat dan laju disolusi asam usnat.

Sistem dispersi padat asam usnat-HPMC dibuat menggunakan metode pelarutan, dengan perbandingan jumlah asam usnat-HPMC untuk F1, F2, F3 berturut turut adalah 1:2; 1:1; 2:1. Karakterisasi fisiko kimia sistem dispersi padat meliputi distribusi ukuran partikel, morfologi permukaan partikel dengan *Scanning Electron Microscopy (SEM)*, derajat kristalinitas dengan *X-Ray Diffraction (XRD)*, perubahan suhu lebur dan entalpi panas dengan *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*, serta penentuan laju disolusi.

Dari hasil penelitian diketahui bahwa sistem dispersi padat asam usnat-HPMC dapat memperbaiki karakteristik fisiko kimia asam usnat, yaitu terjadinya pengurangan ukuran partikel sistem dispersi padat, terjadinya penurunan derajat kristalinitas sistem dispersi padat, terjadinya penurunan suhu lebur dan entalpi panas sistem dispersi padat dibandingkan campuran fisik dan asam usnat murni, serta terjadi peningkatan laju disolusi pada sistem dispersi padat dibandingkan campuran fisik dan asam usnat murni, yaitu 38,2812%±0,2968; 52,3108%±0,2698; 76,0619%±0,5419; 85,2021%±0,4699; dan 94,8235%±0,7170, berturut turut untuk asam usnat murni, campuran fisik, F1, F2 dan F3. Analisa statistik menggunakan anova satu arah menunjukkan adanya perbedaan efisiensi disolusi yang signifikan antara asam usnat murni, campuran fisik, F1, F2 dan F3 pada sig. 0,05

Kata Kunci: asam usnat, *Hidroksi Propil Metil Cellulosa (HPMC)*, sistem dispersi padat, metode pelarutan.

PENDAHULUAN

Asam usnat merupakan salah satu metabolit sekunder yang dihasilkan tumbuhan turunan lichen yang paling ekstensif dipelajari, karena dilaporkan menunjukkan aktivitas biologis seperti antimikroba, antivirus, antipprotozoal, antiproliferatif, antiinflamasi dan sifat analgesik. Oleh Namun banyak aktivitas farmakologi dan efek terapeutik yang menurun karena sifatnya yang non-polar, kelarutannya yang rendah, kemampuan penyerapan kurang

dan sifatnya yang hepatotoksik. Hal ini menyebabkan terapi asam usnat belum diperkenalkan^{1,2,3}.

Bioavailabilitas suatu obat dipengaruhi oleh kelarutan obat dan laju disolusinya. Kelarutan obat yang rendah menyebabkan absorpsi yang tidak sempurna, sehingga menurunkan bioavailabilitas obat itu sendiri⁴. Laju disolusi merupakan tahap yang menentukan dalam proses absorpsi obat. Semakin baik disolusi obat maka akan semakin baik pula laju absorpsinya sehingga efek terapeutik obat dapat tercapai dengan cepat⁵. Oleh karena itu upaya untuk peningkatan laju disolusi sangat diperlukan untuk dapat meningkatkan bioavailabilitas. Salah satu cara untuk meningkatkan laju disolusi adalah dengan menggunakan sistem dispersi padat⁶.

Sistem dispersi padat merupakan suatu campuran yang homogen dari satu atau lebih bahan aktif dalam matriks yang inert pada keadaan padat, dengan tujuan agar laju disolusi dan bioavailabilitas obat yang kelarutannya dalam air rendah dapat meningkat⁷. Dengan dispersi padat, bahan obat yang sukar larut dalam air akan didispersikan ke dalam suatu matriks yang mudah larut. Sehingga akan mengurangi ukuran partikel dengan membentuk suatu campuran eutentik. Serta terjadinya kompleksasi dan terbentuknya partikel yang lebih mudah larut⁸.

Salah satu polimer yang dapat dikembangkan pada sistem dispersi padat adalah Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC). HPMC merupakan bahan matriks gel dan bahan bioadhesi hidrofilik yang banyak digunakan dalam sediaan farmasi. HPMC merupakan eksipien yang banyak dipilih oleh sebagian besar formulator sebagai sistem matriks hidrofilik karena pembentukan gel yang cepat sehingga dapat mengontrol pelepasan obat awal⁹.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Asam usnat, Hidroksipropil Metilselulosa, metanol *Pro analysis*, paraffin cair, kalium dihidrogen fosfat, dan air suling.

Metode

Sistem dispersi padat asam usnat-HPMC dibuat dengan metode pelarutan. Sistem dispersi padat dibuat sebanyak 3 (tiga) formula dengan perbandingan jumlah asam usnat dan HPMC untuk F1, F2 dan F3 berturut turut adalah 1:2; 1:1; 2:1. Sebagai pembanding dibuat campuran fisik asam usnat-HPMC. Karakterisasi fisiko kimia sistem dispersi padat meliputi distribusi ukuran partikel, morfologi permukaan partikel dengan *Scanning Electron Microscopy (SEM)*, derajat kristalinitas dengan *X-Ray Diffraction (XRD)*, perubahan suhu lebur dan entalpi panas dengan *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*, serta penentuan laju disolusi.

Pembuatan sistem dispersi padat dan campuran fisik asam usnat-HPMC

Campuran fisik asam usnat-HPMC di buat dengan perbandingan 1:1. Asam usnat dan HPMC dicampur dan dihomogenkan kemudian diayak dengan ayakan mesh, disimpan di dalam desikator.

Sistem dispersi padat dibuat dengan metode peleburan. Masing-masing formula ditimbang sesuai dengan komposisi. Serbuk asam usnat dan asam usnat masing masing dimasukkan ke dalam beker glass dan dilarutkan dalam metanol sampai terbentuk larutan jernih. Kedalam larutan asam usnat ditambahkan larutan HPMC secara perlahan-lahan sambil

diaduk. Kemudian campuran larutan yang dihasilkan diuapkan dan dikeringkan dalam oven vakum pada suhu $40^{\circ} - 50^{\circ}\text{C}$ sampai kering. Padatan yang dihasilkan dikerok dan digerus dalam mortir, kemudian dilewatkan pada ayakan mesh dan disimpan di dalam desikator.

Karakterisasi fisiko kimia sistem dispersi padat dan campuran fisik asam usnat-HPMC

Penentuan distribusi ukuran partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel menggunakan mikroskop yang dihubungkan dengan perangkat digital optilab dan laptop. Pemeriksaan distribusi ukuran partikel ini dilakukan dengan menghitung partikel sebanyak 1000 partikel.

X-Ray Diffraction (XRD)

Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan difraktometer sinar-X. Kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam Cu, filter $K\alpha$, voltase 40 kV, arus 20 mA, analisis pengukuran pada rentang 2θ $7 - 47^{\circ}$. Sampel diletakkan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Alat dioperasikan dengan kecepatan pengukuran $0,05^{\circ}$ per menit.

Scanning Electron Microscop (SEM)

Sampel dilapisi dengan lapisan tipis dari palladium-emas sebelum dianalisis. Kemudian diamati morfologi permukaan zat dengan berbagai perbesaran. SEM bekerja menggunakan kecepatan sinar 5kV.

Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Analisis termal sampel dilakukan dengan menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* yang dikalibrasi suhunya dengan indium. Sampel sejumlah 5 mg diletakkan pada pan aluminium yang tertutup. Alat DSC diprogram pada rentang suhu 20°C sampai 360°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit.

Penentuan Profil Disolusi

Penentuan profil disolusi asam usnat dilakukan dengan metode dayung dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada suhu diatur $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, kecepatan 100 rpm. Asam usnat murni ditimbang 50 mg dan setara 50 mg untuk campuran fisik dan sistem dispersi padat asam usnat-HPMC. Dimasukkan ke dalam wadah dayung dan diputar. Larutan disolusi dipipet sebanyak 5 mL pada menit ke 5, 15, 30, 45, dan 60. Pada setiap pemipetan, larutan dalam labu diganti dengan medium disolusi (volume dan suhu yang sama pada saat pemipetan). Serapan larutan yang telah dipipet dari medium disolusi diukur pada panjang gelombang maksimum. Kadar asam usnat yang terdisolusi pada setiap waktu dapat dihitung dengan menggunakan persamaan regresi dari kurva kalibrasi.

HASIL

Hasil analisa distribusi ukuran partikel memperlihatkan ukuran partikel serbuk dispersi padat berada pada rentang $7,5\ \mu\text{m} - 190,05\ \mu\text{m}$ (tabel 1). Kurva distribusi ukuran partikel disajikan pada gambar 1.

Hasil SEM asam usnat menunjukkan serbuk kristal jarum dengan ukuran yang besar, sedangkan HPMC terlihat berbentuk bongkahan dengan tekstur halus, namun pada permukaan sedikit kurang rata. Pada campuran fisik terlihat bentuk morfologi partikel asam

usnat dan HPMC yang masih menyerupai bentuk murni, yang berarti belum terjadi interaksi fisika antara kedua zat. Pada sistem dispersi padat asam usnat-HPMC formula 1, formula 2, dan formula 3 dapat dilihat morfologi kedua zat sudah tidak dapat dibedakan lagi. Secara nyata bahwa asam usnat dilapisi oleh HPMC dengan bentuk yang tidak beraturan dan permukaan yang lebih kasar, hal ini menunjukkan telah terjadi interaksi fisika antara asam usnat dan HPMC. Hasil ini disajikan dalam gambar 2.

Dari hasil analisis difraksi sinar-X dapat diketahui bahwa asam usnat murni menunjukkan puncak interferensi yang khas dan tajam pada sudut 2θ ($9,75040^\circ$; $19,68136^\circ$ dan $27,06320^\circ$) dengan intensitas kristalin sebesar 19034, 4466,4 dan 2490,1. Difraktogram HPMC juga menunjukkan karakteristik amorf. Pada difraktogram campuran fisika puncak kristalin asam usnat terlihat jelas pada sudut 2θ ($9,75040^\circ$; $19,68136^\circ$ dan $27,06320^\circ$) dengan derajat kristalinitas asam usnat yang menurun menjadi 11251, 2713,7 dan 2239,4. Pada F1 terjadi penurunan puncak interferensi yang tidak terlalu jauh dari campuran fisik yang terlihat pada puncak kristalin asam usnat pada sudut 2θ $19,68136^\circ$ dan $27,06320^\circ$ yaitu 2157,7 dan 2073,0. Puncak interferensi untuk F2 pada sudut 2θ ($9,75040^\circ$; $19,68136^\circ$ dan $27,06320^\circ$) yaitu 3421,3, 1862,8 dan 2022,1 sedangkan pada F3 terlihat penurunan derajat kristalin yang signifikan pada sudut 2θ ($9,75040^\circ$; $19,68136^\circ$ dan $27,06320^\circ$) yaitu 2570,6, 1012,1 dan 10,73. Difraktogram XRD ini dapat dilihat pada gambar 3.

Termogram DSC asam usnat menunjukkan puncak endotermik yang tajam pada temperatur $204,24^\circ\text{C}$ yang merupakan peristiwa peleburan dari asam usnat dengan entalpi sebesar $91,59\text{ J/g}$ termogram HPMC menunjukkan puncak endotermik yang lebar pada temperatur $95,96^\circ\text{C}$ dengan entalpi $252,88\text{ J/g}$. Pada campuran fisika terdapat dua puncak endotermik yaitu pada suhu $74,60^\circ\text{C}$ dengan entalpi sebesar $8,57\text{ J/g}$ dengan puncak yang melebar dan yang kedua pada suhu $201,41^\circ\text{C}$ dengan entalpi sebesar $57,04\text{ J/g}$, disini dapat terlihat bahwa titik lebur masih mengikuti titik lebur asam usnat dan HPMC murni. Sedangkan pada serbuk dispersi padat asam usnat-HPMC masing-masing formula terjadi interaksi fisika berupa pergeseran titik lebur. Pada F1 terlihat pula dua puncak endotermik yaitu pada suhu $81,21^\circ\text{C}$ dengan entalpi sebesar $85,57\text{ J/g}$ dan pada suhu $190,52^\circ\text{C}$ dengan entalpi $27,02\text{ J/g}$, pada F2, puncak endotermik bergeser pada suhu $78,93^\circ\text{C}$ dan $193,90^\circ\text{C}$ dengan entalpi sebesar $54,64\text{ J/g}$ dan $31,23\text{ J/g}$ dan pada F3, puncak endotermik terlihat pada suhu $79,87^\circ\text{C}$ dan $192,9^\circ\text{C}$ dengan entalpi sebesar $70,54\text{ J/g}$ dan $42,57\text{ J/g}$. Termogram ini disajikan dalam gambar 4.

Hasil uji disolusi disajikan dalam persentase asam usnat murni yang terdisolusi selama 60 menit, yaitu sebesar $38,2812\% \pm 0,2968$; $52,3108\% \pm 0,2698$; $76,0619\% \pm 0,5419$; $85,2021\% \pm 0,4699$; dan $94,8235\% \pm 0,7170$, berturut turut untuk asam usnat murni, campuran fisik, F1, F2 dan F3 (tabel 2). Kurva profil disolusi disajikan dalam gambar 5. Nilai efisiensi disolusi untuk asam usnat murni, campuran fisik, dispersi padat F1, F2, dan F3 berturut-turut adalah $22,2125\% \pm 0,7122$; $37,1359\% \pm 0,2312$; $52,9732\% \pm 0,1299$; $60,1182\% \pm 0,217$ dan $71,0846\% \pm 0,32870$. Analisis statistik dengan ANOVA satu arah menunjukkan adanya perbedaan efisiensi disolusi yang signifikan antara asam usnat murni, campuran fisik, F1, F2 dan F3 pada sig 0,05.

PEMBAHASAN

Distribusi ukuran partikel yang lebih kecil pada sistem dispersi padat disebabkan karena dalam pembuatan serbuk dispersi padat kedua komponen terhomogen secara sempurna sehingga mengalami penggabungan dan mengalami proses pelarutan yang akan mengubah

serbuk menjadi bentuk molekuler dan menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil. Hasil difaktogram serbuk dispersi padat menunjukkan munculnya puncak interferensi dari masing-masing komponen dengan penurunan intensitas puncak, Hal ini disebabkan karena pembentukan cacat pada kristal yang berkontribusi terhadap peningkatan laju disolusi dispersi padat¹⁰. Terjadinya penurunan titik lebur dan pengurangan entalpi pada serbuk dispersi padat adalah akibat struktur kristal asam usnat yang telah berubah menjadi amorf. Hal ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan laju disolusi sistem dispersi padat asam usnat. Konsentrasi HPMC berpengaruh terhadap peningkatan laju disolusi asam usnat dimana serbuk dispersi padat pada formula 3 dengan jumlah HPMC yang paling sedikit menunjukkan peningkatan laju disolusi yang paling tinggi dibandingkan dengan serbuk dispersi padat formula 2 dan 1 dengan jumlah HPMC yang lebih banyak, Hal ini kemungkinan disebabkan karena HPMC yang membentuk larutan koloid dalam medium disolusi sehingga akan membentuk difusi asam usnat ke dalam medium disolusi, tetapi sifat HPMC yang membentuk lapisan hidrogel yang viskositasnya tinggi bila kontak dengan medium, gel ini merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat¹¹, sehingga HPMC dengan jumlah sedikit akan membuat asam usnat lebih cepat untuk berdifusi ke dalam medium.

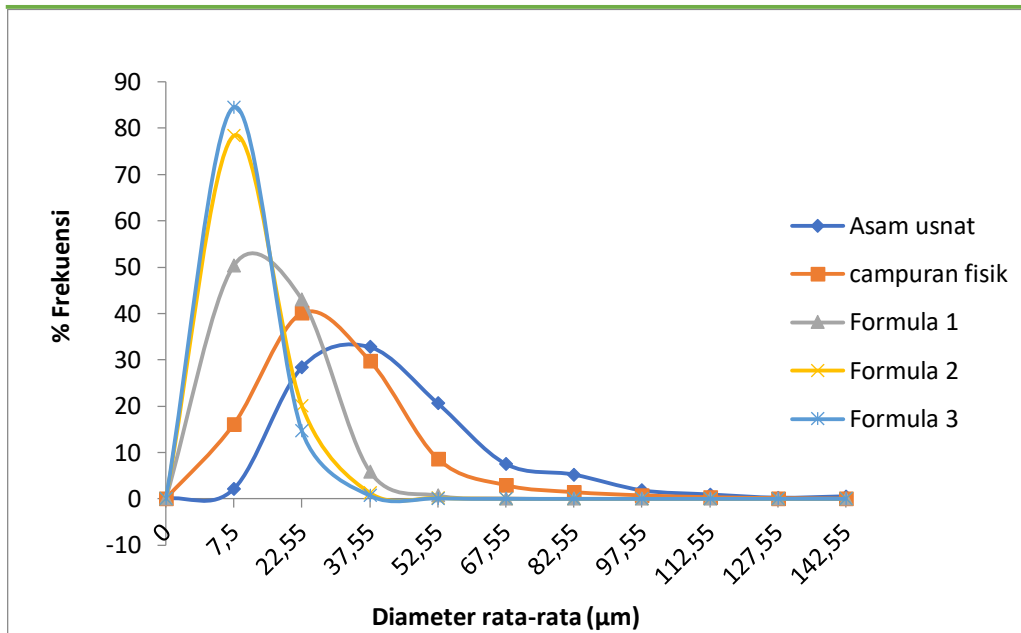
KESIMPULAN

Pembentukan sistem dispersi padat asam usnat dengan pembawa HPMC dapat memperbaiki karakteristik fisiko kimia dan laju disolusi asam usnat. Penggunaan HPMC dalam konsentrasi kecil lebih efektif meningkatkan laju disolusi asam usnat dibandingkan dalam jumlah besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Devasena, T., Mariawilliam, S.M., Francis, A.P. (2014). In Situ Isolation And Characterization Of Nano Usnic Acid For Medical Applications. *International Journal of Pharmacy And Pharmaceutical sciences*, 6, (6). 0975-1491
2. Francolini, I., Taresco, V., Crisante, F., Martinelli, A., Dario, L., & Piozzi, A. (2013). Water Soluble Usnic Acid- Polyacrylamide Complexes With Enhanced antimicrobial Activity Against *Staphylococcus epidermidis*. *International Journal of Molecular Sciences*, 14, 7356-7369.
3. Lira, M. C.B., Ferraz, M. S., Silva, D. G. V. C., Cortes, M. E., Teixeira, K. L., Ceatano, N. P., Sinistera, R. D., Ponchel, G., & Magalhaes, N. S. S. (2009). Inclusion Complex of Usnic Acid With B-cyclodextrin Characterization and Nanoencapsulation Into Liposomes. *J Incl Phenom Chem*, 64, 215-224.
4. Lian, C. N., Lee, S. E., Lee, J. K., Kim, T. H., Jang, W. S., Choi, J. S., Kim, Y. H., Kim, J. K., & Park, J. S. (2016). Solubilization And Formulation Of Chrysofenicol C In Solid Dispersion With Hydrophilic Carriers. *International Journal of Pharmaceutics*, 512, 314-321.
5. Ansel, H.C. (2008). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. (Edisi IV). Penerjemah: Farida Ibrahim. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI Press).
6. Shingh, S., Baghel, R. S., & Yadav, L. (2011). A Review On Solid Dispersion. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2, (9), 1078-1095.

7. Serajuddin, A. T. M. (1999). Solid of Poorly Water-Soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problem, And Recent Breakthroughs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88, (10), 1058-1065.
8. Chiou, W. L., & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60, (9), 1281-1302.
9. Huichao, W., Shouying, W., Yang, L., & Di, W. (2014). The Application of Biomedical Polymer Material Hydroxyl Propyl Methyl Cellulose (HPMC) in Pharmaceutical Preparation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6, (5), 155-160.
10. Zaini, E. & Umar, S. (2007). Karakterisasi Fisikokimia dan Laju Disolusi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Pembawa Polietilenglikol 6000. *Journal Ilmiah Farmasi*, 6, (1). 101-104.
11. Sudi, R. (2011). Pengaruh Proporsi Drug Load Terhadap Disolusi Dispersi Padat Spray Dried Isolat Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* C-95) – HPMC E-15, Skripsi, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta

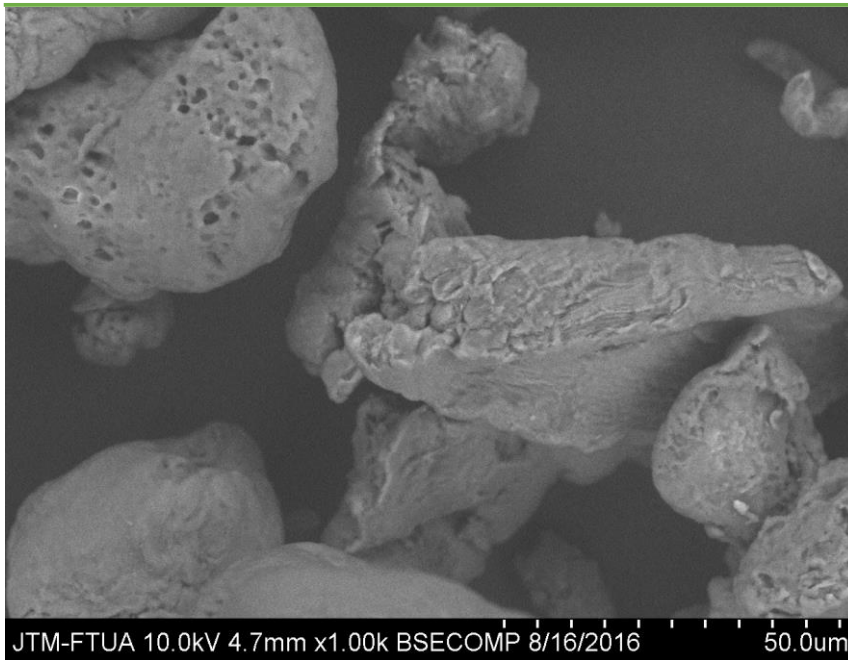


Gambar 1. Kurva Distribusi Ukuran Partikel

Gambar 2. Hasil SEM



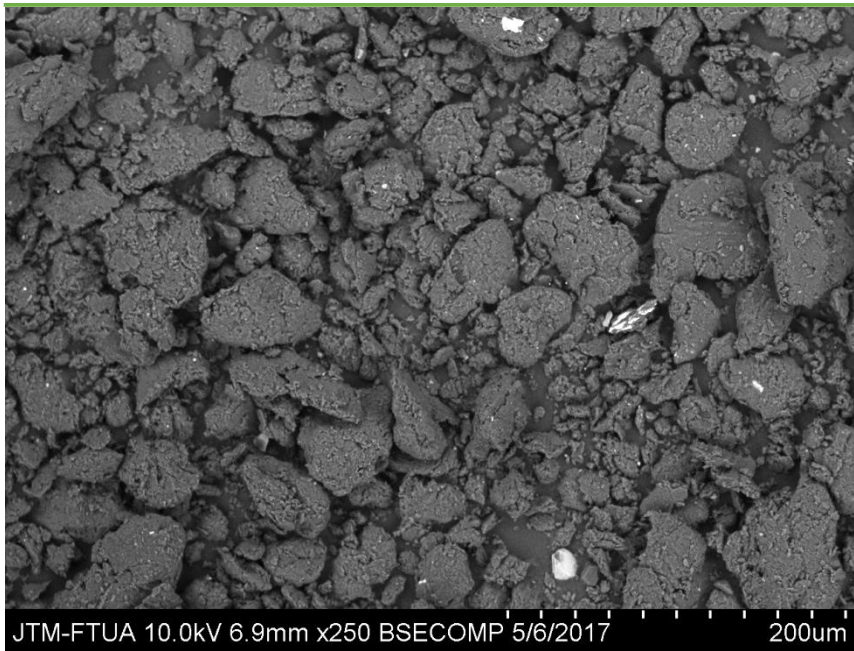
a. SEM Asam Usnat dengan perbesaran 250x



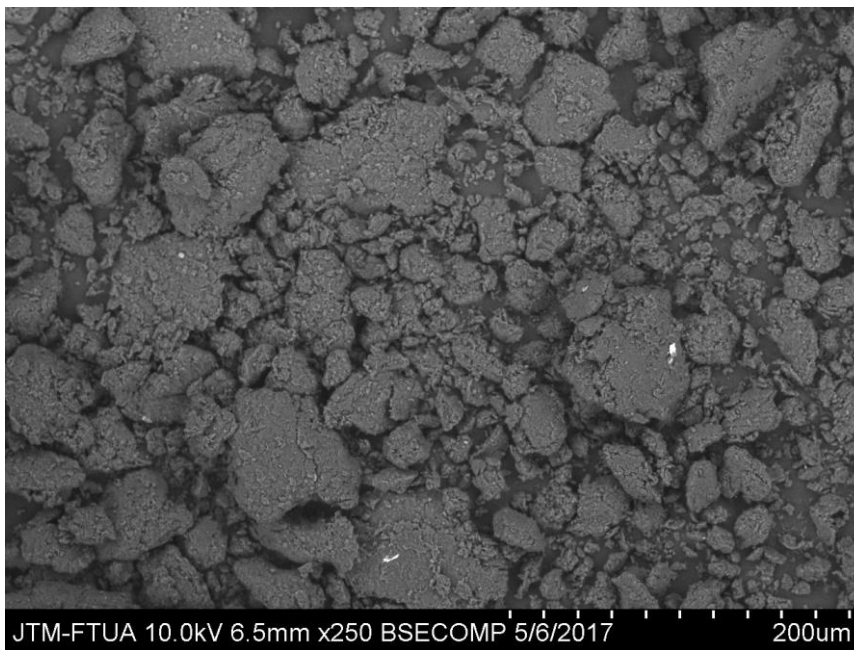
b. SEM Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dengan perbesaran 1000x



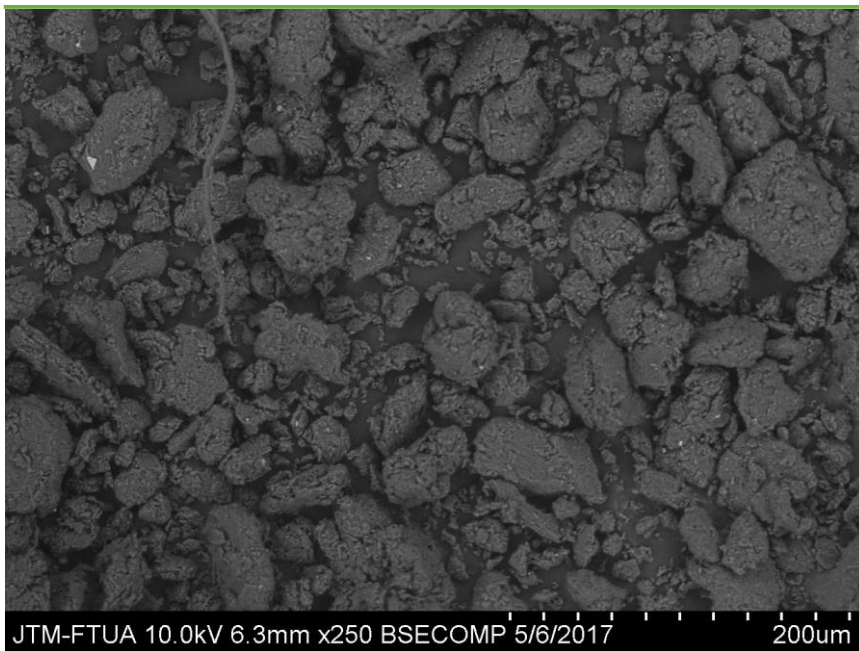
c. SEM Campuran Fisik dengan perbesaran 250x



d. SEM Dispersi padat formula 1 dengan perbesaran 250x

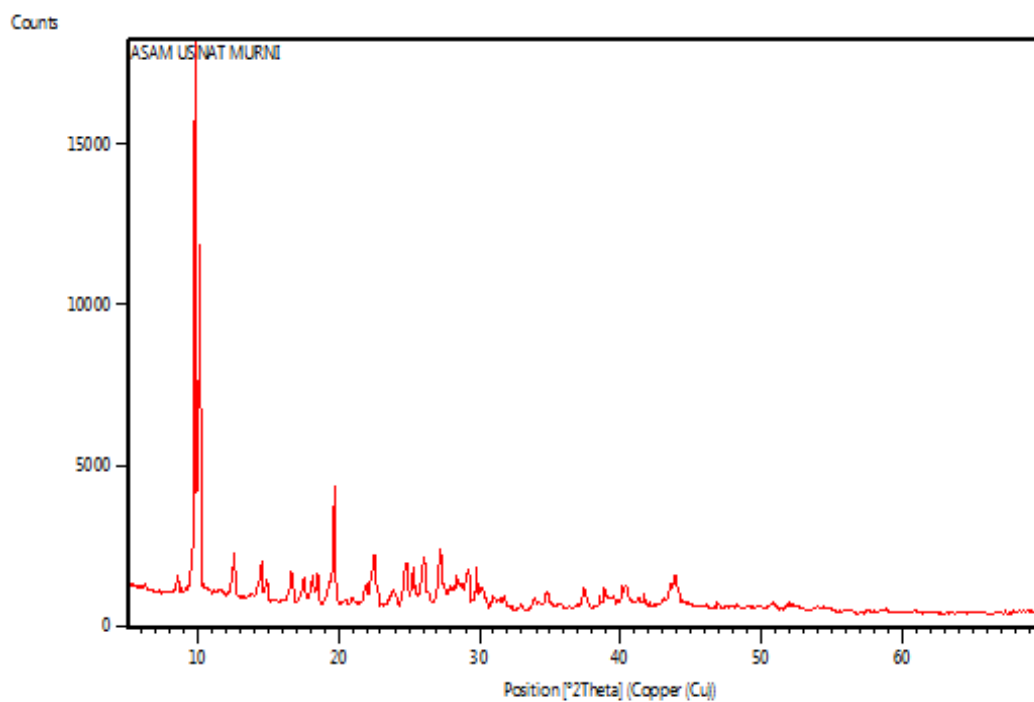


e. SEM Dispersi padat formula 2 dengan perbesaran 250x

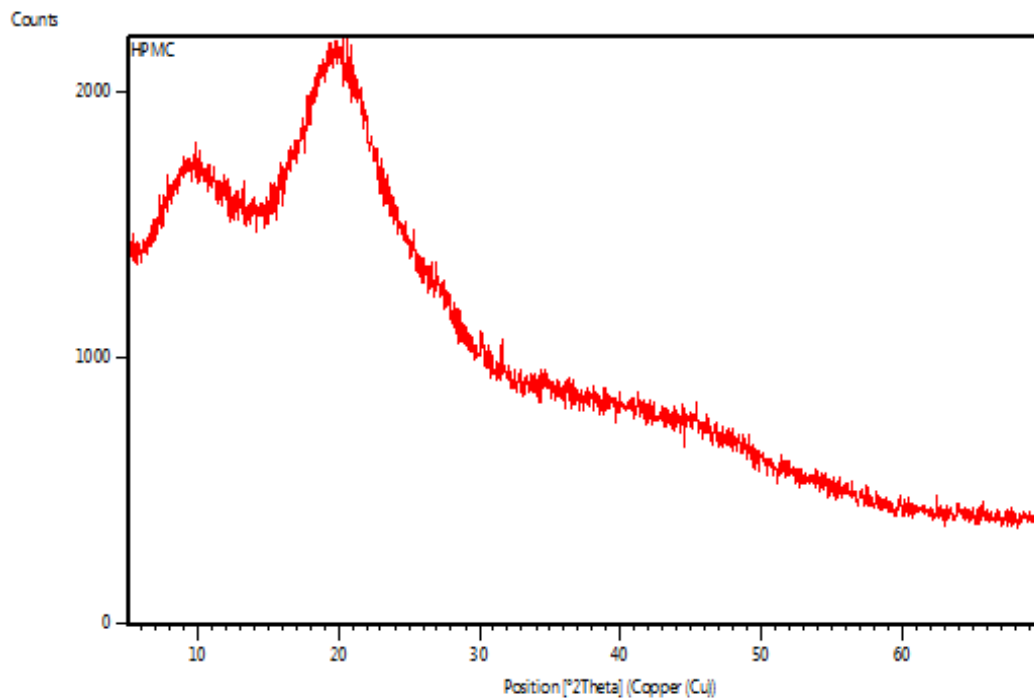


f. SEM Dispersi padat formula 3 dengan perbesaran 250x

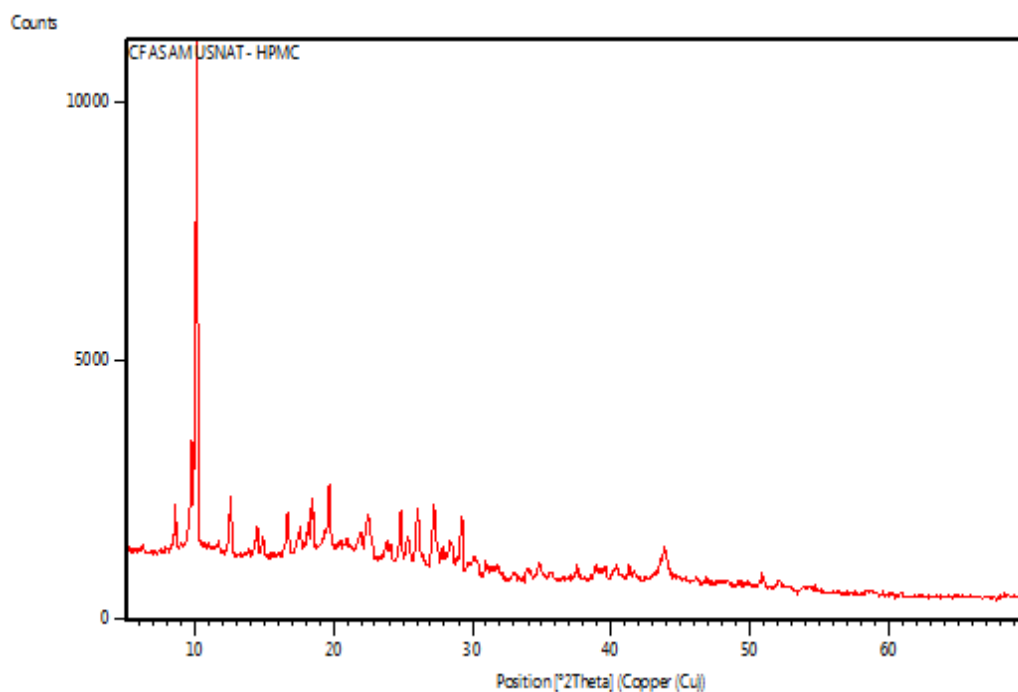
Gambar 3. Difraktogram Sinar X



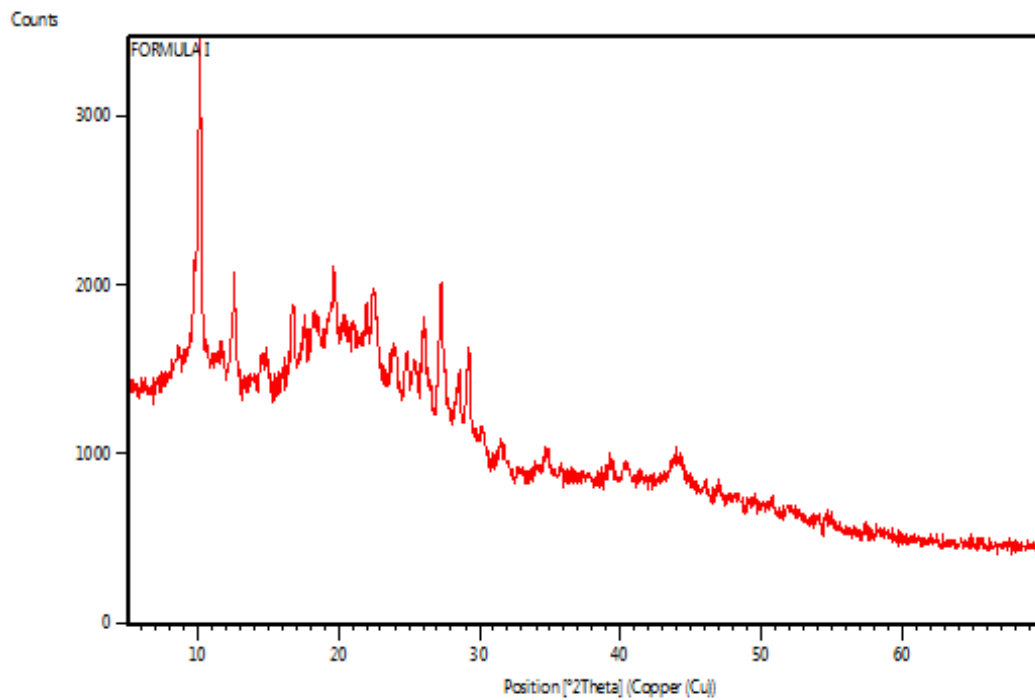
a. Difraktogram Sinar X Asam Usnat Murni



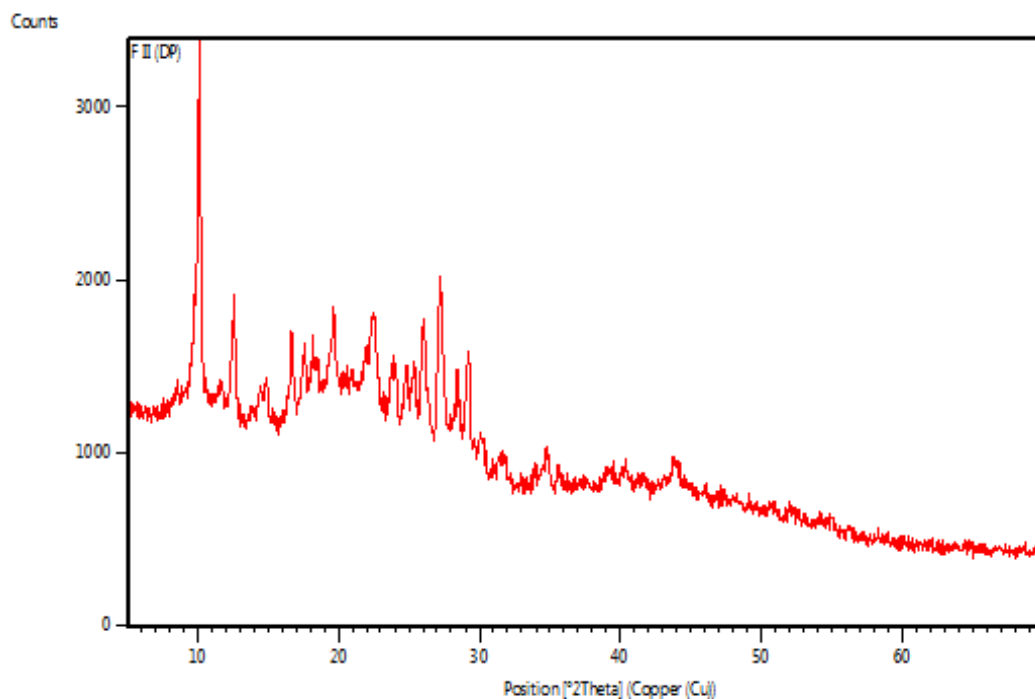
b. Difraktogram Sinar X Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)



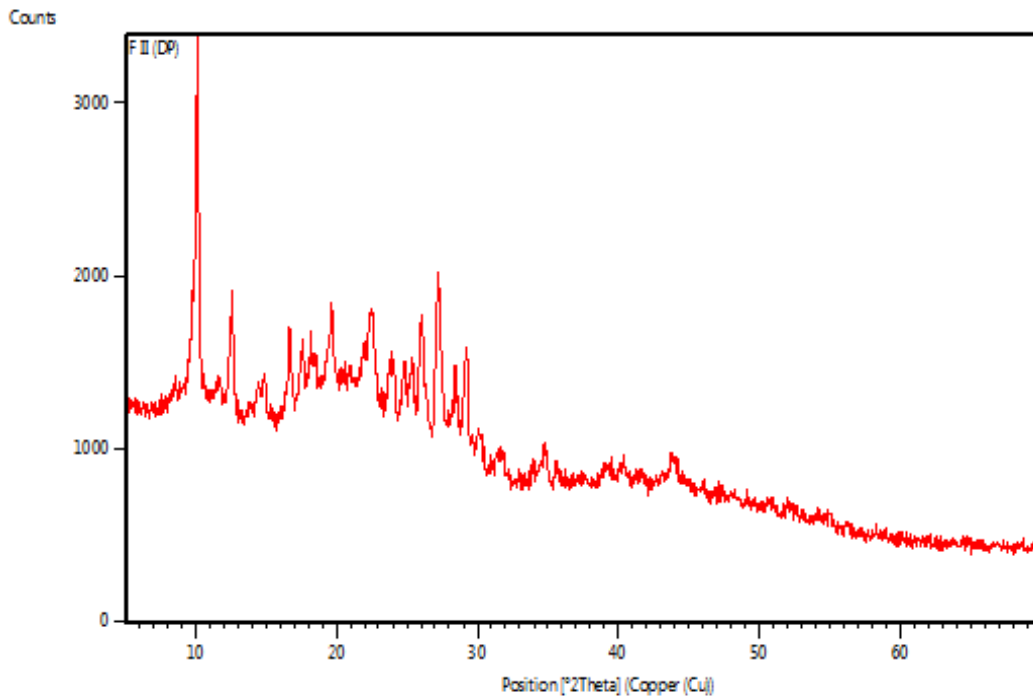
c. Difraktogram Sinar X Campuran Fisik



d. Difraktogram Sinar X Dispersi Padat Formula 1

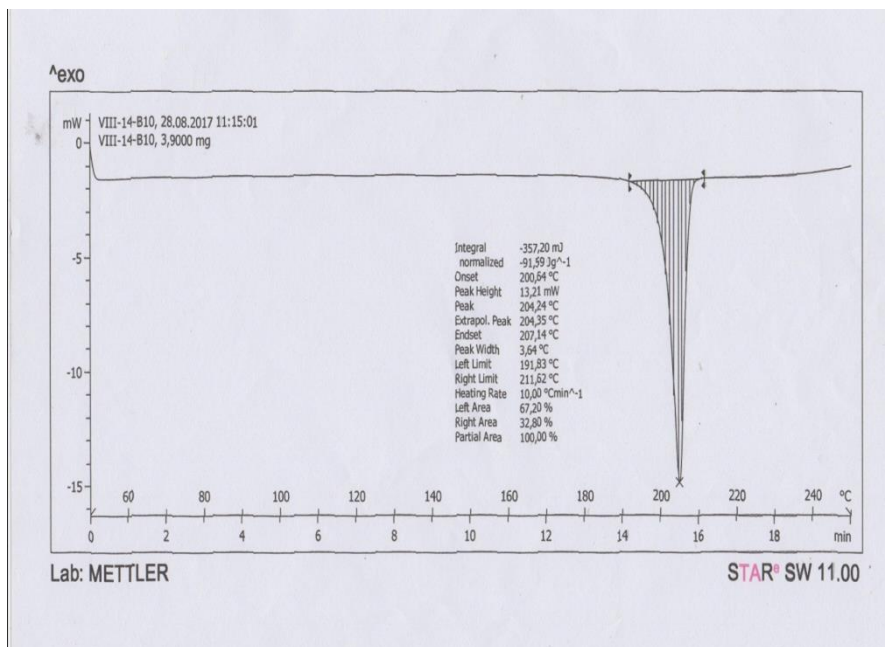


e. Difraktogram Sinar X Dispersi Padat Formula 2

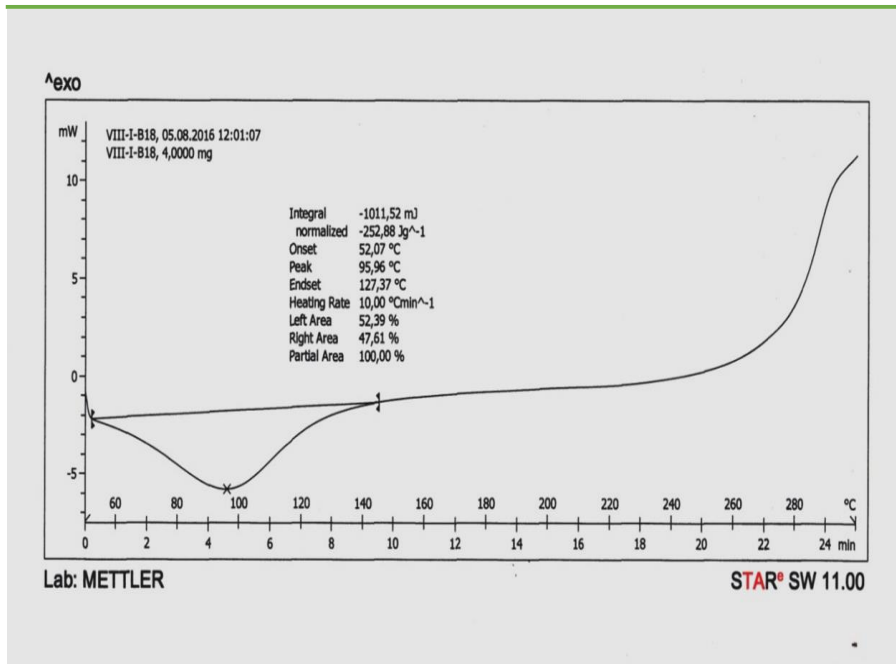


f. Difraktogram Sinar X Dispersi Padat Formula 3

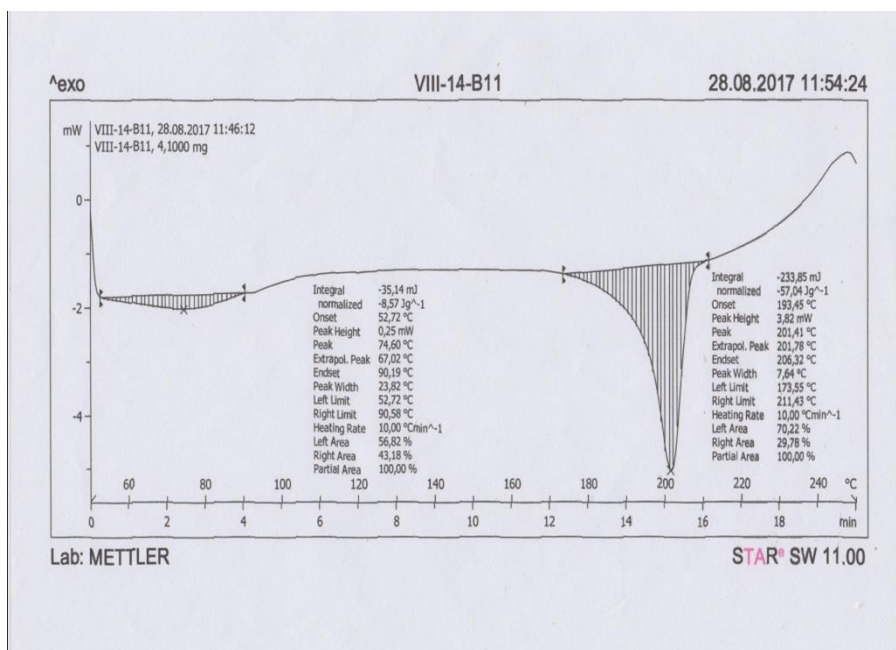
Gambar 4. Termogram DSC



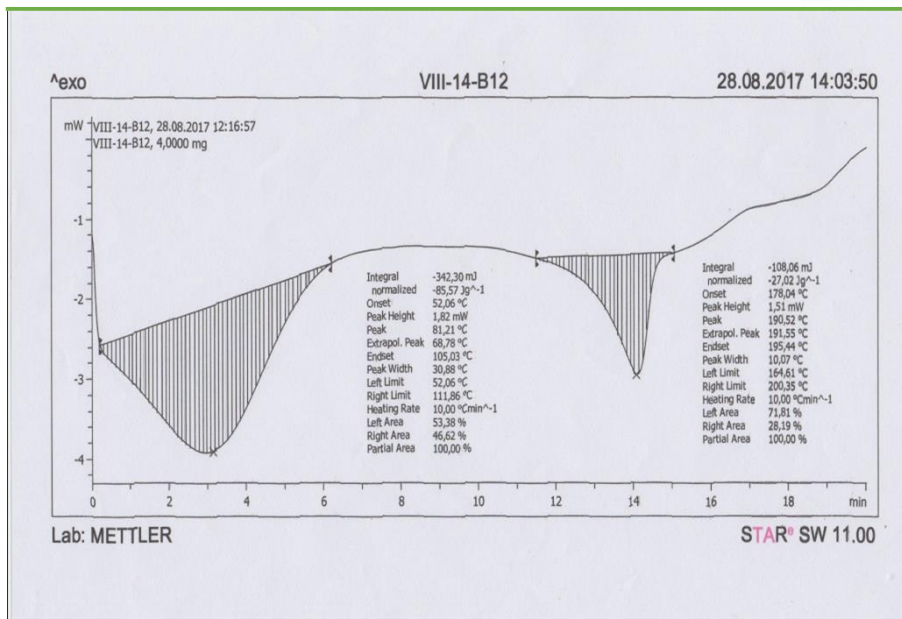
a. Termogram *Differential Scanning Calorimetry* Asam Usnat



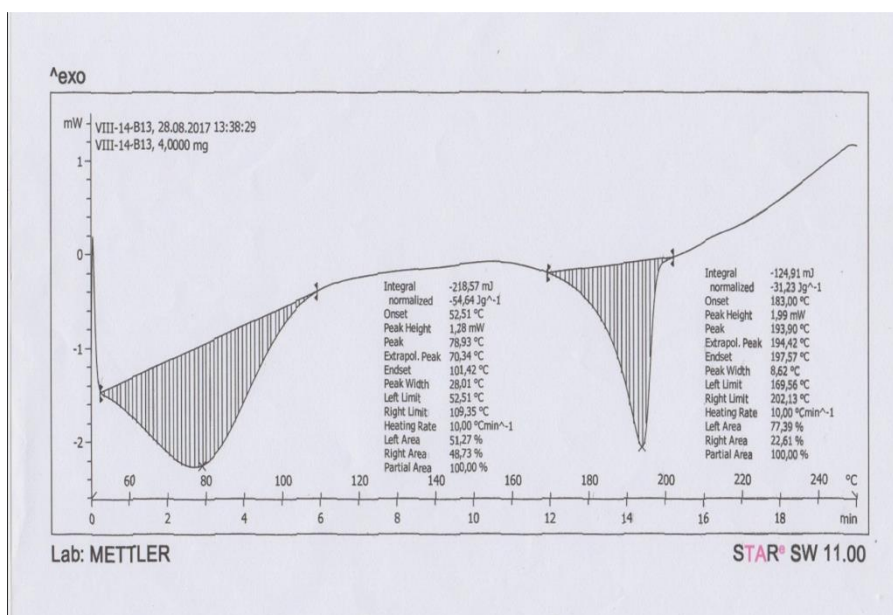
b. Termogram *Differential Scanning Calorimetry* Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)



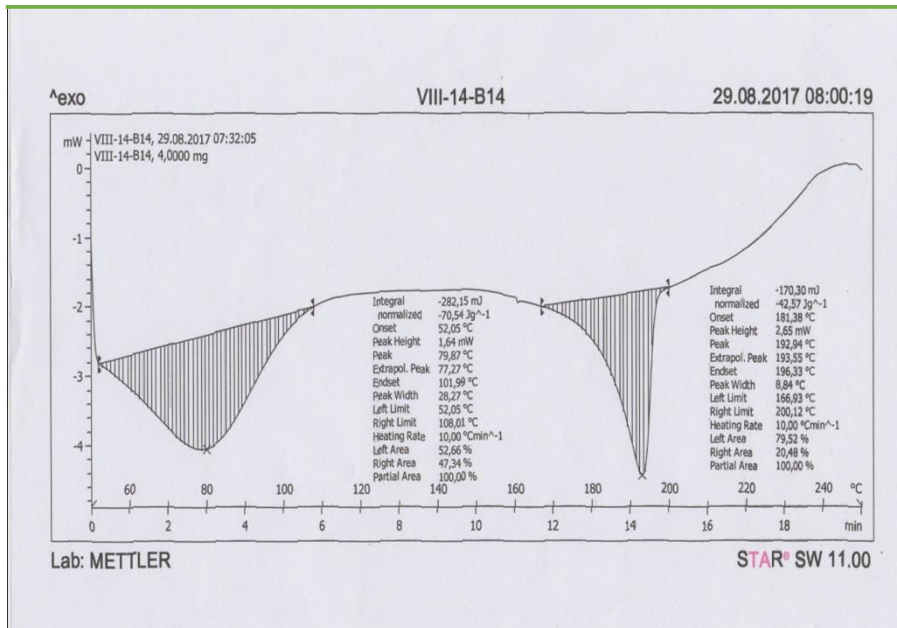
c. Termogram *Differential Scanning Calorimetry* Campuran Fsik



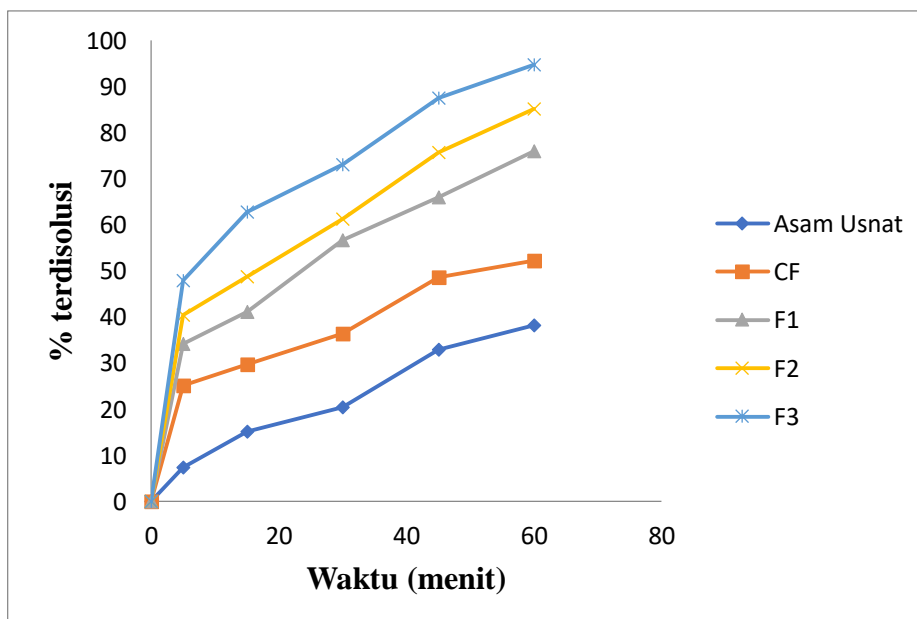
d. Termogram *Differential Scanning Calorimetry* Dispersi Padat Formula 1



e. Termogram *Differential Scanning Calorimetry* Dispersi Padat Formula 2



f. Termogram *Differential Scanning Calorimetry* Dispersi Padat Formula 3



Gambar 5. Kurva profil disolusi

Tabel 1. Distribusi Ukuran Partikel

Rata-rata Ukuran Partikel (d)	AU (%)	CF (%)	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
7,5	2,1	16,1	50,3	78,4	84,5
22,55	30,5	56,2	93,3	98,5	99,2
37,55	63,3	86	99,2	99,8	99,9
52,55	83,9	94,6	99,9	100	100
67,55	91,4	97,5	100	100	100
82,55	96,6	98,9	100	100	100
97,55	98,4	99,6	100	100	100
112,55	99,3	99,9	100	100	100
142,55	99,5	100	100	100	100
190,05	100	100	100	100	100

Tabel 2. Hasil Uji Disolusi

Waktu (menit)	Persen terdisolusi (%) \pm SD				
	Asam Usnat	CF	F1	F2	F3
5	7,3942 \pm 0,2713	25,0966 \pm 0,8140	34,1828 \pm 0,2713	40,4491 \pm 0,27133	47,9687 \pm 0,7179
15	15,1115 \pm 1,4346	29,7791 \pm 1,1832	41,1089 \pm 0,7164	48,8200 \pm 1,2439	62,8043 \pm 0,9819
30	20,4404 \pm 1,7017	36,3839 \pm 0,2706	56,6555 \pm 0,2751	61,2412 \pm 0,2616	73,0680 \pm 0,7225
45	32,8816 \pm 0,5404	48,6399 \pm 0,2706	65,9845 \pm 0,2721	75,7225 \pm 0,00151	87,5354 \pm 0,4647
60	38,2812 \pm 0,2698	52,3108 \pm 0,2698	76,0619 \pm 0,5419	85,2021 \pm 0,4699	94,8235 \pm 0,7170

Formulasi Sediaan Kosmetika Bedak Tabur (*Loose Powder*) dengan Penambahan Sari Buah Alkesa (*Pouteria campechiana*) Sebagai Pewarna Alami

Nurmay Stiani, Sofi^{1*}, Kunipah, Ulfa^{2*}, Mu'jijah^{3*}

^{1,2,3} Fakultas Sains dan Farmasi, Universitas Mathla'ul Anwar Banten

Corresponding Author : Sofi Nurmay Stiani*Sofia24586@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Banyaknya berbagai macam kosmetik yang berasal dari zat kimia dengan berbagai efek samping menuntut akademisi untuk terus mengembangkan penelitian guna menghasilkan sediaan yang baik dan aman terutama yang berasal dari bahan alami sebagai alternatif kosmetik, salah satunya adalah kosmetika bedak tabur (*loose powder*) yang berasal dari pewarna alami sari buah alkesa (*Pouteria campechiana*).

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas, uji pelepasan zat warna, uji iritasi, dan uji kesukaan (*hedonic test*) dari sediaan kosmetika bedak tabur (*loose powder*) yang berasal dari pewarna alami sari buah alkesa (*Pouteria campechiana*) dengan 3 formula yaitu formulasi 1 dengan sari buah alkesa 20%, formulasi 2 dengan 40% sari buah alkesa dan 60% sari buah alkesa pada formulasi ke 3.

Metode: Desain penelitian eksperimental digunakan dalam penelitian ini. Penelitian ini dilakukan di laboratorium Farmasetika Fakultas Sains dan Farmasi, Universitas Mathla'ul Anwar Banten pada bulan Oktober-November 2017.

Hasil penelitian: Hasil identifikasi sari buah alkesa yaitu berwarna kuning, berbau khas, berasa manis dan memiliki tekstur cair. Hasil uji stabilitas warna yang dihasilkan cukup baik. Hasil uji stabilitas warna dalam 30 hari pada Warna, bentuk, dan bau tidak menunjukkan adanya perubahan, sediaan homogen, mudah dioleskan, pH yang di hasilkan 6 (sesuai dengan pH kulit), tidak menyebabkan iritasi saat digunakan serta sediaan yang paling disukai adalah sediaan dengan sari buah alkesa 20% pada formulasi 1.

Kesimpulan: Sari buah Alkesa (*Pouteria campechiana*) dapat digunakan sebagai pewarna alami dalam sediaan kosmetika bedak tabur (*loose powder*) yang memenuhi uji stabilitas dari warna, bentuk, bau, pH, homogenitas serta tidak menyebabkan iritasi kulit. Formula yang paling disukai panelis adalah formula ke-1 dengan sari buah alkesa 20%.

Kata Kunci: kosmetika, bedak tabur, sari buah alkesa, cara pembuatan bedak tabur.

PENDAHULUAN

Besarnya potensi pasar yang dimiliki oleh industri kosmetik nasional, membuat pemerintah tergerak untuk menjaga industri ini untuk dapat terus bertahan (1). Dalam kosmetik, digunakan berbagai macam bahan yang diformulasikan sedemikian rupa agar menghasilkan sediaan yang baik. Tanpa disadari, bahan-bahan tersebut memiliki potensi untuk mengiritasi pengguna kosmetik. Salah satu bahan kosmetik yang dinilai memberikan potensi iritasi adalah bahan pewarna. penggunaan zat warna sintesis dapat berbahaya bagi konsumen, dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, diketahui bahwa penggunaan zat warna sintesis

dapat mengakibatkan efek samping yang menunjukkan sifat karsinogenik yang dapat menyebabkan kerusakan pada hati. Dari 700 pewarna sintesis yang beredar di pasaran, hanya tujuh pewarna yang diperbolehkan menurut FDA untuk digunakan dalam industri pangan, kosmetik, dan farmasi. Adapun tujuh pewarna tersebut yaitu: *blue brilliant*, *indigo carmine*, *eritrosin*, *red allura*, *tartrazine*, *yellow sunset* dan *fast green FCF* (2).

Pewarna yang merupakan bahan alam sangat penting untuk diuji potensi iritasinya, karena kandungan senyawa dalam bahan alam masih campuran dan perlu diteliti lebih lanjut. Salah satu alternatif penggunaan pewarna alami adalah pemanfaatan buah alkesa dapat menggantikan bahan pewarna sintetis/kimia yang berbahaya pada kulit sehingga dalam penelitian ini diharapkan buah alkesa dapat digunakan sebagai pewarna kosmetik bedak yang aman, murah, dan mempunyai intensitas warna yang tidak kalah dengan warna sintetis.

Buah alkesa kaya akan karotenoid sebagai sumber vitamin A (3). Buah alkesa mempunyai aktivitas antioksidan (4). Di Indonesia belum ditemukan penelitian terhadap ekstraksi dan stabilitas zat warna pada buah alkesa, pemanfaatan buah alkesa masih sebatas untuk panganan sehari-hari seperti dodol, kue, dan bahan tambahan pangan lainnya sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ke arah komoditi kosmetik.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah sari buah alkesa (*Pouteria campechiana*) dapat dijadikan sebagai pewarna alami dalam bedak tabur (*loose powder*) dengan dilakukan formulasi sediaan serta uji stabilitas, uji pelepasan zat warna, uji iritasi, dan uji kesukaan (*hedonic test*).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Buah alkesa, zinc oksida, titanium dioksida, magnesium stearat, talcum, magnesium carbonat, perfume dan metyl paraben, alat penggilingan (blender), neraca analitik, *beaker glass*, *erlenmeyer*, batang pengaduk, pisau, talenan, cawan porselen, kain saring dan ayakan No Mesh 100.

Metode

Metode dalam penelitian ini adalah metode eksperimental.

Waktu Penelitian dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan 1 Oktober – 30 November 2017, dan Penelitian ini dilakukan di Laboratorium bagian Farmasetika, Fakultas Sains dan Farmasi, Universitas Mathla'ul Anwar Banten.

Formulasi Bedak Tabur Sari Buah Alkesa

Tabel 1. Formula Bedak Tabur Sari Buah Alkesa

komposisi	Sediaan %			fungsi
	F1	F2	F3	
	20 %	40%	60%	
Sari buah alkesa	50	100	150	digunakan sebagai pengganti pewarna sintesis
Zinc oxide	3.0	3.0	3.0	digunakan sebagai daya penutup, yang daya penutupnya tidak menurun jika terkena air.
Titanium dioxide	3.0	3.0	3.0	digunakan sebagai daya penutup, yang daya penutupnya tidak menurun jika terkena air.
Magnesium stearate	3.0	3.0	3.0	digunakan untuk memperbaiki daya adhesi bedak ke kulit
Magnesium karbonat	4.0	4.0	4.0	digunakan untuk menutupi kemilau pada kulit, yang dapat menyerap perspirasi dan sebum
Talcum	20.0	20.0	20.0	digunakan sebagai bahan penghalus pada sediaan bedak
Metyl paraben	0.4	0.4	0.4	Sebagai pengawet
Parfum	1	1	1	ditambahkan untuk memperbaiki aroma pada bedak

Pembuatan Sari Buah Alkesa dengan cara buah alkesa di cuci bersih (sortasi basah), buah alkesa diiris tipis-tipis dan dihaluskan dengan air dan diambil filtratnya campurkan dengan bahan tambahan lainnya, kemudian dikeringkan dan diayak.

Evaluasi Sari Buah Alkesa

Evaluasi ini meliputi pemeriksaan: Bentuk, warna, aroma, dan rasa

Uji Kestabilan Fisik Pewarna bedak Tabur

Pengamatan Perubahan Bentuk, Warna dan Bau

Pemeriksaan Homogenitas

Pemeriksaan Pelepasan Zat Warna

Pemeriksaan pH

Evaluasi Bedak Tabur

Uji Iritasi Sediaan Dengan Uji Tempel

Kriteria panelis uji iritasi:

Wanita

Usia antara 20-30 tahun

Berbadan sehat jasmani dan rohani

Tidak memiliki riwayat penyakit alergi

Menyatakan kesediaannya dijadikan panelis uji iritasi

Uji Kesukaan (*Hidonic Test*)

untuk panelis non standar adalah 30 orang Kriteria panelis: (5)

Memiliki kepekaan yang tinggi

Berbadan sehat

Tidak dalam keadaan tertekan

Mempunyai pengetahuan dan pengalaman tentang penilaian organoleptik

HASIL

Hasil warna bedak tabur yang dibuat dari sari buah alkesa



Gambar 1. Warna bedak tabur sari buah alkesa

Hasil Uji Kestabilan Fisik Pewarna Bedak Tabur

Tabel 2. Hasil pengamatan perubahan warna, bentuk dan bau

Pengamatan hari ke-	Jenis pengamatan	Sediaan		
		Formula 1	Formula 2	Formula3
1	Warna	K	K	K
	Bentuk	K	K	K
	Bau	W	W	W
5	Warna	K	K	K
	Bentuk	K	K	K
	Bau	W	W	W

10	Warna	K	K	K
	Bentuk	K	K	K
	Bau	W	W	W
15	Warna	K	K	K
	Bentuk	K	K	K
	Bau	W	W	W
20	Warna	K	K	K
	Bentuk	K	K	K
	Bau	W	W	W
25	Warna	K	K	K
	Bentuk	K	K	K
	Bau	W	W	W
30	Warna	K	K	K
	Bentuk	K	K	K
	Bau	W	W	W

Keterangan :

K : Konsisten

W: Wangi parfum yang digunakan (*fragrance oil*)

Tabel 3. Hasil uji homogenitas sediaan bedak tabur

Sediaan			
% sari alkesa	Formulasi 1	Formulasi 2	Formulasi 3
Hasil uji	Homogen	Homogen	Homogen

Tabel 4. Uji pelepasan zat warna

Sediaan			
% sari alkesa	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Hasil olesan	Tipis	Tebal	Tebal

Tabel 5. Hasil pengujian pH bedak tabur sari buah alkesa

	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Sari alkesa	20%	40%	60%
Kadar pH	6	6	6

Tabel 8. Uji iritasi pada 30 orang panelis :

Nama panelis	Sediaan		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
30 Panelis	Tidak iritasi	Tidak iritasi	Tidak iritasi

Tabel 9. Hasil data skor rata-rata uji kesukaan

Pengujian	Formula 1 (skor nilai)	Interval Skor				
		Tidak suka (0 - 1)	Kurang suka (1,0 - 2)	Cukup Suka (2,01- 3)	Suka ((3,01- 4)	Sangat suka (4,01- 5)
Tekstur bedak tabur	5,8					√
Homogenitas warna	3,6				√	
Aroma	3,8				√	
Warna	4,1					√
	Formula 2					
Tekstur bedak tabur	5,6					√
Homogenitas warna	3,5				√	
Aroma	3,9				√	
Warna	4,0					√
	Formula 3					
Tekstur bedak tabur	5,7					√
Homogenitas warna	3,5				√	
Aroma	3,9				√	
Warna	2,9			√		

PEMBAHASAN

Hasil identifikasi sari buah alkesa yaitu berwarna kuning, berbau khas, berasa manis dan memiliki tekstur cair. Hasil uji stabilitas sediaan pewarna bedak tabur menunjukkan bahwa seluruh sediaan yang dibuat memiliki bentuk dan konsentrasi yang baik. Warna yang dihasilkan juga cukup baik, sediaan warna yang dihasilkan dari ketiga formula yaitu sari buah alkesa 20% pada formula 1 memberikan warna putih kecoklatan, sari buah alkesa 40% pada formula 2 memberikan warna coklat kekuningan, sedangkan sari buah alkesa 60% pada formula 3 memberikan warna coklat tua kekuningan. Hasil uji stabilitas sediaan pewarna bedak tabur menunjukkan bahwa seluruh sediaan yang dibuat memiliki bentuk dan konsistensi yang baik. Warna yang dihasilkan cukup baik, bentuk dari sediaan tidak menunjukkan adanya perubahan bentuk, dan bau yang dihasilkan dari sediaan pewarna bedak tabur adalah bau khas dari *fragrance oil sandalwood* yaitu aroma minyak cendana yang tidak berubah baunya dari mulai pertama penyimpanan sediaan sampai hari ke 30. Hasil uji stabilitas sediaan pewarna bedak tabur menunjukkan bahwa selama 30 hari dalam penyimpanan pada suhu kamar tidak mengalami perubahan bentuk, warna maupun bau. Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui tingkat kehomogenan dari sediaan yang dibuat. Dari hasil Tabel 5 diketahui bahwa sediaan bedak tabur pada formulasi 1 dengan sari buah alkesa 20%, formulasi 2 dengan sari buah alkesa 40% dan formulasi 3 dengan sari buah alkesa 60% menunjukkan hasil sediaan yang homogen karena tidak adanya butir-butir kasar saat diratakan diatas kaca transparan. Menurut Tranggono dan Latifah, dkk dalam buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik (2007)(6), bahwa dispersi yang baik dapat mengurangi risiko pelukaan kulit yang lebih kecil akibat butiran-butiran kasar. Jadi, semakin halus semakin baik karena tidak akan menimbulkan risiko melukai kulit. Berdasarkan hasil pengujian oles yang dilakukan pada formulasi sediaan pewarna bedak tabur, untuk formula 1 dengan sari buah alkesa 20%, formula 2 dengan sari buah alkesa 40% dan formula 3 dengan sari buah alkesa 60%, dari ketiga formula tersebut pada saat dilakukan 5x pengolesan pada punggung tangan dihasilkan tidak semua sediaan banyak melepaskan zat warna atau menghasilkan olesan yang tebal di punggung tangan. Pada pengolesan formula 1 dipunggung tangan melepaskan zat warna tipis, hal ini disebabkan karena sediaan bedak tabur pada formula 1 berwarna Light atau terang, sehingga pada saat diaplikasikan ke punggung tangan tidak begitu terlihat warnanya, kecuali pada warna kulit yang sedikit gelap, sedangkan untuk formula 2 dan formula 3 dihasilkan pelepasan zat warna yang tebal pada saat pengolesan dipunggung tangan, hal ini karena warna pada formula 2 dan 3 cukup pekat, sehingga pada saat dioleskan pada kulit yang berwarna terang maupun gelap tetap menghasilkan zat warna yang tebal dan tidak luntur. Berdasarkan hasil dari pemeriksaan pH sediaan pada formula ke 1 dengan sari buah alkesa 20%, formula 2 dengan sari buah alkesa 40% dan formula ke 3 yaitu dengan sari buah alkesa 60%, seluruh sediaan yang dibuat dari tiap formula memiliki pH 6. Sesuai dengan Tranggono dan Latifah (2007) bahwa semakin jauh beda antara pH kosmetik dan pH fisiologis kulit, semakin hebat kosmetik itu menimbulkan reaksi negatif pada kulit oleh karena itu yang terbaik adalah pH kosmetik disamakan dengan pH fisiologis kulit, yaitu antara 4,5 – 6,5 (disebut kosmetik dengan pH *balanced*). Uji iritasi yang dilakukan pada ketiga formulasi, menunjukkan bahwa semua panelis memberikan hasil negatif terhadap iritasi atau tidak adanya reaksi kulit merah, gatal-gatal, ataupun adanya pembengkakan. Menurut DepKes (7) bahwa sediaan yang baik, sediaan yang tidak menimbulkan atau memberikan reaksi alergi terhadap kulit fisiologis. Dengan demikian sediaan bedak tabur dari sari buah alkesa aman untuk digunakan. Uji kesukaan adalah pengujian terhadap kesan subyektif yang sifatnya suka atau tidak suka

terhadap suatu produk. Dari hasil uji kesukaan (*hedonic test*) terhadap ketiga formula dengan berbagai konsentrasi terhadap 30 panelis. Dengan hasil perhitungan yang diperoleh pada formulasi 1 rata-rata nilai dari homogenitas, aroma dan warna yaitu 4,32; formulasi 2 yaitu rata-rata nilai 4,25 dan fomulasi ke 3 yaitu rata-rata nilai 4, diketahui bahwa formula yang paling disukai warnanya oleh panelis adalah sediaan bedak tabur dengan sari buah alkesa 20% yaitu pada formulasi 1. hal ini dapat disimpulkan bahwa panelis lebih menyukai warna sediaan bedak tabur yang cerah yang warnanya light atau putih yang dapat membuat warna kulitnya sedikit lebih putih saat pemakaian sediaan kosmetik termasuk bedak tabur, dibandingkan dengan warna yang sedikit gelap yaitu pada formula 2 dan formula 3 hanya sebagian yang menyukainya hal ini dikarenakan beberapa panelis lebih menyukai warna yang bisa membuat kulitnya terlihat lebih putih dari sebelumnya.

KESIMPULAN

Sari buah alkesa dapat digunakan sebagai zat pewarna alami pengaanti zat warna sintetik pada sediaan bedak tabur dan memenuhi uji stabilitas fisik bedak tabur.

Formulasi sediaan bedak tabur dari sari buah alkesa (*Pouteria campechiana*) tidak menyebabkan iritasi pada saat digunakan.

Formula yang paling disukai panelis adalah formula 1 dengan nilai aroma dan warna paling tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bizteka. Perkembangan Pasar Industri Kosmetik Di Indonesia, 2010 – 2015. [Http://Cci-IndonesiaCom](http://Cci-IndonesiaCom) [Internet]. 2015;2015–6. Available from: <http://cci-indonesia.com/2016/06/17/perkembangan-pasar-industri-kosmetik-di-indonesia-2010-2015/>
2. Downham A, Collins P. Colouring our foods in the last and next millennium. *Int J Food Sci Technol*. 2000;35(1):5–22.
3. Costa TSA., Wondracek DC., Lopes RM., Vieira RF., Ferreira FR. Carotenoids composition of canistel (*Pouteria campechiana* (Kunth) Baehni) [Composição de carotenoides em canistel (*Pouteria campechiana* (Kunth) Baehni)]. *Rev Bras Frutic* [Internet]. 2010;32(3):903–6. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-78649487503&partnerID=40&md5=3c580a0502e634cadd5c7dc7b08e4a54>
4. Silvia, C., Luiz, A. & D. Genus *Pouteria* : chemistry and bio;ogical activity. *J Pharmacogn*. 2009;19 (2A):501–9.
5. Badan Standarisasi Nasional. SNI 01-2346-2006: Petunjuk Pengujian Organoleptik dan atau Sensori. Jakarta: Badan Standarisasi Nasional; 2006. 23 p.
6. Tranggono RI dan Latifah F. Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 2007. 152 p.
7. Ditjen POM. Formularium Kosmetik Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 1985.

Ekstraksi Dan Karakterisasi Kolagen Larut Asam Dari Sisik Ikan Mas (*Cyprinus carpio* L.)

Serlahwaty Diana^{1*}, Soraya Adilah¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta 12640.

*Corresponding author: serlahwaty@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Kolagen merupakan komponen struktural utama jaringan ikat putih yang meliputi hampir 30% total protein pada tubuh. Salah satu sumber kolagen yang potensial adalah sisik ikan mas yang merupakan limbah industri perikanan.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk ekstraksi dan mengkarakterisasi kolagen larut asam yang berasal dari sisik ikan mas (*Cyprinus carpio* L.).

Metode: Ekstraksi kolagen dilakukan dengan menggunakan pelarut asam asetat. Kolagen diperoleh dengan cara perendaman sisik ikan mas dalam pelarut asam asetat dengan konsentrasi 2,0 M pada suhu 4°C, kemudian dikeringkan dengan *freeze drying*. Kolagen hasil ekstraksi di karakterisasi secara *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), suhu denaturasi dan kemampuan mengembang.

Hasil penelitian: Hasil evaluasi menunjukkan bahwa ekstraksi mendapatkan rendemen sebesar 28,91%. Spektrum FTIR pada kolagen 2,0 M menghasilkan gugus fungsi amida A, amida B, amida I, amida II, dan amida III yang menunjukkan kolagen merupakan tipe I. Hasil analisis asam amino pada kolagen 2,0 M memiliki kandungan glisin sebesar 232,267 mg/g dan arginin sebesar 723,08 mg/g. Suhu denaturasi kolagen 2,0 M sebesar 42°C. Kolagen perlakuan asam asetat 2,0 M memiliki kemampuan mengembang paling cepat yaitu pada menit ke-15.

Kesimpulan: Ekstraksi kolagen dengan asam asetat konsentasi 2,0 M menghasilkan rendemen sebesar 28, 91% dan hasil karakterisasi diperoleh kolagen tipe I. Suhu denaturasi adalah 42°C dengan kemampuan mengembang paling cepat pada menit ke- 15.

Kata Kunci: sisik ikan mas, kolagen, ekstraksi, karakterisasi

PENDAHULUAN

Kolagen merupakan komponen struktural utama jaringan ikat putih (*white connective tissue*) yang meliputi hampir 30% total protein pada tubuh. Kolagen dapat diaplikasikan pada industri makanan, kosmetik, biomedis dan industri farmasi.

Pada umumnya, kolagen berasal dari bahan baku tulang dan kulit mamalia seperti sapi dan babi. Bahan baku dari babi tidak dibenarkan bagi pemeluk Agama Islam dan Yahudi, sementara penggunaan tulang dan kulit sapi menjadi persoalan tersendiri bagi pemeluk Agama Hindu serta menimbulkan kekhawatiran karena adanya isu penyakit sapi gila atau *mad cow disease*. Oleh sebab itu, pengolahan kolagen dari sisik ikan sangatlah berguna untuk mengatasi permasalahan tersebut ¹.

Ikan mas (*Cyprinus carpio* L.) merupakan salah satu komoditi perikanan air tawar yang berkembang sangat pesat dari waktu ke waktu. Ikan mas (*Cyprinus carpio* L.) disukai karena

rasa dagingnya yang enak, gurih serta mengandung protein yang cukup tinggi. Saat ini sisik ikan mas (*Cyprinus carpio* L.) dalam jumlah besar dapat diperoleh dari limbah buangan penjualan ikan atau perusahaan pengolahan ikan².

Ekstraksi kolagen dapat dilakukan dengan metode pengendapan garam, asam, dan enzim. Metode ekstraksi kolagen dari jaringan yang paling baik adalah isolasi dengan enzim. Namun ekstraksi kolagen menggunakan metode isolasi enzim memerlukan biaya yang mahal dan prosedur kerja yang rumit, oleh karena itu banyak penelitian cenderung menggunakan metode isolasi asam dengan alasan metodenya mudah dan murah serta diharapkan mendapat hasil terbaik³. Beberapa penelitian kolagen hasil samping olahan ikan telah banyak dilakukan. Kulit ikan dilaporkan mengandung kolagen dengan nilai rendemen yang bervariasi antara 11–63% tergantung dari jenis ikan, bahan pengeksrak, dan teknik ekstraksi kolagen. Di Indonesia telah dilakukan ekstraksi kolagen dari sisik ikan kakap merah dengan rendemen sebesar 20,44%, juga telah dilakukan ekstraksi kolagen dari kulit ikan nila dengan rendemen sebesar 8,7%. Pada penelitian ini dilakukan ekstraksi dan karakterisasi kolagen larut asam dari sisik ikan mas (*Cyprinus carpio* L.) dengan perlakuan perbedaan konsentrasi asam pada tahap ekstraksinya.

BAHAN DAN METODE

Bahan

sisik ikan mas (*Cyprinus carpio* L.), serbuk KBr, asam asetat 2,0 M, NaOH 0,1 M, NaCl 0,9 M, dapar fosfat pH 5,8, HCl 6 N, aquabidest, AABA, AccQ-Fluor Borate, reagent fluor A.

Alat

FTIR (*Fourier Transform Infrared*) (Bruker Tensor 37), Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (Waters Acquity), viskometer *Brookfield* LV, penangas air (Julado TW20), *freeze dryer* (Eyela FDU-1200), pH meter (Hanna), timbangan analitik (AND HM-200), alat-alat gelas, pisau, spatula.

2.2. Metode

Penyiapan sampel sisik ikan mas.

Suhu selama ekstraksi dilakukan pada suhu 4°C. Sisik ikan mas (*Cyprinus carpio* L.) dibersihkan dan dipisahkan dari bagian lainnya. Ditimbang sebanyak 500 g, dicuci dengan aquadest.

Ekstraksi kolagen.

Sisik ikan mas (*Cyprinus carpio* L.) direndam dengan NaOH 0,1 M 1:5 (b/v) selama 24 jam. Kemudian disaring, selanjutnya direndam dengan asam asetat 2,0 M selama 72 jam, disaring. Sisik ikan mas (*Cyprinus carpio* L.) di *salting-out* dengan NaCl 0,9 M selama 24 jam, kemudian disaring. Didialisis dengan media asam asetat 0,1 M selama 12 jam, dilanjutkan dengan aquadest. Hasil dialisis di *freeze drying* sehingga diperoleh kolagen kering.

Karakterisasi kolagen dengan FTIR.

Sebanyak 2 mg Kolagen dan 200 mg KBr digerus hingga homogen dan diletakkan pada alat pencetak disk, kemudian divakum untuk menghilangkan udara pada disk. Disk yang telah dicetak dimasukkan kedalam alat FTIR kemudian diukur pada bilangan gelombang 400 cm^{-1} sampai 4.000 cm^{-1} .

Analisis asam amino dengan KCKT.

Ditimbang 0,1 gram sampel, ditambahkan 5 mL HCl 6 N lalu di vortex. Dihidrolisis 22 jam pada suhu 110°C . Dinginkan, dipindahkan ke labu ukur 50 mL, ditambahkan aquabidest sampai tanda batas. Disaring dengan filter $0,45\text{ }\mu\text{m}$. Dipipet $500\text{ }\mu\text{L}$ filtrat + $40\text{ }\mu\text{L}$ AABA \pm $460\text{ }\mu\text{L}$ aquabidest. Dipipet $10\text{ }\mu\text{L}$ larutan. Ditambahkan $70\text{ }\mu\text{L}$ AccQ-Fluor Borate, kemudian divortex. Ditambahkan $20\text{ }\mu\text{L}$ reagent fluor A, vortex, kemudian diamkan 1 menit. Inkubasi 10 menit pada suhu 55°C . Suntikkan pada sistem KCKT.

Suhu denaturasi.

Kolagen sebanyak 10 g ditimbang. Dimasukkan kedalam 200 mL asam asetat 0,1 M. Dipanaskan diatas penangas air selama 30 menit. Diukur viskositas larutan pada beberapa temperatur dengan interval antara 35°C - 45°C . Pengukuran dilakukan dengan viskometer *Brookfield* LV dengan kecepatan 60 rpm.

$$\text{Fraksi viskositas} = \frac{\text{viskositas yang diukur} - \text{viskositas minimum}}{\text{viskositas maksimum} - \text{viskositas minimum}}$$

Kemampuan mengembang.

Kolagen sebanyak 500 mg ditimbang. Kemudian dimasukkan ke dalam vial berisi medium dapar fosfat pH 5,8 sebanyak 5 mL. Vial disimpan pada suhu 25°C . Pada interval 15; 30; 45 dan 60 menit kolagen ditimbang kembali.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi kolagen dengan menggunakan asam asetat 2,0 M menghasilkan rendemen sebesar 28,91%.

Analisis gugus fungsi dengan FTIR. Hasil analisis pada bilangan gelombang $3331,38\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus NH ulur yang berpasangan membentuk ikatan hidrogen dan OH dari hidrosiprolin. Terdapat juga gugus CH_2 symmetrical stretching, pada bilangan gelombang $2931,61\text{ cm}^{-1}$, gugus C=O pada bilangan gelombang $1658,36\text{ cm}^{-1}$ yang merupakan struktur sekunder protein. Selain itu adanya vibrasi tekuk gugus NH pada bilangan gelombang $1548,12\text{ cm}^{-1}$ dengan vibrasi ulur gugus C-N. Berikut hasil analisis spektrum FTIR kolagen 2,0 M yang disajikan pada Gambar 1.

Analisis asam amino dengan KCKT. Analisis asam amino bertujuan untuk mengetahui komposisi asam amino yang terdapat pada hasil kolagen sisik ikan mas (*Cyprinus carpio* L.). Komposisi asam amino disajikan pada Tabel 1.

Molekul dasar kolagen terbentuk dari tiga rantai polipeptida yang saling berpilin membentuk struktur *triple helix* dengan susunan asam amino yang khas yaitu Gly-X-Y, pada posisi X adalah prolin dan posisi Y adalah hidrosiprolin⁴. Glisin merupakan asam amino penyusun kolagen terbanyak¹. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dapat dilihat pada Tabel 1 dimana kandungan asam amino glisin pada kolagen dengan perlakuan asam asetat 2,0 M

adalah sebesar 232,267 mg/g. Tingginya konsentrasi asam asetat yang digunakan saat ekstraksi berpengaruh terhadap komposisi asam amino.

Uji suhu denaturasi. Denaturasi adalah hilangnya struktur tersier dan sekunder dari protein dengan penerapan beberapa tekanan eksternal atau senyawa, seperti asam kuat, basa, pelarut organik (alkohol atau kloroform), dan panas. Hasil uji suhu denaturasi dapat dilihat pada Gambar 2.

Pada Gambar 2 dapat dilihat bahwa viskositas relatif kolagen terus menurun seiring dengan meningkatnya suhu. Pada perlakuan asam asetat 2,0 M penurunan suhu yang signifikan terjadi antara suhu 41-43°C. Semakin tinggi konsentrasi asam maka semakin tinggi pula suhu denaturasinya. Viskositas yang berkurang menandakan rusaknya ikatan-ikatan pada molekul kolagen sehingga larutan kolagen menjadi encer⁵.

Uji kemampuan mengembang. Kemampuan mengembang atau *swelling* adalah suatu peristiwa mengembangnya suatu bahan. Kemampuan suatu bahan untuk mengembang dipengaruhi oleh sifat hidrofilitas bahan tersebut yang ditentukan oleh gugus-gugus hidrofil pada rantai polimernya.

Pada Gambar 3 dapat dilihat kolagen hasil ekstraksi dengan asam asetat 2,0 M menunjukkan penyerapan air tertinggi pada menit ke-15 dan mengalami penurunan pada menit selanjutnya. Hal ini dikarenakan penyerapan air terjadi secara cepat sehingga cepat pula terjadi kejenuhan penyerapan. Kemampuan mengembang kolagen disebabkan karena banyaknya kandungan asam amino yang bersifat polar seperti glisin, serin, treonin dan tirosin yang memiliki gugus fungsi polar sehingga dapat membentuk ikatan dengan air.

KESIMPULAN

Ekstraksi kolagen dengan asam asetat konsentrasi 2,0 M menghasilkan rendemen sebesar 28,91% dan hasil karakterisasi diperoleh kolagen tipe I. Suhu denaturasi adalah 42°C dengan kemampuan mengembang paling cepat pada menit ke- 15.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Pancasila atas fasilitas dan sarana laboratorium yang disediakan

DAFTAR PUSTAKA

1. Aksono HB. Karakterisasi protein spesifik *Aeromonas hydrophila* penyebab penyakit ulser pada ikan mas. Jurnal Veteriner. 2010;11(3):158-162
2. Ika RR, Isolasi dan karakterisasi kolagen dari gelembung renang ikan mas (*Cyprinus carpio*) sebagai bahan baku industri farmasi (skripsi). Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Departemen Farmasi Universitas Indonesia; 2007
3. Mocan E, Tagadiuc O, Nacu V. Aspects of collagen isolation procedure. Clinic alresearch studies. 2011;2(320):3-5
4. Nurhayati, Tazwir, Murniyati. Ekstraksi dan karakterisasi kolagen larut asam dari kulit ikan nila (*Oreochromis niloticus*). Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan.

-
- 2013;8(1):85-90. <http://www.bbp4b.litbang.kkp.go.id/jurnal-jpbkp/index.php/jpbkp/article/view/56> (Diakses pada 9 Oktober 2016)
5. Steven. Isolasi dan karakterisasi kolagen larut asam dari kulit ikan lele dumbo (*Clarias gariepinus*) (skripsi). Bogor: Departemen Teknologi Hasil Perairan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan Institut Pertanian Bogor; 2012.

Formulasi Nanokapsul Minyak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa L*) dalam Sediaan Krim Dan Uji Aktivitas Anti Jerawat (*Acne vulgaris*)

Kartiningasih,^{1*} Arifah Putri Yanti²

¹Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta 12460, INDONESIA

²Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta 12460, INDONESIA

*Email korespondens: kartiningasih.kania2@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang :Minyak biji jinten hitam diketahui memiliki kandungan minyak atsiri yang terdiri dari *tymoquinon* yang memiliki khasiat sebagai anti inflamasi dan aktifitas dalam menghambat pertumbuhan mikroba,serta kaya akan kandungan asam linoleat yang memiliki aktivitas dalam menghambat proliferasi sel epidermis folikuler yang dapat menghambat pertumbuhan jerawat.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh formula krim blanko (F1) yang dibandingkan dengan krim minyak biji jinten hitam (F2) dan formula nanokapsul sediaan krim (F3), terhadap mutu fisika, kimia dan uji efektivitas dalam menghambat pertumbuhan *Propionibacterium acne*.

Metode :Minyak biji jinten hitam ditingkatkan aktivitas dan kestabilannya dengan dienkapsulasi dalam nanopartikel kitosan yang dilakukan dengan 2 tahap yakni dibuat emulsi minyak dalam larutan kitosan kemudian dilakukan metode gelasi ionik menggunakan polimer kitosan dengan natrium tripoliphospat untuk membentuk nanokapsul minyak biji jinten hitam. Konsentrasi minyak biji jinten hitam yang dapat menghambat pertumbuhan *Propionibacterium acne* adalah 6%.

Hasil Penelitian : Hasil karakterisasi nanokapsul minyak biji jinten hitam meliputi ukuran partikel rata-rata 184,2 nm, indeks polidispersitas 0,608, rata-rata zeta potensial 41,57 mV, dan sediaan krim yang dihasilkan homogen serta memiliki tipe krim minyak dalam air (M/A).

Kesimpulan :Berdasarkan hasil analisis statistik dengan ANVA satu arah, diperoleh perbedaan signifikan dari ketiga formula yang terbaik adalah F3 dengan hasil evaluasi uji daya sebar 19,91 cm², uji ukuran globul 88,77 µm, uji konsistensi 134,08 dyne/ cm², uji pH 6,05, dan uji DDH 17,05 mm.

Kata Kunci: minyak biji jinten hitam, nanokapsul, krim, anti jerawat

PENDAHULUAN

Jerawat atau acne vulgaris adalah kelainan berupa peradangan pada lapisan polisebaseus yang disertai penyumbatan dan penimbunan bahan kreatin. Peradangan tersebut juga dipengaruhi oleh infeksi dari *Propionibacterium acne Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis*. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan untuk alternatif obat jerawat adalah minyak biji jinten hitam (*Nigella sativa L*). Minyak biji jinten hitam diketahui memiliki kandungan *thymoquinone* yang memiliki khasiat sebagai anti bakteri dan anti inflamasi, serta banyak mengandung asam linoleat yang di ketahui memiliki aktifitas

dalam menghambat proliferasi sel epidermis folikuler yang dapat menghambat pertumbuhan jerawat dan β -sitosterol yang merupakan steroid alami yang bersifat esterogenik mampu menjaga kelembapan area luka, sehingga memungkinkan pertumbuhan sel di sekitar daerah berjerawat yang mati akibat adanya inflamasi. Teknologi nanopartikel merupakan salah satu pilihan yang tepat, karena partikel yang dihasilkan berukuran 10-1000 nm sehingga diharapkan dapat dengan mudah menembus masuk kedalam folikel polisebaseus di lapisan dermis. Pada penelitian ini akan dikembangkan 3 formula sediaan krim, dimana pada formula I berupa krim tanpa minyak jinten hitam, formula II krim dengan minyak biji jinten hitam dan formula III krim dengan nanokapsul minyak biji jinten hitam, kemudian ketiganya dibandingkan aktifitasnya dalam menghambat *Propionibacterium acne*.

METODE PENELITIAN

Bahan

Minyak biji jinten hitam ; Propilenglikol; Gliserinmonostearat; Natrium laurilsulfat; Metil paraben; Propil paraben; Setilakohol; Paraffin *liquid*; α tokoferol; Air suling; kitosan; natrium tripolipospat; tween 80; diklormetan; asam asetat glasial; Larutandapar; Metilenblue; Media natrium agar ; Larutan pengencer NaCl; Larutan standar 0,5 *Mc Farland*; Biakan bakteri *Propionibacterium acnes* (Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia).

Metode

Penentuan Nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) Minyak Biji Jinten Hitam

Dari larutan induk, dibuat larutan uji minyak biji jinten hitam dengan konsentrasi 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%. Ke dalam tabung berisi 5 ml larutan uji pada masing-masing konsentrasi, ditambahkan 0,5 ml suspensi bakteri *Propionibacterium acne*, di *vortex*, kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. konsentrasi terendah yang dapat menghambat mikroba yang merupakan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) yang akan digunakan sebagai dosis minyak biji jinten hitam dalam formulasi sediaan krim.

Pembuatan Nanokapsul minyak biji jinten hitam

Perbandingan kitosan : minyak biji jinten hitam (1:0,8) dipilih berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, dimana dengan perbandingan tersebut dapat di peroleh bentuk nanokapsul minyak biji jinten hitam

Cara pembuatan :

Minyak biji jinten hitam, yang di peroleh dari hasil uji KHM kemudian ditambahkan diklormetan sebagai pelarut, teteskan larutan minyak sedikit demi sedikit kedalam larutan kitosan hingga membentuk emulsi. Tahap selanjutnya emulsi tersebut di aduk dengan kecepatan tinggi, dengan menggunakan ultaturax pada kecepatan 13000 rpm, selama 30 menit hingga terbentuk perubahan warna, dari keruh menjadi kuning bening. Kemudian penetesan natrium tripolifosfat 0,4 % dengan pengadukkan menggunakan magnetik stirrer dengan kecepatan 300 rpm. Terbentuknya nanokapsul ditandai dengan kekeruhan dan perubahan warna menjadi kuning bening.

Pemeriksaan Nanokapsul Minyak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa L*)

Suspensi nanokapsul minyak biji jinten hitam (*Nigella sativa L*) di evaluasi distribusi ukuran partikel dan uji potensial zeta dengan menggunakan alat *particle sizer analyzer*, serta uji morfologi nanokapsul dengan alat *scanning electro microscopy (SEM)*

Formulasi Sediaan Krim

Fase minyak dan fase air dipanaskan pada suhu 70C di waterbath. α Tokoferol dilarutkan dalam fase minyak. Masukkan fase minyak ke dalam beaker kemudian tambahkan fase air diaduk dengan alat stirer dengan kecepatan tertentu membentuk basis krim kemudian ditambahkan nanokapsul minyak biji jinten hitam kedalam basis sampai homogen.

Evaluasi fisika, kimia, dan efektivitas sediaan

Tabel 1. Hasil Uji Ukuran Partikel dan Zeta Potensial

No.	Parameter	Hasil
1	Ukuran partikel	184,2 nm
2	Zeta Potensial	41,57,0 mV

Tabel 2. Hasil Uji Evaluasi Fisika, Kimia, dan Efektivitas Sediaan Krim

No	Paramete r	Formula		
		I	II	III
1	pH	5,87	5,77	6,047
2	Daya sebar	40,55 cm ²	47,76 cm ²	19,91 cm ²
3	Viskositas (0,5 rpm)	11297, 3 cP	2892 2 cP	-
4	<i>Konsistensi (yield value)</i>	29,72	4184	134,08
5	Tipe emulsi	M/A	M/A	M/A
6	Ukuran globul	125,25 μ m	385,6 6 μ m	88,77 μ m
7	DDH	0	14,85	17,05

Sediaan krim dilakukan evaluasi organoleptik, homogenitas, tipe krim, viskositas, sifat alir, daya sebar, ukuran globul, sentrifugasi, pH, serta efektivitas secara *invitro* dengan menganalisis nilai Diameter Daerah Hambat (DDH) dari sediaan krim terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pengujian Konsentrasi Hambat Minimum minyak Biji Jinten Hitam

Nilai konsentrasi hambat minimum yang diperoleh adalah 6% yang selanjutnya bentuk menjadi bentuk nanokapsul dan diformulasikan kedalam sediaan krim.

Hasil Pemeriksaan Nanopartikel Minyak Biji Jinten Hitam

Didapatkan ukuran partikel dan zeta potensial yang memenuhi melalui optimasi pembuatan nanokapsul minyak biji jinten hitam.

Hasil Pemeriksaan sediaan krim

Berdasarkan hasil uji statistik ANOVA satu arah dengan nilai $F < 0,05$ yang menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara formula krim blangko, krim minyak biji jinten hitam dan krim nano partikel minyak biji jinten hitam terhadap hasil evaluasi fisika kimia dan efektivitas, dipilih formula II sebagai formula terbaik

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis statistik dengan ANOVA satu arah, diperoleh perbedaan signifikan dari ketiga formula yang terbaik adalah F3 dengan hasil evaluasi uji daya sebar $19,91 \text{ cm}^2$, uji ukuran globul $88,77 \mu\text{m}$, uji konsistensi $134,08 \text{ dyne/cm}^2$, uji pH 6,05, dan uji DDH 17,05 mm.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Pancasila yang memberikan fasilitas dalam penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2014. 996-7.
2. Tranggono RI, Latifah F. Buku pegangan ilmu pengetahuan kosmetik. Jakarta. 2007
3. Anjani BLP, et al. Pengaruh pemakaian kombinasi minyak jinten hitam (*Nigella sativa* L) dan madu (*Apis mellifera*) sebagai *anti acne* secara topikal pada muka relawan wanita. Journal Pharmacia. 2015; 5(2): 139-146.
4. Seyed HF. *Tow-step method for encapsulation of oregano essential oil in chitosan nanoparticles: preparation, characterization and in vitro release study, carbohydrate polymers*. 2013

Formulasi Gel Luka Bakar Derajat II Dangkal Dari Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda Citrifolia* L.) Dengan Karbomer 934 Sebagai *Gelling Agent*

Hutagaol, Lungguk^{1*}; Audia, Louisa Gita²

^{1,2} Bagian Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila Jakarta

Email korespondensi: hlungguk@yahoo.com

ABSTRAK

Daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) mengandung senyawa saponin, tanin, alkaloid, triterpenoid dan flavonoid yang memiliki aktivitas dalam penyembuhan luka bakar. Penggunaan akan lebih praktis apabila ekstrak diformulasikan dalam bentuk sediaan topikal seperti gel. Penelitian ini bertujuan untuk membuat gel ekstrak daun mengkudu menggunakan *gelling agent* karbomer 934 yang stabil secara fisik dan kimia serta efektif dalam penyembuhan luka bakar. Ekstrak kental daun mengkudu diformulasi menjadi sediaan gel dengan variasi konsentrasi karbomer 934 sebesar 1%, 1,5% dan 2%. Sediaan gel dievaluasi dan diuji stabilitasnya pada suhu 25°C dan 40°C selama 3 bulan yang meliputi uji organoleptik, homogenitas, pH, viskositas dan sifat alir serta kemampuan sebar. Terhadap formula yang optimum kemudian dilakukan uji efektivitas pada tikus galur *Sprague dawley* dengan mengukur perubahan diameter luka selama 14 hari. Sediaan gel yang dihasilkan berwarna hijau tua; homogen; memiliki pH 5.49±0.04 dengan viskositas formula I, II dan III berturut turut 57066.67±503.2 cP; 529066.67±1222.02 cP, dan 984666.67±5033.22 cP; memiliki sifat alir plastis; serta kemampuan sebar formula I 66.32±1.1405 mm, formula II 52.97±0.1607 mm, formula III 42.10±0.1 mm. Hasil analisis uji stabilitas selama 3 bulan pada suhu penyimpanan 25°C dan 40°C menunjukkan bahwa waktu dan suhu penyimpanan berpengaruh secara signifikan pada viskositas, kemampuan sebar, dan pH ($P_{\text{value}} < 0.05$) sediaan gel. Hasil pengukuran diameter luka pada tikus diperoleh dengan menggunakan gel ekstrak daun mengkudu pada hari ke 11 menjadi 0 cm, sementara dengan menggunakan kontrol positif pada hari ke 12. Formula optimum yang diperoleh yaitu formula II dengan konsentrasi karbomer 934 sebesar 1.5%. Hasil uji efektivitas formula optimum menunjukkan bahwa sediaan gel ekstrak daun mengkudu dapat menyembuhkan luka bakar dalam waktu 11 hari, lebih cepat dibandingkan kontrol positif (12 hari)

Kata Kunci : ekstrak daun mengkudu, formulasi gel, karbomer 934, efektifitas penyembuhan luka bakar

PENDAHULUAN

Dewasa ini kecenderungan masyarakat semakin meningkat dalam penggunaan obat herbal sebagai alternatif pengobatan. Indonesia sebagai negara beriklim tropis memiliki kekayaan alam berupa keanekaragaman jenis tumbuhan yang dapat dimanfaatkan dalam pengobatan. Salah satunya adalah tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.).

Bagian tanaman mengkudu yang sudah banyak dimanfaatkan masyarakat untuk pengobatan adalah buahnya yang berkhasiat sebagai analgesik, antiradang dan antibakteri^{1,3}. Namun

daun mengkudu yang memiliki kandungan antara lain saponin, tannin, alkaloid (proxeronin), triterpenoid dan flavonoid juga dapat digunakan dalam penyembuhan luka bakar dengan bekerja sebagai antibakteri, hemostatik, antioksidan dan antinflamasi¹. Yuslianti, dkk. dalam jurnal penelitiannya diperoleh bahwa dengan 10% ekstrak etanol daun mengkudu dapat mempercepat proses penyembuhan luka bakar pada kulit tikus galur Wistar²

Dalam penggunaannya ekstrak daun mengkudu dibuat menjadi sediaan gel dengan carbomer 934 sebagai *gelling agent*. Karbomer 934 merupakan *gelling agent* yang umum digunakan dalam produksi kosmetik⁴ karena kompatibilitas dan stabilitasnya tinggi, tidak toksik jika diaplikasikan ke kulit, penyebaran di kulit lebih mudah dan memiliki sifat yang baik dalam pelepasan zat aktif⁵. Konsentrasi basis gel divariasikan agar dapat diperoleh konsentrasi optimum basis gel untuk sediaan gel yang stabil dan efektif sebagai obat luka bakar.

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

BAHAN dan ALAT

Daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.), karbomer 934, propilenglikol, metil paraben, propil paraben, natrium metabisulfit, trietanolamin, dinatrium etilendiamin tetraasetat, etanol 96% dan air murni.

Alat-alat yang digunakan berupa alat gelas dan alat untuk pengukuran dan evaluasi misalnya Timbangan analitik (AND tipe GR-200), viskometer (BROOKFIELD tipe RVT), pH meter (HANNA INSTRUMENT HI 2211), oven (MEMMERT U30), maserator (IKA RW 20 digital), rotavapor (BUCCHI Vaccum Controller V-850), stirer (IKA RW 20), jangka sorong, alat untuk mengukur kemampuan menyebar gel, tube plastik, termometer inframerah (MICROLIFE), paku induksi.

METODE PENELITIAN

Daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) diekstraksi dengan etanol 96%, lalu ekstrak kental yang diperoleh diformulasi menjadi sediaan gel dengan karbomer 934 sebagai *gelling agent* konsentrasi 1%, 1,5% dan 2%. Karbomer 934 dikembangkan dalam air suling dan didiamkan selama 24 jam lalu ditambahkan TEA. Kemudian ditambahkan bahan bantu lainnya sampai terbentuk basis gel yang homogen, ke dalam basis gel ditambahkan ekstrak kental daun mengkudu sebesar 10% hingga terbentuk sediaan gel yang homogen. Sediaan gel yang terbentuk dievaluasi dan kemudian dilakukan uji stabilitas dipercepat selama 3 bulan pada suhu kamar (25°-30°C) dan suhu 40°C dan dilakukan evaluasi secara fisik antara lain organoleptik, homogenitas, viskositas, kemampuan sebar dan evaluasi kimia (pH). Formula terpilih dari ketiga formula dilanjutkan dengan uji efektivitas terhadap luka bakar pada tikus galur SD (*Sprague dawley*) dengan menggunakan kontrol positif larutan povidon 10%.

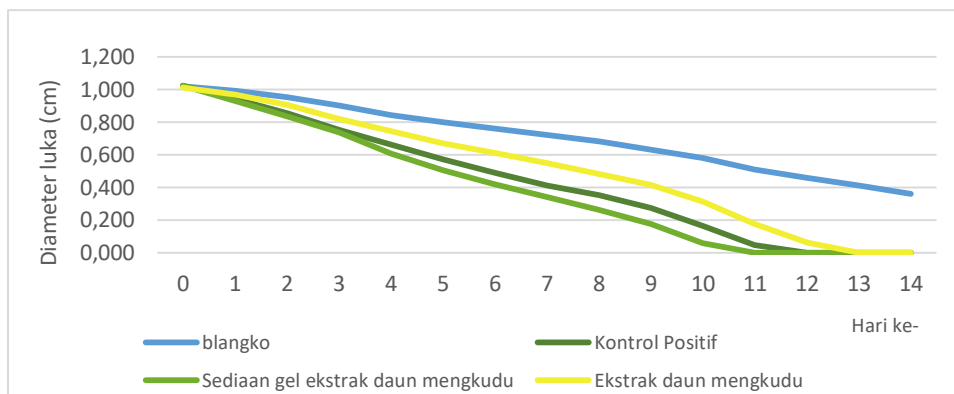
HASIL PENELITIAN

Hasil evaluasi fisik dan kimia sediaan gel

Tabel 1. Rangkuman Hasil Evaluasi Fisik dan Kimia Sediaan Gel

Evaluasi		Formula 1		Formula 2		Formula 3	
		Bulan ke-0	Bulan ke-3	Bulan ke-0	Bulan ke-3	Bulan ke-0	Bulan ke-3
Organoleptik		Hijau tua	Hijau tua	Hijau tua	Hijau tua	Hijau tua	Hijau tua
Homogenitas		Homogen	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
Viskositas (cPs)	25° C	57067	102333	529067	673600	984667	1394000
	40° C	57067	94467	529067	659733	984667	1310000
Rheologi		Plastis	Plastis	Plastis	Plastis	Plastis	Plastis
Kemampuan sebaran (mm)	25° C	66.32	52.62	52.97	42.80	42.10	30.77
	40° C	66.32	54.75	52.97	43.25	42.10	34.13
pH	25° C	5.46	5.43	5.48	5.44	5.53	5.45
	40° C	5.46	5.24	5.48	5.26	5.53	5.28

Hasil uji efektivitas sediaan gel daun mengkudu



Gambar 1. Perubahan Diameter Luka Bakar Sampai Hari ke-14

PEMBAHASAN

Evaluasi fisik dan kimia sediaan gel

Berdasarkan hasil pengamatan dari ketiga formula diperoleh hasil formula I, formula II, formula III memiliki perbedaan sifat fisikokimia yang disebabkan oleh perbedaan konsentrasi karbomer 934. Hasil ANVA dua arah dengan taraf signifikansi 5% menunjukkan ada perbedaan bermakna antara nilai viskositas, kemampuan sebar dan pH sediaan terhadap waktu dan suhu penyimpanan yang menyatakan sediaan tidak stabil selama uji stabilitas 3 bulan pada suhu penyimpanan 25°C dan 40°C, sementara uji organoleptik menunjukkan bahwa sediaan gel ekstrak daun mengkudu tidak mengalami perubahan warna dan aroma serta tetap homogeny. Sediaan gel memiliki pH 4.5-7 sehingga cenderung tidak mengiritasi kulit saat diaplikasikan. Dari perbandingan hasil evaluasi viskositas ketiga formula gel ekstrak daun mengkudu, formula II memiliki konsistensi yang paling baik sebagai obat luka bakar karena konsistensinya yang tidak terlalu encer ataupun terlalu padat, sehingga kemampuan menyebar obat pada kulit juga baik. Dengan demikian dinyatakan bahwa formula II adalah formula optimum dan selanjutnya formula II diujikan pada luka bakar tikus galur SD (*Sprague dawley*)

Uji efektivitas sediaan gel daun mengkudu

Uji efektivitas yang dilakukan terhadap tikus putih galur SD (*Sprague Dawley*) menunjukkan bahwa sediaan gel ekstrak daun mengkudu dapat menyembuhkan luka paling cepat jika dibandingkan kontrol positif (povidone iodine), ekstrak etanol daun mengkudu dan formula blangko. Sediaan gel ekstrak daun mengkudu dapat menyembuhkan luka pada hari ke-11, kontrol positif (povidone iodine) menyembuhkan pada hari ke-12, ekstrak daun mengkudu 10% menyembuhkan pada hari ke-13 dan formula blangko belum dapat menyembuhkan luka sampai dengan hari ke-14. Sediaan gel ekstrak daun mengkudu dapat menyembuhkan luka lebih cepat dibandingkan ekstrak etanol daun mengkudu yang tidak diformulasikan karena sediaan gel ekstrak daun mengkudu mengandung propilen glikol yang selain berfungsi sebagai humektan, juga berfungsi sebagai peningkat penetrasi. Selain itu, karakteristik gel yang bersifat dingin dapat mempercepat penyembuhan luka bakar. Kandungan pada ekstrak daun mengkudu yang berperan dalam penyembuhan luka bakar ini yaitu kandungan alkaloid yang berfungsi sebagai analgesik dapat meredakan rasa sakit yang ditimbulkan, flavonoid sebagai antiinflamasi dapat menyembuhkan peradangan yang terjadi sebagai akibat respon utama sistem kekebalan tubuh, saponin berperan sebagai antibakteri yang dapat mencegah keberadaan bakteri yang dapat memperparah luka, serta kandungan triterpenoid yang mempercepat proses epitalisasi sehingga luka dapat cepat tertutup. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sediaan gel ekstrak daun mengkudu efektif dalam penyembuhan luka bakar.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

Hasil uji stabilitas selama 3 bulan pada suhu 25°C dan 40°C menunjukkan bahwa sediaan gel ekstrak etanol daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) menggunakan karbomer 934 sebagai *gelling agent* tidak stabil.

Sediaan gel ekstrak daun mengkudu 10 % dapat menyembuhkan luka bakar derajat II dangkal pada tikus galur *Sprague dawley* dalam waktu 11 hari, lebih cepat dibandingkan dengan kontrol positif 12 hari dan ekstrak daun mengkudu 13 hari.

Masih diperlukan pengembangan formula gel yang stabil.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan pada Pimpinan dan staf Fakultas Farmasi Universitas Pancasila yang telah mendukung terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Assi RA, Darwis Y, Abdulbaqi IM, Khan AA, Vuanghao L, Laghari MH. *Morinda citrifolia* (Noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities and clinical trials. 2015. p. 5-6.
2. Yuslianti ER, Sabirin IPR, Sovia E. Effect of Topical Ethanol Extracts of *Morinda citrifolia* L. Leaves on Excisional Wound Healing. International Journal of Pharmacology. 2013.
3. Suwiti NK. Deteksi Histologik Kesembuhan Pada Kulit Pasca Pemberian Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Denpasar: Fakultas Kedokteran Universitas Udayana; 2010.2(1): 1-4,8.
4. Allen L. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. 2nd ed. Washington D.C: American Pharmaceutical Association ; 2002. p. 301-12.
5. Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS. Pharmaceutical dosage forms disperse systems. 2nd ed. New York: Marcel Dekker ; 1996. p. 251, 491.
6. Sinko PJ. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 5th ed. United States of America: Lippincot Williams and Wilkins; 2006. p. 519-22, 561-69.

Uji Efektivitas Formula Ekstrak Sereh (*Cymbopogon nardus* L.) Sebagai Lotio Anti Nyamuk Demam Berdarah (*Aedes aegypti*)

Safaruddin, Yuliana Besse*

Jl. Antang Raya No. 45 Manggala Makassar

Corresponding author: Safaruddin, safar_patimpeng@Yahoo.com

ABSTRAK

Demam berdarah ditandai dengan demam mendadak 2–7 hari tanpa penyebab yang jelas, lemah, lesu, gelisah, nyeri ulu hati, di sertai perdarahan dikulit berupa bintik perdarahan, dan *purpura*, kadang mimisan, muntah darah, syok. Demam dengue dan *dengue hemorrhagic fever* (DHF) disebabkan oleh salah satu dari sero type yaitu tipe DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4 dari genus *Flavivirus*. juga dapat berperan sebagai vector penyakit pada manusia dan binatang. Melindungi pribadi dari resiko penularan virus DBD, dapat dilakukan dengan menggunakan *repellent*, dan mengenakan pakaian yang mengurangi gigitan nyamuk. Jalan lain yang dapat ditempuh untuk mencegah penyakit demam berdarah adalah dengan mengeliminasi atau menurunkan populasi nyamuk vector seperti *Aedes* sp. Salah satu cara yang efektif adalah penggunaan antirepellan yang berbahan dasar dari alam salah satunya sereh (*Cymbopogon nardus*L)..

Sereh (*Cymbopogon nardus* L), memiliki kandungan kimia minyak atsiri digunakan sebagai pewangi sabun, sprays, dan desinfektan. Sereh secara tradisional digunakan sebagai *repellent* nyamuk, fumigant dipemukiman atau pun bahan pewangi pada makanan dan kosmetik.

Tujuan penelitian ini adalah memformulasi dan menguji aktifitas sediaan lotio ekstrak sereh (*Cymbopogon nardus* L) sebagai lotio anti nyamuk demam berdarah *A. Aegypti*.

Desain penelitian berupa penelitian eksperimental yaitu dengan memformulasikan sediaan lotio dengan menganalisis efektifitas repellent Ekstrak sereh. Ekstrak sereh divariasikan dalam 3 formula dan 5 konsentrasi yaitu 0 % (Kontrol), 1,25%, 2,5%, 5%, dan 10%. Penelitian ini dilakukan dengan enam kali pengulangan. Variabel yang diukur dalam penelitian ini adalah jumlah nyamuk *Aedes aegypti* yang hinggap pada tiap-tiap kelompok setelah pemberian lotio ekstrak sereh.

Formula sediaan yang diperoleh memiliki efektifitas repellan yang baik, dimana efektifitas tiap formula relatif berbeda, nilai fektifitas dipengaruhi oleh tingginya konsentrasi. Semakin tinggi konsentrasi yang diberikan maka semakin baik daya proteksinya terhadap nyamuk *Aedes aegypti*

bahwa Sereh (*Cymbopogon nardus* L) dapat diformulasi dalam sediaan lotio, memiliki daya proteksi / efektifitas repellent yang sangat baik

Kata Kunci: *Cymbopogon*, Lotio, *Aedes aegypti*, repellent

PENDAHULUAN

Demam berdarah ditandai dengan demam mendadak 2 – 7 hari tanpa penyebab yang jelas, lemah atau lesu, gelisah, nyeri ulu hati, di sertai dengan tanda perdarahan dikulit berupa

bintik perdarahan, dan ruam (*purpura*) kadang-kadang mimisan, muntah darah, kesadaran menurun atau syok (1). Demam dengue dan *dengue hemorrhagic fever* (DHF) disebabkan oleh salah satu dari empat serotype yang berbeda yaitu tipe DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4 dari genus *Flavivirus* (2).

Nyamuk termasuk kelas Insecta ordo Diptera dan family Culcidae. Serangga ini selain mengganggu manusia dan binatang melalui gigitannya juga dapat berperan sebagai vector penyakit pada manusia dan binatang (3). Melindungi pribadi dari resiko penularan virus DBD, dapat dilakukan secara individu yaitu dengan menggunakan *repellent*, dan mengenakan pakaian yang mengurangi gigitan nyamuk. Selain itu jalan lain yang dapat ditempuh untuk mencegah penyakit demam berdarah adalah dengan mengeliminasi atau menurunkan populasi nyamuk vector seperti *Aedes* sp (4). Di Indonesia banyak orang yang menggunakan obat nyamuk bakar untuk mengusir nyamuk malam hari dan siang hari (5).

Penelitian sebelumnya menggunakan tumbuhan sereh sebagai *Larvasida*, telah dilakukan oleh UI *faetal* (6), bahwa air rebusan sereh (*Andropogon nardus* L) pada konsentrasi 5%-20% berpengaruh terhadap tingkat penetasan telur nyamuk Larva/pupa nyamuk *A.aegypti* dan berpotensi sebagai insektisida alami karena toksisitasnya mampu menurunkan tingkat penetasan telur dan meningkatkan mortalitas pupa nyamuk *A.Aegypti*.

Sereh (*Cymbopogon nardus* L) menurut Guenther (7), dalam buku minyak atsiri, memiliki kandungan kimia minyak atsiri seperti geraniol, sitronellal, meta eugenol, dan komponen lainnya yang dapat digunakan sebagai pewangi sabun, sprays, dan desinfektan yang harganya tidak begitu mahal. Minyak sereh secara tradisional digunakan sebagai *repellent* nyamuk, fumigant (racun inhalasi) dipemukiman ataupun bahan pewangi pada makanan dan kosmetik (8).

Konsentrasi minyak sereh yang umum digunakan dalam produksi penolak serangga berkisar antara 0,05% hingga 15% baik secara tunggal maupun dikombinasikan dengan minyak lavender, cengkeh, ataupun minyak cedar (9). Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan inovasi / pengembangan dalam memanfaatkan tanaman sebagai *repellent* ekstrak sereh (*Cymbopogon nardus* L) dengan membuat sediaan lotio ekstrak sereh (*Cymbopogon nardus* L) sebagai anti nyamuk demam berdarah *A.Aegypti* dan menentukan efektivitas formula lotio ekstrak sereh (*Cymbopogon nardus* L) sebagai repellent anti nyamuk *A.aegypti*

METODE

Lokasi dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Parasitologi Program Studi Analisis Kesehatan STIKes Mega Rezky Makassar, dan Pembuatan formula dilakukan di laboratorium Teknologi Farmasi Program Studi Farmasi STIKes Mega Rezky Makassar. Desain penelitian ini adalah *studi eksperimental*.

Pengambilan dan Pengolahan Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tipe sereh wangi (*Cymbopogon nardus* L.) dari kabupaten Bone propinsi Sulawesi Selatan yang ditanam secara budidaya, akar dipisahkan dari bagian batang yang merupakan batang semu dan daun selanjutnya dicuci dengan bersih, selanjutnya dipotong-potong kecil lalu dikeringkan dengan cara diangin-

inginkan. Setelah kering kurang lebih mengandung kadar air $\pm 10\%$, sampel diserbukkan dan siap digunakan bahan penelitian.

Pembuatan Ekstrak

Sampel sebanyak 1000 g dimasukkan ke dalam wadah maserasi kemudian ditambahkan dengan cairan penyari N-heksan sebanyak 3 Liter dan dibiarkan selama 24 jam sambil sekali-kali diaduk. Filtrat disaring dan ampas direndam lagi dengan pelarut yang sama. Hal ini dilakukan sebanyak 3x24 jam. Filtrat dikumpulkan dan diuapkan sampai diperoleh ekstrak kental. Ekstrak yang diperoleh ditimbang beratnya.

Formulasi Lotio Ekstrak Sereh

Formula Lotio ekstrak sereh (*Cymbopogon nardus*) terdiri dari lima konsentrasi ekstrak yaitu 0 %, 1,25; 2,5; 5,0; dan 10%.

Tabel 1. Formula Lotio Ekstrak Sereh

Nama Bahan	FI	F II	F III
Natrium laurel Sulfat	-	-	0,4
Cetil alkohol	1	3	1
Paraffin Liquid	2	-	-
Asam asetat	2,5	-	10
TEA	1	3	3
Lanolin	-	3	-
Gliserin	5	3	7
Asam benzoate	-	-	0,2
Metil Paraben	0.1	0,30	-
Propil paraben	-	0,15	0,03
BHA	-	-	0,03
Parfume	0.1	-	-
Asam stearate	2.5	6	-
Isopropil Palmitat	2	-	-
Petrolatum	1	-	-
Aquades ad	100	100	100

Penyiapan Hewan Uji

Penyiapan nyamuk *A. aegypti* dilakukan dengan terlebih dahulu mengumpulkan larva nyamuk betina yang terdapat di bakk pembiakan yang telah diketahui genetiknya kemudian dipindahkan ke dalam wadah terbuka yang berisi air bersih. Larva diberi pakan dengan campuran pakan ikan. Larva nyamuk yang sudah menjadi pupa kemudian dimasukkan dalam kurungan. Pipa dibiarkan berkembang menjadi nyamuk. Setelah nyamuk dewasa diberi larutan sukrosa 10% yang ditempatkan dalam kurungan nyamuk sebagai protein untuk

pematangan telur nyamuk betina. Setelah nyamuk dewasa dipilih sebanyak 375 ekor nyamuk betina dan disebar 25 ekor tiap-tiap kandang yang telah disiapkan untuk pengamatan.

Uji Efektif Repellant

Uji efektivitas repellant dirancang dalam acak kelompok dengan lima perlakuan, dengan menggunakan metode statistic ANOVA SPSS. Pengujian dilakukan dengan cara memasukkan Kelinci dalam kandang yang telah berisi nyamuk betina *Aedes aegypti*. Kemudian dihitung berapa nyamuk yang hinggap.

HASIL PENELITIAN

Hasil Ekstraksi Sereh

Ekstrak yang diperoleh dengan nilai rendemen sebesar 12,72 g, berwarna hijau mudah, bau khas sereh dan memiliki konsistensi kental.

Hasil Penentuan Komponen Kimia Ekstrak

Ekstrak yang diperoleh memiliki komponen kimia alkaloid, flavonoid, citronellol dan steroid.

Hasil Formulasi

Sediaan lotio ekstrak sereh memiliki bau khas sereh, warna hijau mudah, dengan tekstur halus dan lembut (Tabel 1 dan 2).

Tabel 2. Pengujian Ekstrak Sereh

Parameter	Hasil Pengamatan
Warna	Hijau muda
Bau	Khas sereh
Konsistensi	Kental
Rendamen	12,72
Kadar abu	2.1 %
Kadar air	0,91 %

Hasil Uji Efektifitas Lotio Ekstrak sereh

Formula sediaan yang diperoleh memiliki efektifitas repellan yang baik, dimana efektifitas tiap formula relatif berbeda, nilai fektifitas dipengaruhi oleh tingginya konsentrasi. Semakin tinggi konsentrasi yang diberikan maka semakin baik daya proteksinya terhadap nyamuk *Aedes aegypti* (Data pada tabel 3).

Tabel 3. Analisis Statistik Anaova

SK	Db	JK	KT	F Hitung	F 5%	F 1%
Formula	2	5744.356	2872.178	5.778**	3.14	4.95
Kelompok (r)	5	2924.089	584.81	1.176	2.36	3.32
Perlakuan (t)	14	37399.78	2671.41	5.374**	1.85	2.37
Galat	68	33800.93	497.07	-		
Total	89	43085.11	-	-		

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak Sereh dapat dibuat sediaan lotio, dan efektif sebagai repellan terhadap nyamuk *Aedestegypti*. Lotio adalah emulsi cair yang terdiri dari fase minyak dan fase air yang distabilkan oleh emulgator, mengandung satu atau lebih bahan aktif di dalamnya. Lotion dimaksudkan untuk pemakaian luar kulit sebagai pelindung (10). Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Sereh (*Cymbopogon nardus* L) yang diketahui memiliki kandungan terpenoid, alkaloid yang memiliki banyak manfaat dalam bidang kesehatan dan kosmetik. Salah satu cara yang dilakukan untuk memperoleh ekstrak sereh adalah dengan cara ekstraksi.

Hasil ekstraksi sereh (*Cymbopogon nardus* L) dengan menggunakan cairan penyari N-Heksan diperoleh ekstrak kental yang memiliki komponen flavonoid, citronellol, steroid dan alkaloid hal ini terlihat pada penampakan lempeng kromatografi lapis tipis. Pembuatan ekstrak sereh dalam bentuk sediaan sediaan lotio karena mengandung senyawa minyak atsiri berupa citronellol dan geraniol yang memiliki kemampuan sebagai repellan yang dapat mengusir serangga, seperti nyamuk dan lalat.

Sediaan Lotio ekstrak sereh dibuat menggunakan tiga formula lotio, hasil pembuatan bahan dasar lotio ketiga formula tersebut memiliki warna yang sama, lotio pada basis dengan warna putih bersih, dan variasi konsentrasi dengan warna yang kehijauan, bau khas sereh pada masing-masing konsentrasi.

Konsentrasi yang diujikan pada hewan coba adalah 0%, 1,25%, 2,5%, 5% dan 10%. Sedangkan hewan coba yang digunakan adalah kelinci sebanyak 5 ekor. Dimana masing-masing kelinci diolesi setiap konsentrasi. Kelinci-kelinci tersebut terlebih dahulu dicukur punggungnya dengan lebar 4 x 3 cm² kemudian diolesi lotio ekstrak sereh, dimasukkan pada masing-masing kandang percobaan dan diamati selama 3 menit. Kemudian dikeluarkan dari kandang dan dimasukkan lagi pada jam perlakuan berikutnya sampai enam jam perlakuan setiap 0, 30 menit, 1, 2, 4 dan 6 jam

Persentase efektifitas lotio ekstrak sereh terhadap jumlah nyamuk yang hinggap pada kelinci selama 6 jam perlakuan yaitu tanpa ekstrak rata-rata 44,89 %, konsentrasi 1,25% : 63,56 %, konsentrasi 2,5% : 68,67 %, konsentrasi 5% : 80,89 %, dan konsentrasi 10% : 98,89%.

Berdasarkan data tersebut diatas dapat diketahui bahwa konsentrasi yang baik sebagai repellan terdapat pada lotio ekstrak sereh dengan konsentrasi 5 % dan 10 % karena mampu menolak keberadaan nyamuk dari kelinci sejak awal perlakuan sampai akhir perlakuan.

Dari hasil uji analisa statistik dengan menggunakan uji analisis of varians dengan tingkat kemaknaan 0,01 diketahui bahwa $p(5.374) > \alpha(2,37)$ artinya terdapat perbedaan signifikan pada perlakuan. Selanjutnya dilakukan uji beda nyata terhadap perlakuan. diketahui bahwa konsentrasi yang terbaik memiliki aktifitas repellan yaitu konsentrasi 10%.

Daya proteksi yang dihitung selama 6 jam menunjukkan bahwa semua formula lotio anti nyamuk berbahan aktif ekstrak sereh berbeda secara signifikan terhadap kontrol. Hal ini mengindikasikan bahwa minyak atsiri ekstrak sereh berpengaruh dan berperan sebagai repellan terhadap nyamuk demam berdarah.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian diatas, dapat disimpulkan bahwa tanaman Sereh dapat diformulasi dalam sediaan lotio. dan memiliki daya proteksi / efektivitas repellent yang sangat baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Safar R.(2009).*Parasitologi Kedokteran.,CV. Yrama Widya., Bandung*
2. Widoyono(2011).*Penyakit Tropis*. Ed. II. Erlangga Medical Series. Jakarta
3. Gandahusada S, Iahude H.D, Pribadi W. (2000).*Parasitologi Kedokteran : Ed. III*. Balai Penerbit FK UI.Jakarta.
4. Soegijanto S. (2006). *Demam Berdarah Dengue. Ed. 2.,Airlangga University Press. Jakarta.*
5. Sembel D.T. (2009). *Entomologi Kedokteran*. Penerbit ANDI. Yogyakarta.
6. Ulfa Y. Gafur A dan Pujawati E.D. (2009).Penetasan Telur dan Mortalitas Pupa Nyamuk *Aedes aegypti* Pada perbedaaan Konsentrasi Air RebusanSerai (*Andropogonnardus L*).*Bioscientiae Jurnal*. 37–48.
7. Guenther E. (1990).*The Essential Oils*.DiterjemahkanKetaren, R. S. MinyakAtsiri, Jilid IV A. UI.Press. Jakarta.
8. Nakahara K. Alzoreky, N. Yodhihashi, T. Nguyeng, H.T. (2003). Chemical Composition and antifungal activity of essential oil from *Cymbopogon nardus*(Citronella grass). *JARQ*37 :249-252.
9. Barnard. (2000). *Repellents and toxicants for personal Protection*.Florida : Global Collaboration For development of pesticides for public Health (GCDPP) WHO.
10. Lachman L, H.A Lieberman and J.L. Kanig. (1994). *Teori dan Praktek farmasi Industri*, Jilid II edisi III, Universitas Indonesia.

Formulasi Dan Evaluasi Fisik Masker *Peel Off* Yang Mengandung Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Nangka (*Artocarpus Heterophyllus. Lamk*) Asam Glikolat Dan Niasinamida

Suryani Nelly, Rahma Afriani, Phindo Luther

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,

UIN Syarif Hidayatullah Jakarta

Nelly suryani, nelly.suryani@uinjkt.ac.id

ABSTRAK

Ekstrak etanol 96% kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus*) mengandung senyawa polifenol yang memiliki aktivitas dalam menghambat enzim tirosinase, sehingga dapat berperan sebagai agen depigmentasi kulit. Ekstrak etanol 96% kulit batang nangka dikombinasikan dengan asam glikolat dan niasinamida yang diformulasikan dalam bentuk masker *peel-off* untuk menghasilkan efek yang sinergis. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan karakteristik fisik masker *peel-off* yang mengandung ekstrak etanol 96% kulit batang nangka, asam glikolat dan niasinamid, akan memberikan efek yang sinergis untuk campuran ke tiga bahan. Masker *peel-off* dibuat dalam empat formula dengan memvariasikan konsentrasinya ekstrak kulit batang nangka pada F(1) 1%, F(2) 3%, F(3) 5% F(0), tanpa ekstrak kulit batang nangka. Untuk Masker *peel-off* yang mengandung ekstrak kulit batang nangka secara organoleptis berbau alkohol dan berwarna coklat, tidak berwarna untuk formula tanpa ekstrak kulit batang nangka, viskositas pada 50 rpm F(0) 3360 cps, F(1) 4060 cps, F(2) 5400 cps dan F(3) 5800 cps, pH F(0) $\pm 4,055$, F(1) $\pm 4,175$, F(2) $\pm 4,380$ dan F(3) $\pm 4,495$, Masker *peel-off* pada beberapa konsentrasi yang mengandung ekstrak etanol 96% kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus*), asam glikolat dan niasinamida memiliki karakteristik fisik yang baik dan stabil pada suhu $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ dan suhu $27 \pm 2^{\circ}\text{C}$, namun tidak stabil pada penyimpanan suhu tinggi yaitu $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Masker *peel-off* juga memiliki karakteristik daya sebar dan waktu kering yang baik, waktu kering F(0) 29,27 menit, F(1) 30,19 menit, F(2) 33,17 menit dan F(3) 35,15 menit. Uji rheologi gel masker *peel-off* memiliki sifat tiksotropik yaitu semakin besar gaya yang diberikan mengakibatkan penurunan viskositas sediaan.

Kata Kunci : Ekstrak etanol 96% kulit batang nangka, asam glikolat, niasinamida, masker *peel-off*.

PENDAHULUAN

Kulit adalah salah satu organ paling penting dari tubuh kita. Umumnya, wanita menginginkan kulit yang bersih dan cerah di mana seiring dengan meningkatnya kebutuhan pasar kosmetik menjadi kebutuhan penting untuk menghasilkan kulit yang bersih dan cerah serta mencegah penuaan. Salah satu sediaan kosmetik untuk menjaga kebersihan dan perawatan kulit wajah adalah masker wajahⁱ. Produk masker yang telah beredar di masyarakat adalah masker bubuk, masker krim, masker gel, dan masker kertas. Jenis masker yang praktis digunakan yaitu masker gel yang setelah kering dapat langsung dikelupas atau biasa dikenal dengan sebutan masker gel *peel-off*ⁱⁱ.

Masker *peel-off* yang digunakan diharapkan dapat membersihkan dan mencerahkan kulit. Oleh karena itu dibutuhkan kombinasi zat aktif yang dapat mencerahkan kulit dengan mekanisme yang berbeda sehingga dapat menghasilkan efek sinergis. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan adalah nangka (*Artocarpus heterophyllus*), di mana ekstrak etanol 96% kulit batang nangka merupakan inhibitor kompetitif dari tirosinase dengan senyawa bioaktif adalah senyawa polifenol yang berperan sebagai agen depigmentasi kulit. Pemilihan bahan alami sebagai senyawa aktif pada penelitian ini adalah karena dari beberapa penelitian diketahui ekstrak tanaman mampu menghambat sintesis melanin tanpa bersifat sitotoksik terhadap sel melanositⁱⁱⁱ.

Penggunaan asam glikolat dan Niasinamida adalah mengatur pembentukan stratum korneum baru dengan mengurangi kohesi seluler antarkeratinosit sehingga sel mudah terlepas dan mengurangi ketebalan stratum korneum^{iv}.

Polimer yang digunakan sebagai basis dalam sediaan masker *peel-off* adalah polivinil alkohol (PVA). PVA dapat menghasilkan gel yang cepat mengering dan membentuk lapisan film yang transparan, kuat, plastis dan melekat baik pada kulit^v.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain, PVA (Brataco, Indonesia), ekstrak kulit batang nangka (Bogor, Indonesia), asam glikolat (Brataco, Indonesia), niasinamida (Brataco, Indonesia), gliserin (Brataco, Indonesia), Metil Paraben (Brataco, Indonesia), tween 80 (Brataco, Indonesia), etanol 96% (Brataco, Indonesia)

Metode

Pembuatan Sediaan Gel Masker Peel-off

PVA dikembangkan dengan aquadest suhu 90⁰C hingga mengembang sempurna, lalu dihomogenkan (M1). Ekstrak kulit batang nangka dilarutkan dengan etanol 96% hingga larut, selanjutnya metil paraben dilarutkan dengan etanol 96% hingga larut, niasinamid dilarutkan dalam aquadest hingga larut dan asam glikolat dilarutkan dengan aquadest hingga larut (M2). M2 dimasukkan ke dalam M1 sambil tetap diaduk dengan *overhead stirers*, kemudian ditambahkan gliserin, tween 80, alkohol dan terakhir ditambahkan aquadest ad 100 ml sampai terbentuk massa gel yang homogen.

Evaluasi Fisika Sediaan Gel Masker Peel-off

Pengujian Stabilitas

Sampel gel disimpan pada suhu dingin (4±2⁰C), suhu kamar (27±2⁰C) dan suhu panas (40±2⁰C) selama 21 hari dan dilakukan pengamatan organoleptis dan fisikokimia pada hari ke 1, 7, 14 dan 21, pengujian pH, waktu Kering, daya sebar pada hari ke 21 untuk semua formula dan semua suhu, sedangkan pengujian viskositas dan rheologi dilakukan pada suhu panas (40±2⁰C) di hari ke 21^{vi}. Dapat dilihat pada (tabel 1)

Pengujian Cycling Test

Sampel gel disimpan pada suhu 4⁰C selama 24 jam dan suhu 40⁰C selama 24 jam dilakukan sebanyak 6 siklus dan diamati terjadinya perubahan fisika dari gel pengamatan organoleptis (perubahan warna, bau dan pH)^{vii}.

Evaluasi Karakteristik Masker *Peel-off*

Pengujian Waktu Sediaan Mengering

Sebanyak 1 gr gel masker *peel-off* dioleskan pada kulit lengan dengan panjang 7cm dan lebar 7cm. Kemudian dihitung kecepatan mengering gel hingga membentuk lapisan film dari gel masker *peel-off* dengan menggunakan *stop watch*^{viii}. Dapat dilihat pada (tabel 1)

Pengujian Daya Sebar

Sebanyak 1 gram gel masker *peel-off* diletakkan di atas kertas grafik yang sudah dilapisi plastik transparan kemudian ditutup dengan plastik transparan lain dan diukur diameternya dari lima titik sudut. Beban 19 gram diletakkan di atas lapisan gel, didiamkan selama 1 menit dan dicatat diameter gel yang menyebar. Kemudian beban 20 gram ditambahkan kembali di atas gel, didiamkan selama 1 menit dan dicatat diameter gel yang menyebar. Beban 20 gram selanjutnya ditambahkan diatas gel hingga beban maksimum diatas gel seberat 99 gram, dan setiap kali beban ditambahkan diatas gel didiamkan selama 1 menit dan dicatat diameter gel yang menyebar. Dibuat grafik hubungan antara beban dan luas gel yang menyebar (Voight, 1994).

Pengujian Viskositas dan Rheologi

Sebanyak 100 gr gel dimasukkan ke dalam beaker glass 250 ml, kemudian viskositasnya diukur dengan Viskometer Haake, spindle no R5 untuk formula (0) dan formula (1), spindle no R6 untuk formula (2) dan formula (3). Putaran yang digunakan dipilih (2, 4, 10, 50, 100, 50, 10, 4 dan 2 rpm). Data viskositas zat di catat dalam centi poise (Cps), % Torque dan rpm. Data tersebut diplot antara kecepatan geser dengan % Torque sumbu (x) dan rpm sumbu (y), sehingga diperoleh kurva dan ditentukan sifat aliran (rheologi) cairan tersebut, sedangkan untuk viskositas diplot antara % Torque sumbu (x) dan CPS sumbu (y)^{ix}.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pengujian Stabilitas

Pengujian stabilitas ini untuk mengetahui apakah sediaan yang dihasilkan stabil, setelah di amati secara organoleptis pada suhu dingin (4±2⁰C), suhu ruang (27±20C) dan suhu tinggi (40±2⁰C) sediaan formula F (0), F (1), F (2), F (3) tetap stabil atau tidak adanya yang perubahan, sedangkan pada suhu tinggi (40±2⁰C) terjadi perubahan warna ekstrak menumpuk sebagian, serta bentuk gelnya sedikit mencair. Dapat dilihat pada (tabel 1)

Hasil Pengujian Cycling Test

Sebelum uji *cycling test* secara organoleptis gel masker *peel-off* yang mengandung ekstrak kulit batang nangka berwarna coklat jernih sedangkan formula gel masker *peel-off* yang tidak mengandung ekstrak kulit batang nangka terlihat jernih (tidak berwarna). Ke empat gel masker *peel-off* berbau alkohol dan secara homogenitas ke empat formula gel masker *peel-off* terlihat homogen. Setelah evaluasi *cycling test*, penampilan gel masker *peel-off* tetap berwarna coklat jernih pada formula yang mengandung ekstrak kulit batang nangka dan

masih terlihat jernih (tidak berwarna), pada formula gel yang tidak mengandung ekstrak bau etanol berkurang serta sediaan gel masker *peel-off* masih terlihat homogen secara fisik. Selain itu keempat formula gel masker *peel-off* tidak mengalami sineresis. Sineresis merupakan gejala alamiah pengerutan gel karena sebagian cairannya terkelupas keluar. Hal ini terjadi karena struktur matriks serat gel yang terus mengeras dan akhirnya mengakibatkan keluarnya air dari gel. Pengujian viskositas selama penyimpanan 21 hari pada suhu $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ mengalami penurunan viskositas. Hal ini disebabkan karena basis PVA tidak stabil pada suhu tinggi. Dapat dilihat pada (tabel 2)

Pengujian daya sebar

Pengujian daya sebar setelah disimpan selama 21 hari pada suhu dingin ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$) dan suhu ruang ($27\pm 20^{\circ}\text{C}$) masih relatif stabil, sedangkan pada suhu tinggi ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$) daya sebar semakin meningkat. Hal ini disebabkan karena penurunan viskositas pada sediaan. Dapat dilihat pada (tabel 3)

Hasil Pengujian Viskositas dan Rheologi

Pengujian viskositas gel masker *peel-off* masing-masing menggunakan Haake Visco tester 6R dengan spindel R5 untuk F(0) dan F(1) pada rpm 50 menghasilkan nilai viskositas 3360 cps untuk F(0) dan 4060 cps untuk F(1), sedangkan pada F(2) dan F(3) dengan spindel R6 pada rpm 50 menghasilkan nilai viskositas 5400 cps untuk F(2) dan 5800 cps untuk F(3). Dari hasil uji viskositas gel masker *peel-off* diperoleh hubungan semakin tinggi penggunaan konsentrasi ekstrak dalam formul maka viskositas gel masker *peel-off* semakin meningkat.

Peningkatan konsentrasi ekstrak dapat meningkatkan viskositas^x.

Pada pengujian rheologi gel masker *peel-off* menggunakan Haake Visco tester 6R dengan spindel R5 untuk F(0) dan F(1) pada rpm 50 menghasilkan nilai rheologi 42% TQ untuk F(0) dan 50,7% TQ untuk F(1), sedangkan spindel R6 pada F(2) dan F(3) pada rpm 100 menghasilkan nilai rheologi 51,2% TQ untuk F(2) dan 54% TQ untuk F(3). Dari kurva hasil uji rheologi gel masker *peel-off* memiliki sifat tiksotropik (sistem non newton) yaitu semakin besar gaya yang diberikan mengakibatkan penurunan viskositas sediaan. Hal ini dikarenakan secara organoleptis ekstrak kulit batang nangka memiliki kekentalan yang cukup tinggi^{xi}.

KESIMPULAN

Masker *peel-off* pada beberapa konsentrasi yang mengandung ekstrak etanol 96% kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus*), asam glikolat dan niasinamida memiliki karakteristik fisik yang baik dan stabil pada suhu $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ dan suhu $27\pm 2^{\circ}\text{C}$, namun tidak stabil pada penyimpanan suhu tinggi yaitu $40\pm 2^{\circ}\text{C}$.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada saudari Afriani Rahma Almarhumah yang sudah bekerjasama dengan baik diakhiri hidupnya dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Barel, A. O., M. Paye, and H. I. Maibach. 2009. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. Third Edition. New York:Informa Healthcare USA, Inc. Pp. 233, 261-262.
2. Mulyawan, Dewi., dan Suriana, N. (2013). A-Z tentang Kosmetik, PT Elex Media Komputindo, Jakarta.
3. ³Chang, T.S. 2009. *An Updated Review of Tyrosinase Inhibitors*. Department of Biological Science and Technology. Taiwan: National University Tainan.
4. ⁴Budiningsih, Titi Tyas Edi Niken. 2005. "Perbedaan Efektivitas antara Krim Asam Laktat 10% dan Asam Glikolat 10 % untuk Perawatan Kulit Kering pada wanita periode Klimakterium". Laporan Penelitian tidak diterbitkan. Undip.
5. 5 Rekso, G.T dan Sunarni, A. 2007. Karakteristik Hidrogel Polivinil Alkohol Kitosan Hasil Iradiasi Sinar Gamma. Jakarta : Pusat Aplikasi Teknologi Isotop dan Radiasi (PATIR)-BATAN.
6. Butler, H. 2000. *Poacher's Perfumes, Cosmetics and Soaps* 10th Edition.
7. Lestari, P.M., Sutyasningsih, R. B. and Ruhimat. 2013. *The Influence of Increase Concentration Polivinil Alcohol (PVA) As a Gelling Agent On Physical Properties of The Peel-Off Gel Of Pineapple Juice (Ananas comosus L.)*.
8. Martin, A., J. Swarbrick, and A Cammarata. 1993. *Farmasi Fisik: Dasar- dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetik*. Edisi Ketiga. Penerjemah: Yoshita. Jakarta: UI Press. Hal. 1124-1187.

Tabel 1 Hasil Pengujian pH Stabilitas

Suhu	Sediaan	pH Awal	pH Akhir
Suhu Panas ($40 \pm 2^{\circ}\text{C}$)	F (0)	$\pm 4,055$	$\pm 3,926$
	F (1)	$\pm 4,175$	$\pm 4,028$
	F (2)	$\pm 4,380$	$\pm 4,199$
	F (3)	$\pm 4,495$	$\pm 4,325$
	F (0)	$\pm 4,055$	$\pm 4,050$
	F (1)	$\pm 4,175$	$\pm 4,130$
	F (2)	$\pm 4,380$	$\pm 4,364$
	F (3)	$\pm 4,495$	$\pm 4,488$
Suhu kamar ($27 \pm 2^{\circ}\text{C}$)	F (0)	$\pm 4,055$	$\pm 4,018$
	F (1)	$\pm 4,175$	$\pm 4,136$
	F (2)	$\pm 4,380$	$\pm 4,298$
	F (3)	$\pm 4,495$	$\pm 4,395$

Suhu Dingin ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$)

Tabel 2 Hasil Pengujian pH Cycling Test

Formula	Uji pH Cycling Test	
Awal	Akhir	
F(0)	$\pm 4,055$	$\pm 3,958$
F(1)	$\pm 4,175$	$\pm 4,095$
F(2)	$\pm 4,380$	$\pm 4,289$
F(3)	$\pm 4,495$	$\pm 4,374$

Tabel 3 Hasil Pengujian Daya Sebar

Diameter Daya Sebar Gel (Cm)

Beban	F0	F1	F2	F3
0	7,53	7,30	6,69	6,14
19	10,29	8,69	7,97	6,79
39	12,73	11,04	10,24	7,59
59	13,12	12,46	11,66	9,12
79	14,98	13,29	12,35	10,05
99	18,14	16,05	13,73	11,62



FARMASI KLINIK, FARMASI SOSIAL, PENDIDIKAN DAN REGULASI (FK)

**Hubungan Terapi Kalsium Karbonat Terhadap Kadar Hormon
Paratiroid Intak Pada Pasien Hemodialisis Rutin Di Rumah Sakit
Akademik UGM Yogyakarta**

*RELATIONSHIP OF CALCIUM CARBONATE INTACT PARATHYROID HORMONE
LEVELS THERAPY ON ROUTINE HEMODIALYSIS PATIENTS IN GMU ACADEMIC
HOSPITAL OF YOGYAKARTA*

Marlinda Nurika 1) , Tri Murti Andayani 2) dan Fredie Irijanto 2)

¹⁾Bagian P3M, Akademi Keperawatan Madiun

²⁾Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³⁾Rumah Sakit Akademik, Universitas Gadjah Mada

Email korespondensi : marlinda.apt@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit ginjal kronik menyebabkan hiperfosfatemia dan hipokalsemia, hal ini akan menstimulasi pengeluaran hormon paratiroid. Sehingga diperlukan terapi dengan pengikat fosfat yaitu CaCO_3 karena jika keadaan ini tidak segera ditangani akan menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder yang nantinya akan menyebabkan beberapa penyakit pada tulang atau disebut osteodistrofi renal. Penelitian ini digunakan untuk mengetahui hubungan antara terapi kalsium karbonat terhadap hormon paratiroid pada pasien hemodialisis rutin di Rumah Sakit Akademik UGM Yogyakarta.

Penelitian ini termasuk penelitian non eksperimental dengan analisis deskriptif evaluatif dan pengambilan data dilakukan secara *concurrent*. Pengambilan data dilakukan pada bulan Maret-April 2014 dan didapatkan 24 subyek penelitian yang terdiri dari 15 pria (62,5%) dan 9 wanita (37,5%) dengan usia rata – rata $49,4 \pm 11,46$ tahun. Rata-rata lama hemodialisis adalah $15,61 \pm 23,2$ bulan. Rata-rata Ca $8,53 \pm 1,08$ mg/dl; P $5,46 \pm 1,5$ mg/dl; dan PTH intak $462,62 \pm 594,54$ pg/ml. Kalsium karbonatefektif dalam mengontrol kalsium karena sebanyak 13 pasien (54%) memiliki kadar kalsium dalam batas normal, CaCO_3 juga efektif dalam mengontrol fosfat karena sebanyak 12 pasien (50%) memiliki kadar fosfat dalam batas normal, namun CaCO_3 kurang efektif dalam mengontrol IPTH karena hanya 9 pasien (37,5%) yang masuk dalam batas normal. Hasil uji spearman menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara PTH intak dengan kadar kalsium ($p=0,261$) dan fosfat ($p=0,058$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara CaCO_3 terhadap PTH intak.

Kata Kunci : Penyakit ginjal kronis, hemodialisis, hormon paratiroid intak, kalsium, fosfat, kalsium karbonat.

ABSTRACT

Chronic kidney disease causes hyperphosphatemia and hypocalcemia, this spending will stimulate parathyroid hormone. So that required treatment with phosphate binders i.e. CaCO_3 because if this condition is not treated immediately will lead to secondary hyperparathyroidism which will cause some disease in the bone called renal osteodystrophy. This research is used to determine the relationship between calcium carbonate therapy on parathyroid hormone in patients on regular hemodialysis UGM Academic Hospital.

This study included non-experimental study with a descriptive analysis of evaluative and concurrent data collection. Data collection was conducted in March-April, 2014 and obtained 24 study subjects consisted of 15 men (62.5%) and 9 women (37.5%) with a mean age - average 49.4 ± 11.46 years. The average length of hemodialysis was 15.61 ± 23.2 months. Average Ca 8.53 ± 1.08 mg/dl; P 5.46 ± 1.5 mg/dl; and intact PTH 462.62 ± 594.54 pg/ml. Calcium carbonate is effective in controlling calcium as many as 13 patients (54%) had higher levels of calcium in the normal range, CaCO_3 is also effective in controlling phosphate as many as 12 patients (50%) had phosphate levels in the normal range, but CaCO_3 less effective in controlling IPTH because only 9 patients (37.5%) were included in the normal range. Spearman test results showed that there was no significant correlation between intact PTH with calcium levels ($p = 0.261$) and phosphate ($p = 0.058$). This indicates that there is no relationship between CaCO_3 against intact PTH.

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronis tahap akhir timbul akibat gangguan ginjal kronik yang progresif atau gangguan ginjal akut yang gagal pulih (Joy, 2008). Data dari Departemen Kesehatan pada tahun 2006, penyakit gagal ginjal menduduki nomor 4 angka penyebab kematian di rumah sakit Indonesia (Depkes, 2007). Penderita penyakit ginjal kronik mempunyai risiko kematian yang jauh lebih tinggi dibandingkan populasi normal. Salah satu faktor resiko kematian pada pasien penyakit ginjal kronis adalah gangguan metabolisme fosfat dan kalsium (Erwinsyah, 2011).

Gangguan metabolisme kalsium dan fosfat merupakan salah satu komplikasi penyakit gagal ginjal kronik yang harus mendapat perhatian karena mempunyai peran yang sangat besar pada morbiditas dan mortalitas. Pada gagal ginjal kronik, akibat terhambatnya ekskresi fosfat, akan terjadi hiperfosfatemia yang secara fisikokimiawi akan mengakibatkan terjadinya hipokalsemia. Hiperfosfatemia dan hipokalsemia ini akan merangsang sekresi hormon paratiroid yang nantinya akan menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder. Salah satu strategi yang dapat dilakukan untuk mengatasi hiperfosfatemia pada gagal ginjal kronis tersebut antara lain adalah dengan pemberian pengikat fosfat (*phosphate binder*) yaitu kalsium karbonat. CaCO_3 dapat mengontrol kadar fosfat dalam darah secara adekuat selain itu juga didapatkan peningkatan kadar kalsium dalam darah (Syaif, 2007).

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan bagi Rumah Sakit Akademik UGM Yogyakarta dimana sebagian besar pasien dengan penyakit ginjal kronis pada rumah sakit ini menggunakan CaCO_3 sebagai agen pengikat fosfat.

METODOLOGI

Subyek Penelitian

Subjek penelitian adalah 24 pasien gagal ginjal kronik yang sudah menjalani hemodialisis rutin selama 3 bulan dan mendapatkan terapi CaCO_3 di RS Akademik UGM Yogyakarta.

Bahan dan Alat Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah rekam medik pasien. Alat yang digunakan dalam penelitian adalah Lembar pengumpul data alat tulis dan alat hitung, spuit 20 cc, serta tabung reaksi.

Jalan Penelitian

Penelitian di Rumah Sakit Akademik

Pada tahap ini dilakukan penelitian dengan dua cara pengambilan data, yaitu:

Pengambilan data karakteristik pasien. Dilakukan dengan melihat rekam medik pasien. Data yang dicatat meliputi usia, jenis kelamin, lama menjalani hemodialisis, frekuensi hemodialisis, dan komorbid.

Pengambilan sampel darah pasien

Sampel darah pasien diambil untuk mengetahui profil kadar iPTH, fosfat dan kalsium. Pengambilan sampel darah dilakukan sebelum hemodialisis oleh perawat RS Akademik pada bagian vena lateral pasien. Pengecekan profil kadar iPTH, fosfat, dan kalsium dilakukan oleh laboratorium PRODIA.

Hasil dan Pembahasan

Hasil analisis distribusi karakteristik pasien hemodialisis di RS Akademik adalah pasien pria yang menjalani hemoalisis lebih besar (62,5%). Rata-rata usia adalah $49,4 \pm 11,46$ tahun. Frekuensi hemodialisa paling sering adalah 2 x/minggu (79,17%). Rata-rata hemodialisa adalah $15,61 \pm 23,2$ bulan. Komorbid yang ditemukan adalah diabetes melitus dan hipertensi.

Tabel 1. Karakteristik pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis di RS Akademik UGM Yogyakarta

Variabel	
Jenis kelamin, n(%)	
Pria	15(62,5)
Wanita	9(37,5)
Usia, n(%)	
20-40 tahun	4 (16,7)
41-60 tahun	16 (66,7)
≥ 61 tahun	4 (16,7)
Lama Hemodialisis, n(%)	
3-12 bulan	17 (70,8)
> 12 bulan	7 (29,2)

Frekuensi hemodialisis, n(%)	
1x/minggu	2(8,3)
2x/minggu	21(84)
> 2x/minggu	2(8)
Komorbid, n(%)	
Hipertensi	11(54,17)
Diabetes Melitus	8(33,33)
CHF	2(4,17)
Bronchopneumonia	1(4,17)
Lama menjalani hemodialisis, rata-rata± SD, bulan	15,61 ±23,2
iPTH, rata-rata ± SD, pg/mL	459,5 ±596,8
Fosfat, rata-rata ± SD, mg/dL	5,46 ±1,5
Kalsium, rata-rata ± SD, mg/dL	8,53 ±1,08

Efektivitas Terapi CaCO₃

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 13 pasien (54%) memiliki kadar kalsium dalam darah yang berada dalam rentang normal (8,4 – 9,5 mg/dl). Hal ini menunjukkan bahwa CaCO₃ dapat dikatakan efektif dalam mengontrol kadar kalsium. Penelitian ini menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Ferreira (2008) dimana setelah penggunaan kalsium karbonat selama 1 tahun didapatkan rerata kalsium dalam darah subyek adalah $9,3 \pm 0,7$ mg/dl yang menunjukkan adanya peningkatan kadar kalsium darah setelah penggunaan CaCO₃. Sebanyak 12 pasien (50%) memiliki kadar fosfat antara 3,5 – 5,5 mg/dl. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar subyek memiliki kadar fosfat dalam batas normal yaitu antara 3,5 – 5,5 mg/dl. Dari hasil tersebut dapat dikatakan bahwa CaCO₃ sudah efektif dalam mengontrol kadar fosfat. Berdasarkan *The New England Journal of Medicine*, dari sebuah penelitian *meta-analysis*, kalsium karbonat mampu menurunkan serum fosfat tanpa memberikan efek samping hiperkalsemia pada subyek penelitian. sebuah penelitian lain menunjukkan bahwa rata – rata serum fosfor setelah 36 minggu penggunaan kalsium karbonat menurun hingga 3,5 mg/dl (Coladonato, 2005). Berdasarkan hasil penelitian sebanyak 11 pasien (50%) mempunyai kadar PTH intak di atas 300 pg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa CaCO₃ belum dapat dikatakan efektif karena belum mampu mengontrol PTH intak, dimana rata – rata kadar PTH intak pasien masih berada di atas batas normal (150 – 300 pg/dl). Penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Indridason (2000), penelitian prospektif, *randomize, open label trial*, dimana kalsium karbonat dapat menurunkan PTH intak dari $325 \pm 46,2$ menjadi $160 \pm 44,5$ pg/ml.

Hubungan CaCO₃ dengan IPTH

Analisis hubungan antara CaCO₃ dengan IPTH diuji dengan menggunakan uji statistik spearman. Berdasarkan data dari penelitian ini, maka hubungan antara CaCO₃ dengan PTH intak dibagi menjadi 2 kelompok yaitu hubungan antara kalsium dengan PTH intak dan hubungan antara fosfat dengan PTH intak.

Tabel 19. Uji spearman kadar kalsium dan fosfat dengan PTH Intak

Parameter	Kadar PTH intak	
	p	r
Ca	0,261	- 0,239
P	0,058	0,393

Hasil uji spearman menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara IPTH dengan kalsium ($p=0,261$) maupun fosfat ($p=0,058$). Kedua hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara CaCO₃ dengan IPTH. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Faris (2003) dimana tidak terdapat hubungan antara kadar kalsium dengan PTH intak maupun kadar fosfat dengan PTH intak.

KESIMPULAN

Kesimpulan yang didapatkan berdasarkan hasil penelitian pada pasien dengan penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisa rutin dan mendapatkan kalsium karbonat di RS

Akademik UGM adalah tidak terdapat hubungan yang bermakna antara terapi kalsium karbonat dengan kadar hormon paratiroid intak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Joy, M.S., Kshirsagar, A., Franceschini, N., 2008, Chronic Kidney Disease: Progression-Modifying Therapies, dalam Dipiro, J.T., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., Dipiro, C.V., Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 7th Ed., McGrawHill, United Stated.
2. Departemen Kesehatan RI, 2007, Profil Kesehatan Indonesia 2007, Jakarta :Departemen Kesdata.
3. Erwinsyah, 2011, Peran Sulfas Ferrosus Sebagai Pengikat Fosfat (Phosphate Binder) Pada Pasien Pkg Dengan Hemodialisis Reguler, Universitas Sumatera Utara.
4. Saif, Imran., Halim, Abdul., Altaf, Ashfaq., 2007, *Comparison Of Calcium Acetate With Calcium Carbonate As Phosphate Binder In Patients On Maintenance Haemodialysis*, J Ayub Med Coll Abbottabad;19(4).
5. Ferreira, Anibal., Frazao, Miguel., Gil, Celia., 2008, Effects of Sevelamer Hydrochloride and CalciumCarbonate on Renal Osteodystrophy in Hemodialysis Patients, *J Am Soc Nephrol* 19: 405–412, 2008.
6. Coladonato, Joseph, A., 2005, Control of Hyperphosphatemia among Patients with ESRD, Carolina Kidney Associates, Greensboro, North Carolina, *J Am Soc Nephrol* 16: S107–S114.
7. Indridason, Olafur, S., 2000, Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients, *Kidney International* (2000) **57**, 282–292; doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00819
8. Faris, Muhammad., 2003, Hubungan antara kadar hormon paratiroid dengan kalsium dan fosfat pada penderita hemodialisis kronik, Yogyakarta.

ETHICAL CLEARANCE

MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)
FACULTY OF MEDICINE GADJAH MADA UNIVERSITY
- DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ref : KE/FK/ 307 /EC

Title of the Research Protocol : Hubungan Terapi Kalsium Karbonat terhadap Kadar Hormon Paratiroid Intak pada Pasien Hemodialisis Rutin di Rumah Sakit Akademik UGM Yogyakarta

Documents Approved : 1. Study Protocol versi 02 2014
2. Information for Subjects versi 02 2014
3. Informed consent form versi 02 2014

Principle Investigator : Marlinda Nurika Y

Name of supervisor : 1. Dr. Tri Murti Andayani, Sp.FRS, Apt
2. dr. Fredie Irijianto, PhD, Sp.PD-KGH

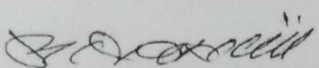
Date of Approval : **02 APR 2014**
(Valid for one year beginning from the date of approval)


Institution(s)/place(s) of research : Rumah Sakit Akademik UGM Yogyakarta

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) states that the above protocol meets the ethical principle outlined in the Declaration of Helsinki 2008 and therefore can be carried out.

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time.

The investigator(s) is/are obliged to submit:
 Progress report as a continuing review : Annually
 Report of any serious adverse events (SAE)
 Final report upon the completion of the study


Prof. dr. Mohammad Hakimi, Sp. OG (K), Ph.D
Chairman


Dr. dr. Eti Nurwening Sholikhah, M. Kes
Secretary

Attachments:
 Continuing review submission form (AF 4.3.01-014.2012-02)
 Serious adverse events (SAE) report form (AF 6.1.01- 019.2012-02)

Recognized by Forum for Ethical Review Committees in Asia and the Western Pacific (FERCAP)
27-Mar-13

Tingkat Kepatuhan dan Faktor – Faktor yang Mempengaruhinya dalam Penggunaan Antibiotik Jangka Pendek Pada Pasien Dewasa di Puskesmas Andalas Kota Padang, Sumatera Barat

Syofyan,^{1*} Rudi Pranata,¹ dan Yessy Susanty Sabri.²

¹Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas Padang 25166, INDONESIA

²Bagian Ilmu Penyakit Paru, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas Padang 25166, INDONESIA

*Email korespondensi: sdsyofyan@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Penggunaan antibiotik yang tidak rasional mengakibatkan terjadinya resistensi antibiotik. Salah satu faktor yang berperan dalam peningkatan resistensi antibiotik adalah ketidakpatuhan pasien.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan untuk melihat tingkat kepatuhan dan faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan pasien dalam menggunakan antibiotik terutama di Pusat Kesehatan Masyarakat (Puskesmas).

Metode: Penelitian dilakukan di Puskesmas Andalas Kota Padang. Penilaian kepatuhan dilakukan secara prospektif metode perhitungan sisa obat (*pill counting*). Data dianalisis menggunakan analisis univariat dan bivariat.

Hasil penelitian: Hasil menunjukkan dari pasien dewasa yang menerima antibiotik jangka pendek dikategorikan patuh sebanyak 57 orang (67,1 %) dan tidak patuh sebanyak 28 orang (32,9 %). Adapun faktor yang mempengaruhi kepatuhan pasien dewasa yang menerima antibiotik jangka pendek di Puskesmas Andalas Kota Padang adalah pasien lupa ($p=0,014$).

Kesimpulan: Dapat disimpulkan bahwa lupa minum obat mempengaruhi kepatuhan pasien, sedangkan faktor lain seperti jenis kelamin, umur, tingkat pendidikan, status pernikahan, pekerjaan, penggunaan asuransi, jenis antibiotik yang digunakan, frekuensi pemberian antibiotik, ketersediaan obat di Puskesmas/Apotek, harga obat dan kesibukan tidak mempengaruhi kepatuhan pasien secara bermakna ($p>0,05$).

Kata kunci : Antibiotik, resistensi, kepatuhan, Puskesmas

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi saluran pernapasan bagian atas akut termasuk penyakit terbesar di Indonesia yang ditemukan pada pasien rawat jalan di rumah sakit termasuk di Puskesmas¹. Penggunaan antibiotik menjadi primadona untuk setiap kasus ini. Pada negara berkembang, penggunaannya mencapai 44-97%².

Permasalahan utama dari penggunaan antibiotik ini adalah terkait dengan terjadinya resistensi, yang sudah menjadi masalah global yang serius. Setiap tahunnya ditemukan sekitar 440 ribu kasus baru TB-MDR (*Tuberculosis-Multi Drug Resistance*) dan menyebabkan 150 ribu kematian di seluruh dunia³. Diperkirakan 25 ribu orang di Eropa meninggal akibat infeksi yang disebabkan bakteri multiresisten. Sekitar 2 juta orang di Amerika Serikat terinfeksi oleh bakteri yang resisten terhadap antibiotik setiap tahunnya dan paling sedikit 23 ribu orang meninggal tiap tahunnya akibat infeksi tersebut⁴. Berdasarkan

hasil survei dari tahun 2013-2014 yang dilakukan WHO di 6 negara anggota WHO diketahui bahwa tingkat resistensi di regional Asia Tenggara paling tinggi diantara 5 daerah regional WHO lainnya⁵.

Di Indonesia sendiri, berdasarkan hasil penelitian *Antimicrobial Resistance in Indonesia (AMRIN Study)* terbukti dari 2494 individu di masyarakat, 43% *Escherichia coli* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik yaitu ampisilin, kotrimoksazol, dan kloramfenikol. Hasil penelitian lain dari 781 pasien yang dirawat di rumah sakit didapatkan 81% *Escherichia coli* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik, yaitu ampisilin, kotrimoksazol, kloramfenikol, siprofloksasin dan gentamisin⁶.

Terjadinya resistensi erat kaitannya dengan penggunaan antibiotik yang tidak rasional. Salah satu faktor yang sangat penting yang berperan dalam peningkatan resistensi terhadap antibiotik adalah faktor kepatuhan pasien. Pasien seringkali tidak meminum antibiotik sesuai dengan aturan terapi yang seharusnya seperti misalnya dosis yang terlupa atau terlewatkan atau tidak menyelesaikan terapi sesuai dengan penyakit yang dideritanya⁵.

Ketidakpatuhan penggunaan antibiotik adalah beban yang besar pada sistem pelayanan kesehatan dunia. Ketidakpatuhan pengobatan dapat meningkatkan angka kesakitan, angka kematian dan meningkatkan biaya pelayanan kesehatan yang tidak dapat dihindari^{7,8}.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel diambil secara *purposive sampling*.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien rawat jalan yang mendapatkan resep antibiotik di Puskesmas Andalas Kota Padang. Sedangkan sampel penelitian adalah pasien rawat jalan di Puskesmas Andalas Kota Padang, dengan kriteria sebagai berikut:

Kriteria Inklusi

- a. Pasien dewasa yang berobat di Puskesmas Andalas Kota Padang.
- b. Pasien yang mendapatkan resep yang mengandung antibiotik jangka pendek di Puskesmas Andalas Kota Padang.
- c. Pasien yang bersedia menjadi responden, dibuktikan dengan mengisi formulir *informed consent*.

Kriteria Eksklusi

- a. Pasien yang tidak bisa ditemui atau dihubungi (*lost to follow-up*).
- b. Pasien yang memiliki permasalahan dalam mengkonsumsi obat.

Instrumen Penelitian

Penelitian ini menggunakan kuesioner yang dibagi kepada tiga bagian, yaitu pertanyaan yang memuat data sosiodemografi dan sikap, dan pertanyaan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi ketidakpatuhan tersebut.

Pengambilan Data

Pengambilan data dilakukan 2 (dua) kali, yaitu pertama dilakukan di Puskesmas saat pasien mendapatkan obat dan dari data pasien yang tertera pada resep atau copy resep di apotek tempat penelitian serta yang kedua dilakukan diakhir terapi pengobatan pasien dengan berkunjung ke rumah pasien untuk melakukan penghitungan sisa obat (*pill counting*) pasien.

Analisis Data

Penilaian kepatuhan dengan *pill counting*, parameter yang digunakan adalah dengan melihat apakah ada bersisa obat yang telah diambil dari Puskesmas, dimana dikatakan patuh apabila mengkonsumsi obat minimal 80% dari total obat keseluruhan¹¹. Selain itu juga dilakukan analisis bivariat menggunakan uji *Chi Square* dengan $\alpha = 0,05$.

HASIL

Karakteristik responden seperti dalam Tabel 1, menunjukkan bahwa jumlah responden adalah 85 orang. Responden umumnya berjenis kelamin perempuan (65,9%), berusia dewasa awal (18-40) 40 orang dan dewasa akhir (41-64) 45 orang. Tingkat pendidikan umumnya (72,9%) adalah pendidikan menengah, 87,8% menikah serta rasio bekerja dan tidak bekerja hampir sama (1:1). Responden umumnya menggunakan asuransi seperti BPJS, Jamkesmas atau Jamkesda (81,2%).

Antibiotik yang digunakan yaitu *Cotrimoxazole* 14 orang (16,5%) dan *Amoxicillin* 71 orang (83,5%) dengan durasi terapi selama 5 hari seperti tercantum pada Tabel 2. Hasil pengukuran tingkat kepatuhan penggunaan antibiotik (Tabel 3) adalah dikategorikan patuh 57 orang (67,1%) dan tidak patuh 32,9%.

Hasil uji bivariat, antara karakteristik responden dengan tingkat kepatuhan semuanya menyatakan tidak ada hubungan secara bermakna ($P > 0,05$). Begitu juga dengan aspek sikap, kecuali faktor lupa minum obat ada ada perbedaan yang bermakna dengan kepatuhan ($p < 0,05$) seperti tertera pada Tabel 4.

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Februari - Mei 2016 di Puskesmas Andalas, Kecamatan Padang Timur Kota Padang. Alasan dipilihnya Puskesmas ini adalah karena Puskesmas ini merupakan Puskesmas dengan tipe non rawatan dengan jumlah kunjungan rawat jalan terbanyak dari 15 puskesmas non rawatan lainnya di Kota Padang tahun 2014. Puskesmas Andalas juga memiliki jumlah kasus infeksi terbanyak dari 15 puskesmas non rawatan lainnya di Kota Padang.

Karakteristik responden bervariasi, termasuk tingkat pendidikan yang umumnya sekolah menengah. Menurut penelitian sebelumnya tingkat pendidikan yang cukup baik merupakan modal dasar yang dapat digunakan untuk meningkatkan keberhasilan terapi dengan adanya upaya edukasi yang intensif kepada pasien ataupun orang terdekatnya¹⁰. Uji bivariat menggunakan *Chi-Square*, disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara kedua metode yang digunakan.

Terdapat faktor sikap yaitu tidak minum obat karena lupa yang menunjukkan adanya hubungan dengan kepatuhan. Lupa merupakan faktor yang sering menjadi alasan

ketidapatuhan pada pasien. Responden yang menjawab lupa sebagai faktor penyebab ketidapatuhan, mengatakan bahwa selain kelalaian responden sendiri yang dikarenakan rendahnya tingkat kerentanan yang dirasakan terhadap penyakit yang diderita, sangat minimnya pihak yang membantu mengingatkan pasien untuk meminum obat juga menjadi alasan responden menjawab lupa sebagai faktor ketidapatuhan. Hal ini dikarenakan apabila dilihat dari pekerjaan responden, pekerjaan responden terbanyak adalah sebagai wiraswasta (42,3%) yang bekerja diluar rumah, sehingga bagi responden yang sudah berkeluarga atau menikah intensitas responden untuk bersama keluarga sangatlah sedikit yang mengakibatkan keluarga sebagai pihak pengingat tidak berperan seperti semestinya^{11,12}.

KESIMPULAN

Berdasarkan hal di atas, dapat disimpulkan sebagai berikut :

- a. Pasien dewasa yang menerima antibiotik jangka pendek di Puskesmas Andalas Kota Padang, dikategorikan patuh sebanyak 57 orang (67,1%), dan tidak patuh sebanyak 28 orang (32,9%).
- b. Faktor yang mempengaruhi kepatuhan pasien dewasa yang menerima antibiotik jangka pendek di Puskesmas Andalas Kota Padang adalah pasien yang lupa minum obat ($p = 0,014$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan RI. 2009. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun*. tersedia online di
2. http://www.depkes.go.id/downloads/profil_kesehatan_2009/index.html diakses tanggal 17 November 2015.
3. Duerink, D.O., Hadi, U., Lestari, E.S., Nagelkerke, N.J., Keuter, M., Veld, D.H., Suwandojo, E., Rahardjo, E., Broek, P., Gyssens, C.. *Audit Of Antibiotic Prescribing In Two Governmental Teaching Hospitals In Indonesia*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008. 14. (7). 698-707.
4. World Health Organization. 2011. *Tuberculosis global fact*. http://www.who.int/tb/publications/2011/factsheet_tb_2011.pdf. diakses pada tanggal 15 November 2015.
5. Centres for Disease Control and Prevention. *Antibiotic/Antimicrobial Resistance*. 2014. <http://www.cdc.gov/drugresistance/>. Akses November 2015.
6. World Health Organization. *Antimicrobial Resistance*. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs194/en/>. Diakses pada tanggal 15 November 2015.
7. Permenkes RI No. 8 tahun 2015. *Progam Pengendalian Resistensi Antimikroba Di Rumah Sakit*. Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
8. Carey, B., Cryan, B. *Antibiotic misuse in the community-a contributor to resistance*. *Ir. Med. J* ; 2003. 96 : 43 – 6.

9. Boswort. H. 2010. *Improving Patient Treatment Adherence*. London : Springer New York Dordrecht Heidelberg.
10. Llor, C., Hernandez, S., Bayona, C., Moragas, A., Sierra, N., Hernandez, M., Miravittles, M. A study of adherence to antibiotic treatment in ambulatory respiratory infections. *International Journal of Infectious Disease*, 2012. 17, (3), 168-172
11. Saepudin, Padmasari, S., Hidayanti, P., Ningsih., E.S., Kepatuhan penggunaan obat pada pasien hipertensi di PUSKESMAS. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2013.6, (4), 246-253.
12. Lee, J.L., Eaton, C., Colina, A.M.G., Devine, K., Simons, L.E, Mee, L., Blount, R.L. “Longitudinal stability of specific barriers to medication adherence”. *Journal of Pediatric Psychology*. 2014. 39, (7), 667-676.
13. Kardas, P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002. 49, 897 – 903.

Tabel 1. Karakteristik Reponden

Data Responden	n (Jumlah)	% (Persentase)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	29	34,1
Perempuan	56	65,9
Umur (tahun)		
Dewasa awal (18-40)	40	47,1
Dewasa akhir (41-64)	45	52,9
Tingkat Pendidikan		
Sekolah Dasar (SD)	9	10,6
Sekolah Menengah/Sederajat	62	72,9
Perguruan Tinggi	14	16,5
Status Pernikahan		
Menikah	67	78,8
Belum/Tidak Menikah	18	21,2
Pekerjaan		
Bekerja	43	50,6
Tidak bekerja	42	49,4
Asuransi Keluarga		
Asuransi	69	81,2
Tidak menggunakan Asuransi	16	18,8

Tabel 2. Antibiotik yang Digunakan

Data Antibiotik	n (Jumlah)	% (Persentase)
<i>Cotrimoxazole</i>	14	16,5
<i>Amoxicillin</i>	71	83,5

Tabel 3. Kepatuhan Responden dalam Menggunakan Antibiotik

Kategori	Pill Counting
Patuh	67,1%
Tidak Patuh	32,9%

Tabel 4. Hubungan Sikap Responden dengan Nilai Kepatuhan

Faktor	Jumlah (n=85)	Patuh (n=11)	Tidak Patuh (n=74)	Uji chi square	P
Obat tidak ada di Apotek/Puskesmas					
Ya	14	2	12	Fisher	1.000
Tidak	71	9	62		
Apotek/Puskesmas Jauh dari Rumah					

Ya	15	2	13	Fisher	1.000
Tidak	70	9	61		
Harga Obat Mahal					
Ya	17	2	15	Fisher	1.000
Tidak	68	9	59		
Tidak Meminum karena Sibuk					
Ya	31	2	29	Fisher	0,314
Tidak	54	9	45		
Tidak Meminum karena Lupa					
Ya	55	3	52	Fisher	0,014*
Tidak	30	8	22		
Tidak Meminum karena Sudah Merasa Sembuh					
Ya	62	7	55	Fisher	0,479
Tidak	23	4	19		

Dilema dalam Penerapan Etika Profesi Apoteker dalam Dispensing Obat sebagai Bagian dari Pelayanan Kefarmasian

Widjaja, Gunawan^{1*}

¹Universitas Tarumanagara

Corresponding author: Gunawan Widjaja, email: widjaja_gunawan@yahoo.com*

ABSTRAK

Latar belakang: Kegiatan pelayanan kefarmasian di Indonesia diatur dalam tiga Peraturan Menteri Kesehatan, masing-masing untuk rumah sakit, apotek dan puskesmas. Dalam ketiga Peraturan Menteri Kesehatan tersebut, salah satu bagian kegiatan pelayanan kefarmasian adalah kegiatan farmasi klinik, yang meliputi kegiatan dispensing obat. Dalam praktik dispensing obat seringkali Apoteker dihadapkan pada berbagai dilema, misalnya dalam hal terjadinya kelangkaan obat tertentu, penebusan obat secara sebagian yang di dalamnya terdapat antibiotik, biaya obat yang mahal sehingga pasien meminta penggantian obat, penulisan resep yang sulit dibaca dan dokter penulis resep susah dihubungi sedangkan obat harus segera diberikan.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk memberikan pedoman bioetika sebagai dasar penerapan etika profesi farmasi dalam dispensing obat, sehingga Apoteker dapat menyelesaikan berbagai dilema yang dihadapi dengan baik dan risiko seminimal mungkin.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian yang bersifat deskriptif analitis, dengan menggunakan pendekatan kualitatif. Data diperoleh adalah data sekunder, berupa berbagai macam tulisan kajian yang berhubungan dengan konsep dan penerapan bioetika dalam pelaksanaan pelayanan kefarmasian, khususnya dalam rangka dispensing obat. Data didapat melalui studi literatur. Data yang diperoleh kemudian dikaji untuk menghasilkan pedoman bagi Apoteker dalam melaksanakan dispensing obat yang beretika.

Hasil penelitian: Ikatan Apoteker Indonesia telah menghasilkan Kode Etik Apoteker Indonesia dan Implementasi – Jabaran Kode Etik; sekaligus menjadikan Praktik Kefarmasian secara Professional dan Etik sebagai Standar Kompetensi 1 Apoteker Indonesia. Salah satu komponen dalam Kode Etik Apoteker adalah Kewajiban Apoteker terhadap Pasien. Dalam rangka pelaksanaan kewajiban Apoteker terhadap pasien tersebutlah, praktik menunjukkan seringkali Apoteker mengalami dilema dalam dispensing obat. Terkait dengan hubungan Apoteker dengan pasien ini, dikenal adanya empat pilar dasar Bioetika, yang merupakan prinsip dasar yang harus dipergunakan oleh Apoteker untuk menyelesaikan semua masalah yang terkait dengan dispensing obat. Pemahaman yang baik dan tepat terhadap bioetika dan penerapannya secara konsisten dengan pedoman tertentu akan menghilangkan dilema etika Apoteker dalam dispensing obat kepada pasien.

Kesimpulan: Pedoman berdasarkan bioetika banyak membantu menyelesaikan berbagai dilema etik bagi Apoteker dalam pelaksanaan dispensing obat sebagai bagian dari pelayanan kefarmasian.

Kata Kunci: Bioetika, pelayanan kefarmasian, dispensing obat.

PENDAHULUAN

Dispensing adalah salah satu bagian dari kegiatan farmasi klinik, yang diatur secara tegas dalam tiga Peraturan Menteri Kesehatan. Ketiga peraturan tersebut adalah PerMenKes No.72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit, PerMenKes No.73 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek dan PerMenKes No.74 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas. Dispensing, meskipun diatur secara berbeda, namun merupakan bagian dari kegiatan pelayanan farmasi klinik.

Dispensing yang terwujud dalam bentuk penyerahan obat oleh apoteker kepada pasien, seringkali dihadapkan pada berbagai macam dilema. Dilema tersebut dapat muncul misalnya dalam situasi terjadi kelangkaan obat yang diresepkan oleh dokter, atau resep yang sulit dibaca, sedangkan dokter penulis resep susah dihubungi sedangkan obat harus segera diberikan; keadaan pasien yang hanya mampu untuk membeli obat yang diresepkan secara sebagian, sedangkan dalam resep tersebut terdapat antibiotik yang harus dihabiskan; atau pasien meminta penggantian obat generik oleh karena tidak mampu membeli obat yang diresepkan tersebut. Dalam contoh di atas, maka apoteker akan dihadapkan pada dilema apakah ia berhak untuk mengganti obat yang diresepkan tersebut.

Penelitian ini menjelaskan bahwa apoteker dalam melaksanakan dispensing obat harus berpedoman pada bioetika yang merupakan bagian dari etika profesi apoteker. Pemahaman dan penerapan konsep bioetika secara tepat dan benar sangat membantu apoteker untuk menyelesaikan dilema masalah yang dihadapinya dalam kegiatan dispensing obat.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Penelitian ini menggunakan bahan sekunder. Bahan sekunder ini diperoleh dari hasil penelusuran literatur secara *on-line* dengan mesin pencari “*google search*” dalam Bahasa Inggris. Bahan yang didapat terdiri dari berbagai tulisan dan hasil penelitian yang berhubungan dengan bioetika dalam pelayanan kefarmasian dan dispensing obat.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian kualitatif yang bersifat deskriptif analitis. Unit analisis yang berupa bahan sekunder dianalisis melalui studi literatur (*literature review*).

Proses

Penelitian ini dimulai dengan melakukan penelusuran literatur melalui mesin “*google search*” **Kata Kunci** bioetika dan pelayanan kefarmasian atau bioetika dengan dispensing obat.

Jangka waktu

Penelitian ini termasuk penulisan laporan dilakukan selama 7 hari.

HASIL

Etika dibedakan dari bioetika¹. Secara umum etika selalu dikaitkan dengan nilai-nilai moral yang ada pada diri seorang manusia tentang pilihan tindakan yang akan diambil olehnya.

Moral ini dapat dipengaruhi oleh lingkungan keluarga di mana orang tersebut dibesarkan, pendidikan yang diperoleh, lingkungan sosial, profesi yang diambil, agama yang dianut, serta berbagai macam kebutuhan pribadi².

Etika diturunkan dari bahasa Yunani, “ethos” atau “perilaku”. Etika bersumber pada nilai-nilai yang ada dalam diri setiap individu, sekelompok orang atau dalam suatu masyarakat tertentu. Etika menjawab pertanyaan tentang perilaku yang benar atau salah dan tentang segala sesuatu yang dalam hidup diakui sebagai baik atau buruk. Etika dan hukum membentuk norma yang hidup dalam masyarakat tertentu mengenai segala sesuatu yang boleh atau tidak boleh untuk dilakukan¹.

Etika kesehatan adalah bidang ilmu interdisiplin yang mempelajari dan secara khusus mencari tahu dan memahami nilai-nilai yang membentuk pondasi keputusan dan tindakan dalam pelayanan kesehatan, penelitian kesehatan dan kebijakan kesehatan, yang memberikan petunjuk tindakan pada saat terjadi konflik atau dilema. Etika kesehatan memiliki makna yang lebih luas dari etika kedokteran, yang hanya berhubungan dengan masalah etika dalam konteks klinis, yang juga berbeda dari konsep Bioetika¹. Bioetika diartikan sebagai “*The field of enquiry that examines ethical issues arising from the “creation and maintenance of health of living things.”*”³ Dikatakan lebih lanjut bahwa “*Bioethics is much broader than medical ethics, and includes all ethical issues in medicine, the life sciences and biomedical research*”³. Namun demikian dari sisi pelayanan kesehatan bioetika sering juga disebut dengan nama etika biomedis (*biomedical ethics*)^{4,5,6,7}.

Pada mulanya bioetika terdiri dari empat prinsip dasar yaitu^{4,5,6,7,8,9}:

Otonomi, prinsip ini merujuk pada kemampuan setiap manusia untuk menjadi dirinya sendiri, membuat pilihan untuk dirinya sendiri berdasarkan pada motivasi yang ada padanya, tanpa adanya manipulasi dari pihak luar manapun juga¹⁰. Prinsip ini menjelaskan bahwa pasienlah yang menentukan “nasib”nya. Pasien wajib diberikan informasi yang cukup agar pasien dapat mengambil keputusan terhadap setiap tindakan yang dapat mempengaruhi kesehatannya. Apoteker harus mampu memperoleh kepercayaan pasien terkait dengan obat yang akan dikonsumsi pasien. Apoteker harus memberikan informasi tidak hanya mengenai penggunaan, dosis, dan indikasi, melainkan juga efek samping (*adverse drugs reaction*), interaksi obat, kontra indikasi dan penyimpanan obat yang baik. Pemberian informasi obat yang tepat dan benar merupakan implementasi dari prinsip utama ini¹¹.

Beneficence, prinsip yang mensyaratkan agar pemerintah, pemberi pelayanan kesehatan, dan peneliti untuk melakukan hal yang baik, memberikan manfaat, atau kontribusi positif kepada kesejahteraan masyarakat, pasien dan mereka ikut dalam penelitian kesehatan¹². Konseling menjadi bagian yang penting dalam implementasi prinsip ini¹¹.

Non-maleficence, prinsip yang mensyaratkan bahwa pemberi layanan kesehatan dan peneliti tidak boleh menyakiti pasien, baik yang disengaja maupun tidak^{11,12}. Prinsip ini mengharuskan agar apoteker dalam pemberian obat wajib memastikan bahwa obat tersebut tepat sasaran, tepat dosis, masih belum daluwarsa, bebas dari kesalahan (*medical error*), serta tidak akan dapat disalahgunakan oleh pasien. Keselamatan pasien merupakan hal yang penting dan utama berdasarkan pada prinsip ini¹¹. Apoteker diharapkan dapat melakukan rekonsiliasi obat bagi pasien baru di rumah sakit, serta monitoring efek samping obat dari waktu ke waktu.

Justice, prinsip ini menyatakan bahwa setiap orang berhak untuk mendapatkan segala sesuatu yang selayaknya dia terima¹³. Prinsip ini mewajibkan apoteker untuk tidak bertindak

diskriminatif jika terjadi kelangkaan obat. Apoteker harus dapat menempatkan dirinya sehingga semua pasien akan mendapatkan obat yang diperlukan tanpa kecuali¹¹.

Dalam praktiknya dewasa ini, terjadi penambahan beberapa prinsip bioetika, seperti¹⁰:

Empathy, prinsip ini menunjukkan bahwa apoteker harus berorientasi pada pasien, dan melaksanakan tugasnya untuk kepentingan pasien. Apoteker harus memahami masalah yang dihadapi pasien sehingga dapat memberikan masukan yang baik bagi pasien. Apoteker wajib untuk terus mengembangkan ilmu dan pengetahuannya yang dapat membantu dirinya menjadi lebih dekat dengan pasien¹¹.

Honesty, prinsip ini mengharapkan apoteker untuk jujur dan tidak mengambil sesuatu dari pasien untuk kepentingannya pribadi. Apoteker harus jujur pada pasien dan berani mengatakan bahwa konsumsi rokok dan alkohol merugikan pasien¹¹.

Kerahasiaan, prinsip ini merupakan wujud dari kepercayaan (*trusts*) pasien kepada apoteker. Apoteker diharapkan melindungi semua informasi yang berhubungan dengan kesehatan pasiennya¹.

Privacy, prinsip ini menghargai hak pasien untuk bebas dari gangguan pihak manapun juga. Pasien tidak dapat dipaksa untuk melakukan hal-hal yang tidak diinginkan olehnya, termasuk untuk memberikan informasi yang pasien tidak mau sampaikan¹.

Amerika Serikat merupakan negara yang pertama kali membuat dan mempunyai Kode Etik Apoteker. Asosiasi apoteker di negara bagian Philadelphia sudah menyusun rancangan Kode Etik tersebut di tahun 1848, yang selanjutnya disetujui Asosiasi Apoteker Amerika di tahun 1852¹⁴. Dewasa ini hampir banyak negara yang sudah mengembangkan dan memiliki Kode Etik Apoteker. Di Iran, Kode Etik Apotekernya memiliki delapan pasal dengan tujuh pasal yang berfokus pada pasien dan satu pasal yang berhubungan dengan kerjasama antara apoteker dengan tenaga kesehatan lainnya¹¹. Di Malta terdapat delapan ketentuan dalam Kode Etik yang mengatur hubungan apoteker dengan pasien, enam berhubungan dengan pengembangan profesi, dua mengenai hubungan sejawat, satu mengenai hubungan dengan pemerintah dan empat berhubungan dengan komunitas¹⁵. Dalam Kode Etik Apoteker di Australia terdapat delapan ketentuan, dua ketentuan mengatur hubungan dengan pasien, dua ketentuan berhubungan dengan komunitas, tiga ketentuan mengenai pengembangan profesi, dan satu ketentuan terkait bisnis apoteker¹⁶. Brunei Darussalam memiliki Kode Etik Apoteker yang terdiri dari tiga bagian besar dengan dua ketentuan untuk pasien, enam untuk pengembangan profesi dan satu mengenai praktik kefarmasian¹⁷. *General Pharmaceutical Council* di Inggris memberikan delapan ketentuan dalam Kode Etik Apoteker. Dari kedelapan ketentuan tersebut, kepentingan pasien diatur dalam empat ketentuan, dua lainnya mengenai hubungan dengan profesi lain, dua terakhir berhubungan dengan pengembangan diri dan profesi¹⁸.

Pelanggaran etika oleh Apoteker yang dapat terjadi dalam hubungannya dengan pemberian layanan kefarmasian kepada pasien antara lain meliputi dispensing obat, pemberian obat-obatan di luar obat keras yang memerlukan resep dokter, penyampaian informasi obat, konseling, peracikan obat yang dikaitkan dengan kualitas dan stabilitas obat². Keterlibatan moral dalam dispensing obat seringkali menjadi masalah. Pertanyaan yang selanjutnya muncul adalah apakah apoteker berhak untuk tidak melakukan dispensing obat oleh karena ada hal-hal yang menurut moral dan pertimbangan apoteker tidak layak untuk diserahkan kepada pasien^{8,19,20}.

PEMBAHASAN

Dari temuan yang sudah disampaikan di atas dapat diketahui bahwa etika yang berlaku untuk pelayanan kesehatan untuk manusia adalah bioetika. Bioetika sendiri tidak dipergunakan hanya untuk dan dalam rangka pelayanan kesehatan, melainkan juga dipakai untuk kegiatan penelitian dalam bidang kesehatan, yang melibatkan manusia di dalamnya. Dalam bioetika sendiri terdapat empat prinsip dasar yang harus dan musti diterapkan dalam setiap bentuk pelayanan kesehatan yang diberikan kepada manusia oleh setiap tenaga kesehatan, khususnya yang dilakukan di dalam fasilitas pelayanan kesehatan. Dengan demikian berarti apoteker dalam memberikan pelayanan kefarmasian kepada pasiennya juga harus menaati dan mempergunakan bioetika dalam kesehariannya tindakannya, termasuk dalam melaksanakan dispensing atau pemberian obat kepada pasien.

Dispensing obat sebagaimana dapat dibaca dalam PerMenKes No.72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit, PerMenKes No.73 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek dan PerMenKes No.74 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas adalah kegiatan yang tidak berdiri sendiri melainkan merupakan satu rangkaian pelayanan farmasi klinik. Bentuk pelayanan farmasi klinik dimulai dari penerimaan dan pengkajian resep. Hal ini dilakukan untuk mencegah terjadinya *medication error*. *Medication error* dapat terjadi pada berbagai tahapan, yaitu *prescribing*, *transcribing*, *dispensing*, dan *administering*. Apoteker mempunyai kewajiban untuk dapat memperbaiki kesalahan yang terjadi sebelumnya dan mencegah terjadinya kesalahan setelah itu. Semua itu hanya dapat dilakukan jika apoteker memiliki orientasi yang berpusat pada pasien (*patient-centered*) dengan tujuan keamanan dan keselamatan pasien (*patient safety*). Dengan demikian maka dapat tercapailah 4T dan 1W dalam pemberian obat, yaitu Tepat Pasien, Tepat Indikasi, Tepat Obat, Tepat Dosis dan Waspada Efek Samping.

Pada uraian bagian Pendahuluan di atas dapat diketahui bahwa dilema dalam dispensing dapat terjadi dalam beberapa contoh ilustrasi seperti dalam hal terjadi kelangkaan obat yang diresepkan oleh dokter, atau resep yang sulit dibaca, sedangkan dokter penulis resep susah dihubungi sedangkan obat harus segera diberikan; atau yang berhubungan dengan keadaan pasien yang hanya mampu untuk membeli obat yang diresepkan secara sebagian, sedangkan dalam resep tersebut terdapat antibiotik yang harus dihabiskan; atau pasien meminta penggantian obat generik oleh karena tidak mampu membeli obat yang diresepkan tersebut. Pada dasarnya dengan memahami konstruksi prinsip-prinsip bioetika dalam pelayanan klinis kefarmasian, maka semua dilema tersebut dapat diselesaikan. Dengan berpedoman bahwa pasien harus mendapatkan informasi yang cukup, maka apoteker dapat memberikan konseling secara tepat kepada pasien untuk selanjutnya memberikan pasien mengambil keputusan yang terbaik dan tidak boleh menyebabkan kerugian bagi pasien. Kerugian ini tidak hanya dalam bentuk kerugian materiil, namun juga dapat meliputi kerugian psikologis. Konseling harus diberikan berdasarkan pada informasi yang seakurat mungkin dengan memperhatikan *evidence-based*.

Dengan penerapan prinsip otonomi pasien, apoteker secara tidak langsung juga menjalankan prinsip *confidentiality*, *privacy* dan *honesty* kepada pasien. Penerapan prinsip otonomi ini juga harus berujung pada penerapan prinsip *beneficence* dan *non-maleficence* kepada pasien. Bahkan dalam keadaan tertentu dimungkinkan untuk menghentikan pemberian obat kepada pasien, manakala kepentingan pasien menghendaknya^{19,20}. Dalam hal ini perlu juga untuk

diperhatikan bahwa sebelum apoteker memberikan konseling kepada pasien, maka apoteker harus terlebih dahulu menggali semua informasi yang ada sebagai bagian dari kegiatan pengkajian data, sehingga tidak terjadi *medication error*.

Di Indonesia ketentuan mengenai etika yang berhubungan dengan pasien di atur dalam Pasal 9 Kode Etik Apoteker. Kode Etik ini merupakan hasil keputusan Kongres Nasional XVIII ISFI tahun 2009, yang ditaruh di bawah Nomor 006/2009 yang disahkan pada tanggal 8 Desember 2009. Kode etik apoteker ini dibagi menjadi tiga bagian yaitu kewajiban apoteker terhadap masyarakat, rekan sejawat, dan rekan profesi kesehatan yang lain. Pasal 9 Kode Etik Apoteker tersebut terdiri dari delapan implementasi-jabaran kode Etik. Implementasi-jabaran tersebut pada dasarnya berfokus pada keempat prinsip dasar dalam bioetika.

KESIMPULAN

Dengan melaksanakan pelayanan kefarmasian dengan benar dan tepat, yang merupakan pelaksanaan empat prinsip dasar bioetika, maka sebenarnya tidak ada lagi dilema etika bagi apoteker dalam melaksanakan dispensing obat.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Health Ethics: Key Issues. Luxemburg:WHO; 2015. hlmn. 10
2. Noordin, M.I. Ethics in Pharmaceutical Issues. dalam Beauchamp, Tom L., Leroy Walters, Jeffrey P. Kahn, dan Anna C. Mastroianni, editors. Contemporary Issues in Bioethics 8th edition. United States: Thomson; 2014, hlmn. 83-102
3. Dawson A. "The Future of Bioethics: Three dogmas and a cup of Hemlock." Bioethics. 2010;24(5):218-225
4. Tsai, Daniel Fu-Chang. "Ancient Chinese Medical Ethics and the Four Principles of Biomedical Ethics." Journal of Medical Ethics. 1999;25:315-321
5. Ebbesen, Mette Ebbesen dan Birthe D Pedersen. "Empirical Investigation of The Ethical Reasoning of Physicians andMolecular Biologists – The Importance Of The Four Principles ofBiomedical Ethics." Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine. 2007;2-23. Diakses dari <http://www.peh-med.com/content/2/1/23> pada tanggal 18 Februari 2018
6. Turner, Leigh."Bioethics in a MulticulturalWorld: Medicineand Morality in Pluralistic Settings." Health Care Analysis. 2003;11(2):99-117
7. Gillon, Raanan."Medical Ethics: Four Principles Plus Attention To Scope." BMJ.1994;309: 184-188
8. Quinn, Catherine. "The Pharmacist's Right of Refusal in Dispensing Morally Objectionable Medications. Diakses dari <http://rxethics.org/Quinn%20Edited%20PDF.pdf> pada tanggal 18 Februari 2018
9. Coughlin, Steven S. "Principles for Public Health Ethics?" Open Public Health J. 2008;1(1): 8–16
10. O'Neill O. Autonomy and Trusts in Bioethics. Cambridge: Cambridge University Press; 2002
11. Salari,Pooneh, Hamidreza Namazi, Mohammad Abdollahi, Fatemeh Khansari, Shekoufeh Nikfar, Bagher Larijani dan Behin Araminia. "Code of ethics for the national pharmaceutical

-
- system: Codifying and compilation.” Journal of Research in Medical Sciences. 2013; May:442-448
12. Beauchamp TL dan Childress JF. Principles of Biomedical Ethics 6th edition. New York: Oxford University Press; 2008
 13. Sreenivasan G. Justice, Inequality and Health. Dalam Zalta EN, editor. The Stanford Encyclopedia Of Philosophy. Stanford (CA): Stanford University; 2011
 14. Hernandez, Dolores Barreda, Anna Mulet Alberola, Diana Gonzalez Bermejo dan Enrique Soler Company. “The Reason for Having a Code of Pharmaceutical Ethics; Spanish Pharmacist Code of Ethics.” Farm. Hosp: 2017;41(3):401-409
 15. Pharmacy Council Malta. “Code of Ethics for the Pharmaceutical Profession.” Journal of the Malta College of Pharmacy Practice: 2008;14:28-31
 16. Pharmaceutical Society of Australia. Code of Ethics for Pharmacists. Deakin: Pharmaceutical Society of Australia Ltd.; 2011
 17. Brunei Darussalam Pharmacy Board. Code of Ethics for Pharmacists 1st edition. Brunei Darussalam: Ministry of Health Brunei Darussalam; 2015
 18. General Pharmaceutical Council. Standards of Conduct, Ethics and Performance. London: General Pharmaceutical Council; 2010
 19. Reeve, Emily, Petra Denig, Sarah N. Hilmer dan Ruud ter Meulen. “The Ethics of Deprescribing in Older Adults.” Bioethical Inquiry. 2016;13:581-590
 20. Bolt, Ineke, Mariette van den Hoven, Lyda Blom dan Marcel Bouvy. “To Dispense or Not to Dispense? Ethical Case Decision-Making in Pharmacy Practice.” Int. J. Clin. Pharm. 2015;37:976-981

Persepsi Diri Apoteker Pada Pelayanan Komunitas Farmasi di Era JKN

Rakanita Yasinta^{1*}, Basuki Muhammad²

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Pelita Mas, Palu, Sulawesi Tengah

²Akademi Farmasi Medika Nusantara, Palu, Sulawesi Tengah

Corresponding author: Yasinta Rakanita, S.Farm., MM., Apt*Email : yasinta.rakanita@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Perubahan sistem pelayanan kesehatan menuntut sebuah organisasi profesi untuk mengetahui kondisi penerimaan masyarakat terhadap peran dan fungsinya secara nyata saat ini. Sebagai salah satu profesi kesehatan yang turut melakukan adaptasi ke arah yang lebih baik di Era JKN (Jaminan Kesehatan Nasional) ini adalah profesi Apoteker.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji secara kualitatif mengenai celah perbedaan persepsi diri apoteker terhadap profesinya (citra internal) dan persepsi profesi kesehatan lainnya, pasien, investor apotek terhadap apoteker (citra eksternal).

Metode: Desain penelitian berupa *Cross Sectional survey* kualitatif dengan analisa distribusi deskriptif. Terdapat empat kategori termuat dalam 26 pernyataan kuesioner skala likert tiga pada bulan Juli-Oktober 2017.

Hasil penelitian: Hasil yang diperoleh dari 233 responden laki-laki 24,9% (n=58); perempuan 75,1% (n=175) sedangkan Profesi kesehatan yang terlibat sebagai responden Apoteker 30,90% (n=72); Asisten apoteker 24,46% (n=57); Dokter 5,15% (n=12); Perawat 4,29% (n=10); Bidan 3,86% (n=9); Investor 5,57 % (n=13); Lainnya Pasien 25,75% (n=60) ditemukan hasil bahwa responden umumnya menjawab SETUJU terhadap sebagian besar pernyataan kuesioner, kecuali nomor Q9, Q10 dan Q20. Ketiga pernyataan negatif (Q9, Q10, Q20) terhadap Apoteker ditanggapi "TIDAK SETUJU". Sehingga diperoleh persepsi diri baik terhadap Apoteker di Pelayanan Komunitas Farmasi.

Kesimpulan: Secara kualitatif ditemukan adanya persepsi diri yang positif dari apoteker sendiri (citra internal) maupun persepsi dari profesi kesehatan lainnya serta masyarakat terhadap apoteker (citra eksternal) pada pelayanan komunitas farmasi. Tidak ada celah perbedaan persepsi diri Apoteker yang nyata diantara keempat kategori responden.

Kata Kunci: Persepsi Diri, Apoteker, Profesi Kesehatan lainnya.

PENDAHULUAN

Perubahan sistem pelayanan kesehatan menuntut sebuah organisasi profesi untuk mengetahui kondisi penerimaan masyarakat terhadap peran dan fungsinya secara nyata saat ini. Sebagai salah satu profesi kesehatan yang turut melakukan adaptasi ke arah yang lebih baik di masa Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) ini adalah profesi Apoteker. Sehingga dibutuhkan pemetaan awal agar kelak diketahui ke arah mana harus berubah menjadi organisasi yang dibutuhkan oleh rekan maupun masyarakat di sekitarnya. Selain itu, kegiatan pemetaan awal belum pernah dilakukan oleh Organisasi IAI (Ikatan Apoteker Indonesia) hingga saat ini.

Sikap pasien terhadap kebijakan kefarmasian dan ketertarikan pasien terhadap tambahan pelayanan kefarmasian yang menyatakan bahwa secara keseluruhan responden yang sering datang ke apotek memberi perhatian pada pengisian resep OWA yang diberikan oleh apoteker. Hasilnya ada perhatian masyarakat terhadap kebijakan farmasi, dan terdapat peluang yang terbuka untuk menerima edukasi tentang pengetahuan, keterampilan, dan keunikan dari para apoteker dalam mendukung pengembangan pelayanan kefarmasian¹. Tujuan penelitian berupa tujuan adalah untuk menganalisa secara kualitatif mengenai celah perbedaan sikap dan persepsi apoteker terhadap profesi apoteker, antara apoteker dengan profesi kesehatan lainnya, antara masyarakat terhadap profesi apoteker, dan antara investor terhadap profesi apoteker; dan untuk mengidentifikasi ada tidaknya celah perbedaan sikap dan persepsi responden terhadap profesi apoteker.

METODE

Sampel

Sampel yang diteliti adalah responden yang berprofesi sebagai apoteker, dokter, bidan, asisten apoteker (tenaga tehnis kefarmasian) perawat, pasien (lainnya), investor. Sampel penelitian dipilih secara acak terstruktur responden yang minimal sebulan sekali berkunjung ke Apotek di Kota Palu Timur, Barat, Utara dan Selatan.

2.2. Metode

Penelitian *Cross sectional* ini dianalisa secara kualitatif tentang adanya sikap dan persepsi responden dari latar belakang yang berbeda tentang hal yang sama. Penelitian ini dilakukan tanpa adanya intervensi atau tindakan tambahan penelitian pada sampel. Sampel umumnya masyarakat sehingga disebut juga penelitian observasional noneksperimental.

Sub-metode

Teknik survey menggunakan kuesioner yang disebarakan ke seluruh sampel responden yang memenuhi kriteria inklusi penelitian.

Metode penelitian berupa *Cross Sectional survey* kualitatif dengan analisa distribusi deskriptif dengan gambaran konsep lihat pada [Gambar 1. Konsep Persepsi Apoteker di Era JKN](#). Pernyataan kuesioner yang berasal dari modifikasi pustaka yang memuat identifikasi seluruh penelitian tentang hubungan pasien dengan apoteker, pengetahuan pasien, dan kepuasannya terhadap pelayanan kefarmasian telah dimodifikasi yang terdiri dari pertanyaan berskala Likert tiga^{xii}.

HASIL

[Tabel 1. Demografi Responden](#)

[Gambar 1. Konsep Persepsi Apoteker di Era JKN](#)

[Gambar 2. Persentase Persepsi Diri Apoteker terhadap 26 pernyataan kuesioner.](#)

[Gambar 3. Persentase tanggapan terhadap tugas Apoteker menurut Empat kategori responden.](#)

PEMBAHASAN

Terdapat 233 responden (lihat [tabel 1. Demografi Responden](#)) laki-laki 24,9% (n=58); perempuan 75,1% (n=175). Responden terbanyak berusia 18 sampai 29 tahun dengan persentase sebesar 52,3 % dari total responden, sedangkan tenaga kesehatan yang terlibat sebagai responden Apoteker 30,90% (n=72); Asisten apoteker 24,46% (n=57); Dokter 5,15% (n=12); Perawat 4,29% (n=10); Bidan 3,86% (n=9); Investor 5,57 % (n=13); Lainnya /Pasien 25,75% (n=60) ditemukan hasil bahwa responden umumnya menjawab SETUJU sebagian besar pernyataan kuesioner, kecuali nomor 9, 10 dan 20.

Bila diperhatikan pada [gambar 2. Persentase Persepsi Diri Apoteker terhadap 26 pernyataan kuesioner](#), ada profil batang warna hijau yang dominan pada poin 9, 10, 20 termuat pernyataan sebagai berikut :

Bagaimana Anda ketahui tentang segala sesuatu yang sudah dilakukan oleh seorang Apoteker ?

Tugas utama seorang apoteker adalah menghitung pil.

Apoteker lebih memikirkan tentang penghasilannya daripada kesehatan saya.

Apoteker sebagai salah satu tenaga kesehatan.

Apoteker seharusnya tidak perlu bertanya kepada dokter penulis resep.

Secara normatif pernyataan nomor 9 dan 10 di atas sengaja disebar oleh peneliti agar responden yang fokus akan lebih cermat membaca dan menanggapi. Bagi responden yang memiliki pikiran positif terhadap apoteker akan menjawab “Tidak Setuju”. Sedangkan bagi responden yang memberi tanggapan negatif akan menjawab “Setuju”. Sementara itu, pernyataan nomor 20 peneliti telah memasukkan apoteker dalam tim kerja tenaga kesehatan sehingga diperlukan komunikasi dan kerjasama yang baik di dalam tim. Sehingga tindakan bertanya kepada dokter penulis resep adalah salah satu bentuk komunikasi yang lancar dalam sebuah tim yang baik. Secara keseluruhan (kecuali nomor 9,10 dan 20) apoteker sendiri cenderung menyetujui pernyataan dalam kuesioner yang disebar mengenai tugas dan peran apoteker di komunitas farmasi. Demikian pula halnya dengan tanggapan asisten apoteker, investor, bidan, perawat, pasien terhadap pernyataan yang sama. Hasil ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Kelly.D.V.

Meskipun demikian bila diamati diagram batang (lihat [Gambar 3. Persentase tanggapan terhadap tugas Apoteker menurut Empat kategori responden.](#)) pasien bagian yang berwarna merah agak lebih lebar. Hal ini terjadi dari heterogenitas riwayat pendidikan pasien sehingga pasien cenderung menjawab “Ragu/Tidak tahu” karena tidak terbiasa/ tidak memahami bagaimana peran apoteker bagi mereka . Identitas peran apoteker ditemukan sebagai pakar terapi obat, namun masih membutuhkan identitas profesi yang kuat dan konsisten pada praktek pelayanan kefarmasiannya. Kolaborasi bersama tenaga kesehatan lainnya memberikan peluang perluasan peran yang terintegrasi serta peningkatan pelayanan langsung ke pasien. Apoteker juga disarankan untuk sering terlibat dalam pertemuan medikasi serta pelatihan atau workshop untuk peningkatan daya menganalisa kebutuhan pengobatan pasien.^{xiii}

Citra positif ini adalah peluang besar bagi perkembangan profesi Apoteker selanjutnya karena dipercaya oleh masyarakat dalam memainkan perannya. Namun seperti temuan

Burton. S bahwa apoteker perlu mengkomunikasikan identitas dan integritas profesinya dalam masyarakat agar masyarakat semakin mengenal profesi Apoteker.^{xiv}

Secara keseluruhan persepsi apoteker yang termuat dalam poin-poin kuesioner diterima secara positif oleh berbagai profesi termasuk apoteker sendiri. Inilah pemetaan awal yang diperoleh saat melakukan penelitian nyata di komunitas farmasi. Hasil dari penelitian ini menjawab permasalahan yang dipertanyakan oleh pihak apoteker sendiri. Sesungguhnya dimanakah letak apoteker di mata masyarakat ? Jawabannya adalah apoteker berada diposisi yang positif. Sesuai hasil yang diteliti oleh Wilbur bahwa seorang apoteker dilatih secara unik dalam menyediakan pelayanan tanpa resep obat kepada pasien. Sehingga pasien /masyarakat merasa didampingi oleh tenaga kesehatan yang tepat.^{xv}

Dalam pertemuan para delegasi *World Health Organization* (WHO) juga merumuskan tentang Komunitas Farmasi yakni :

1. Kebijakan pemerintah harus diberikan kepada apoteker baik di sektor publik maupun swasta agar mendapat remunerasi yang memadai untuk layanan konsultasi mereka, dan juga untuk fungsi pasokan mereka. ; 2. Keahlian apoteker harus digunakan dalam penjaminan mutu dan pendistribusian produk yang mirip dengan obat-obatan dan alat kesehatan. ; 3. Penyiapan obat-obatan yang tidak matang untuk memenuhi kebutuhan individu harus dipelihara dan dikembangkan sesuai dengan pedoman untuk praktik pembuatan dan distribusi yang baik. ; 4. Apoteker harus memiliki tanggung jawab untuk memeriksa resep untuk memastikan bahwa mereka jelas dan sesuai dengan persyaratan hukum dan juga untuk memastikan bahwa resep dikeluarkan sesuai dengan maksud resep dokter. ; 5. Apoteker harus memelihara sumber dokumentasi yang memadai di apotek mereka dan memiliki akses terhadap informasi yang diperlukan dari sistem informasi pusat. ; 6. Apoteker harus berkomunikasi dan bekerja sama secara efektif dengan anggota tim perawatan kesehatan lainnya. ; 7. Apoteker harus terus mengembangkan layanan penasehat mereka sebagai respons terhadap gejala yang dijelaskan oleh anggota masyarakat umum, dengan merujuk orang tersebut untuk saran medis yang sesuai, dan dalam hal lain memberikan saran yang sesuai dengan atau tanpa penjualan obat-obatan. ; 8. Apoteker harus mengembangkan peran mereka dalam penyediaan dan / atau pengendalian obat-obatan hewan dan pakan ternak obat. ; 9. Apoteker harus memberikan layanan konsultasi profesional mereka, terkait dengan pengeluaran atau penjualan obat-obatan, cukup dalam apotek. ; 10. Apoteker harus berpartisipasi aktif dalam program kesehatan nasional seperti keluarga berencana, pengendalian tuberkulosis, pengendalian penyakit diare, kusta, malaria, kebutaan dan AIDS.⁵

Apoteker harus menjadi anggota tim perawatan kesehatan dan peran mereka dalam tim harus diakui, termasuk di sistem kesehatan kabupaten. Dalam sistem kesehatan kabupaten berbasis perawatan kesehatan primer, apoteker harus menjadi anggota tim manajemen kesehatan kabupaten.^{xvi}

Hasil penelitian ini menjadi cerminan dan titik tolak (pemetaan) arah perubahan ke yang lebih diterima oleh masyarakat dalam menjadi salah satu profesi kesehatan yang diakui dan dihargai oleh masyarakat. Seperti yang telah disampaikan di depan bahwa identitas dan integritas Apoteker juga diperlukan agar menjadi kekuatan profesi di Era JKN ini.

KESIMPULAN

Secara kualitatif ditemukan adanya persepsi diri yang positif dari apoteker sendiri (citra internal) maupun persepsi dari tenaga kesehatan lainnya serta masyarakat terhadap apoteker (citra eksternal) pada pelayanan komunitas farmasi tidak ditemukan adanya celah perbedaan persepsi diri Apoteker yang nyata.

UCAPAN TERIMA KASIH

Diucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan tinggi atas terpilihnya penelitian ini untuk menerima hibah skim Penelitian Dosen Pemula (PDP) 2017 serta bantuan administrasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFA) Pelita Mas dan bantuan sukarela dari yayasan Philnes & Co untuk penyelesaian laporan penelitian. Terima kasih yang tak terhingga untuk bapak Prof. Dr. Ramadhanil Pitopang, M.Si., Apt dan Prof. Daud.K.Walanda, M.Sc., Ph.D telah berkenan menjadi reviewer eksternal dalam Seminar Hasil PDP 2017.

DAFTAR PUSTAKA

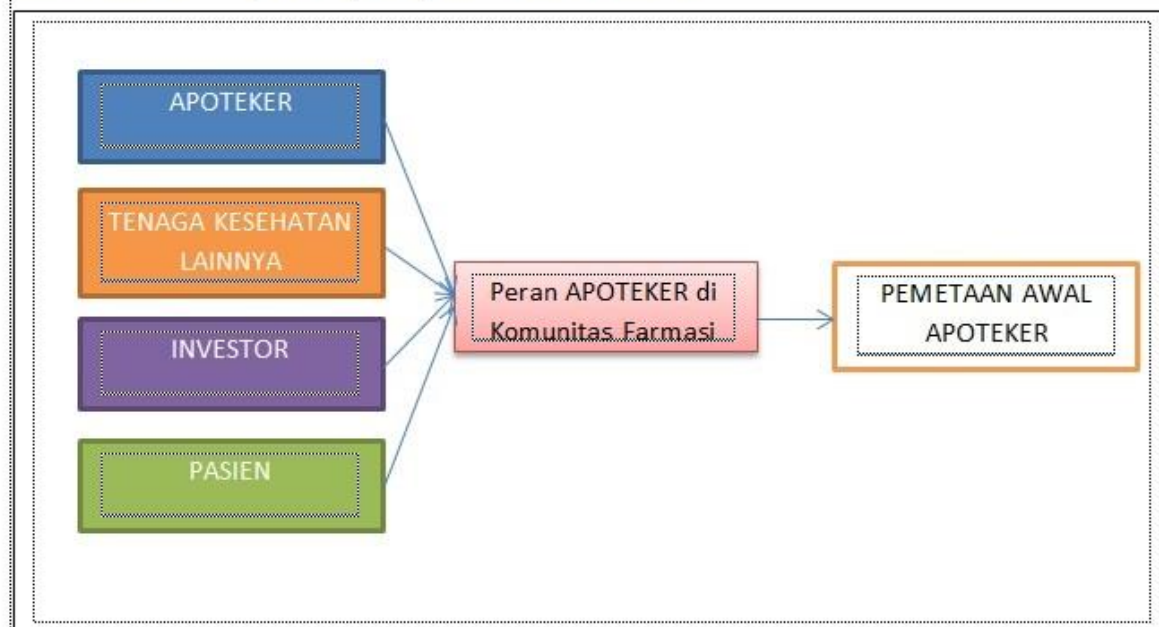
1. Kelly, D. V., Young, S., Philips, L., & Clark, D. Patient attitudes regarding the role of the pharmacist and interest in expanded pharmacist services. *Canadian Pharmacist Journal*, 2014.147 (4, 239-247. DOI : <http://dx.doi.org/10.1177/1715163514535731>.
2. Hughes, Christine., Schindel, Theresa., Daniels, J., Yuksel, Nese., Breault, Rene., Perceptions of pharmacists' role and professional development needs in the era of expanding scope of practice. *Canadian Pharmacists Journal*, 2013. 146, 1.
3. Burton, S., Boschmans, S. & Hoelson, C., "Self-perceived professional identity pharmacy educators in South Africa", *American Journal of Pharmaceutical Education*, 2013.vol.77, no.10, pp.210.
4. Wilbur, K., Beniles, A., & Hmuda, A. Physician perceptions of pharmacy roles in a primary care settin in qatar. *Globalization and Health*, 2012. 8, 12. Doi :<http://dx.doi.org/10.1186/17448603-812>.
5. WHO, *Report of a WHO Meeting Tokyo : The role of pharmacist in the health care system*, Japan, 1993.

LAMPIRAN

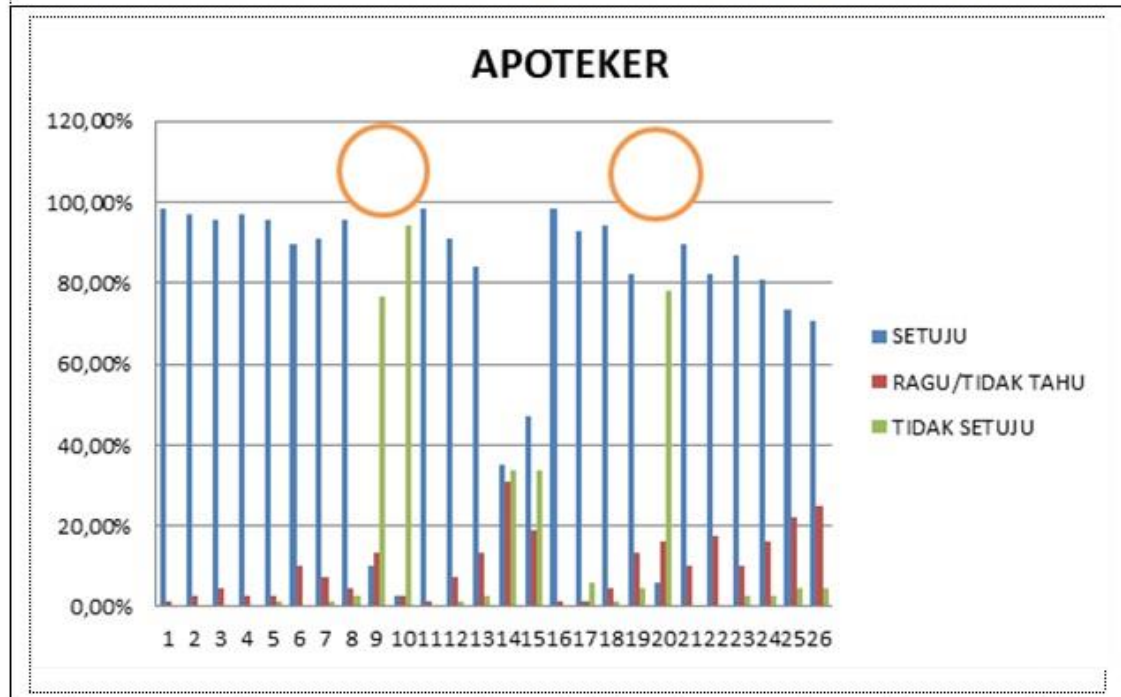
Tabel 1. Demografi Responden

n=233	Karakteristik	Jumlah (orang)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Perempuan	175	75,1
	Laki-laki	58	24,9
Usia (tahun)	18-29	122	52,3
	30-44	87	37,3
	45-59	17	7,2
	>60	7	3
Pekerjaan	Apoteker	72	30,9
	Asisten Apoteker	57	24,46
	Dokter	12	5,15
	Perawat	10	4,29
	Bidan	10	3,86
	Investor	13	5,57
	Lainnya/Pasien	59	25,75
Lokasi Survey	Apotek	161	69
	Rumah Sakit	72	30,9

Gambar 1. Konsep Persepsi Apoteker di Era JKN

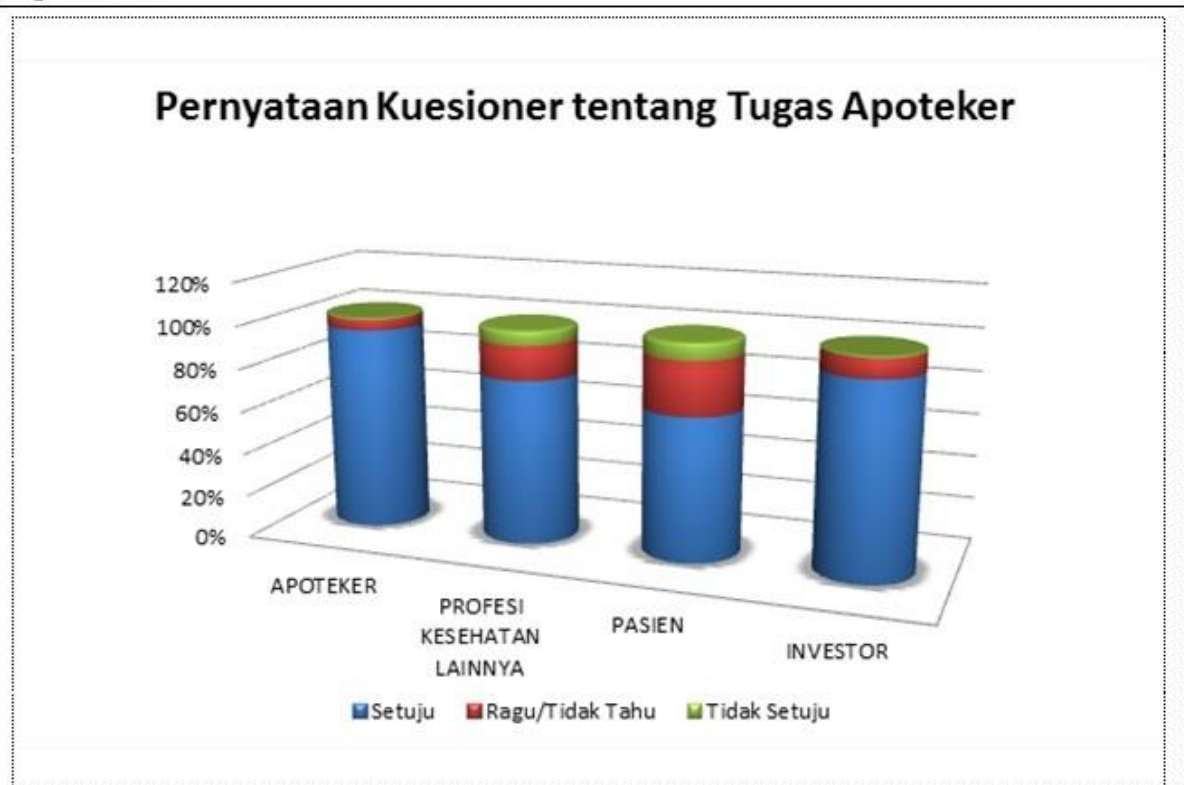


Gambar 2. Persentase Persepsi Diri Apoteker terhadap 26 pernyataan kuesioner



*Tanda O : menunjukkan pernyataan negatif yang dislipkan di Q9, Q10, dan Q20 ditanggapi "Tidak Setuju" oleh sebagian besar responden.

Gambar 3. Persentase tanggapan terhadap tugas Apoteker menurut Empat kategori responden.



Korelasi Tingkat Pengetahuan Dan Ketepatan Penggunaan Obat Antasida Pada Pasien Gastritis

(Studi di apotek Kec. Klojen, Kota Malang)

Pristianty Liza¹, Hidayati Ika Ratna² Hentihu Irma Sipa²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga Surabaya

²Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang

Corresponding author: Liza Pristianty*, liza_ffua@yahoo.com

ABSTRAK

Gastritis adalah suatu peradangan mukosa lambung yang bersifat akut atau kronik. Pengobatan gastritis antara lain dengan antasida. Antasida dapat diperoleh pasien apotek dalam swamedikasi. Pada swamedikasi pasien memilih dan menggunakan antasida tanpa adanya panduan dari tenaga kesehatan. Dengan demikian perlu diketahui korelasi tingkat pengetahuan pasien terhadap obat antasida terhadap ketepatan penggunaannya. Studi dilakukan di beberapa apotek Kecamatan Klojen, Kota Malang.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik untuk melihat korelasi tingkat pengetahuan pasien gastritis terhadap ketepatan penggunaan antasida yang dilakukan pada bulan Mei - Juni 2017. Instrumen yang digunakan berupa kuesioner dengan sampel sebesar 100 pasien gastritis yang ditetapkan secara *purposive*. Data dianalisis dengan metode *Rank Spearman* program SPSS versi 18.0.

Hasil penelitian menunjukkan, pasien gastritis dengan tingkat pengetahuan tentang gastritis pada kategori baik (55%), tepat dalam menggunakan antasida (47%), tidak tepat dalam menggunakan antasida (8%). Pasien gastritis dengan tingkat pengetahuan tentang gastritis pada kategori cukup baik (34%), seluruhnya menunjukkan tidak tepat dalam menggunakan antasida. Pasien gastritis dengan tingkat pengetahuan dengan kategori kurang baik (11%), seluruhnya tidak tepat dalam menggunakan antasida (11%). Hasil analisis korelasi *Spearman*, menunjukkan nilai $p\text{-value } 0,000 < 0,05$ $df= 98$, $\alpha = 0,05$, menunjukkan adanya korelasi bermakna antara tingkat pengetahuan dan ketepatan penggunaan antasida pada pasien gastritis di apotek Kecamatan Klojen, Malang.

Key word: Tingkat Pengetahuan, Ketepatan, Antasida

PENDAHULUAN

Gastritis merupakan peradangan mukosa lambung yang bersifat akut, kronik dengan karakteristik anoreksia, tidak nyaman pada epigastrium, mual dan muntah (Ardiansyah, 2012). Menurut data World Health Organization (WHO), angka kejadian gastritis di beberapa negara dilaporkan Inggris 22%, China 31%, Jepang 14,5%, Kanada 35% dan Perancis 29,5% dan Indonesia 40,8% (WHO, 2010). Angka kejadian gastritis pada beberapa daerah di Indonesia cukup tinggi yaitu 274.396 kasus dari 238.452.952 jiwa penduduk (Depkes, 2009).

Umumnya Terapi Gastritis dapat dilakukan dengan terapi nonfarmakologi dan farmakologi. Terapi nonfarmakologi meliputi pengaturan pola hidup, menghindari stres, tidak merokok,

tidak megonsumsi alkohol atau kopi, sedangkan terapi farmakologi yaitu terapi menggunakan obat. Obat yang digunakan dalam terapi gastritis yaitu obat golongan antasida, yang bekerja menetralkan keasaman lambung, obat golongan penghambat sekresi asam lambung meliputi H₂ bloker, proton pump inhibitor (PPI), dan agonis prostaglandin yang bekerja meningkatkan faktor defensif lambung, serta sukralfat yang bekerja berikatan dengan jaringan yang mengalami tukak membentuk lapisan untuk melindungi tukak dari asam lambung (Hasanah, 2007).

Antasida merupakan basa lemah yang digunakan untuk mengikat secara kimiawi dan menetralkan asam lambung, efeknya meningkatkan pH lambung dan menurunnya kerja pepsin (Tjay dan Rahardja, 2008). Antasida dapat diperoleh secara swamedikasi, harga antasida yang relatif murah, sehingga masyarakat dapat memperoleh antasida dengan mudah. (Hamid, 2014). Pengetahuan pasien gastritis mengenai pemakaian antasida dalam swamedikasi masih rendah dan rendahnya kesadaran masyarakat untuk membaca label pada kemasan obat dapat mempengaruhi ketepatan penggunaan obat (Hermawati, 2012). Ketepatan penggunaan obat meliputi tepat pemilihan obat, tepat cara, tepat frekuensi dan tepat tindak lanjut. Dengan adanya pengetahuan dan pemahaman tentang pemakaian obat gastritis yang tepat, khususnya antasida dapat memberikan kesembuhan dan menghindari timbulnya risiko yang lebih parah.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *Crosssectional* dengan menganalisis korelasi tingkat pengetahuan dan ketepatan penggunaan obat antasida pada pasien gastritis. Penelitian dilaksanakan pada bulan April-Mei 2017 di beberapa Apotek Kecamatan Klojen, Kota Malang. populasi penelitian ini adalah pasien yang membeli obat antasida di apotek Kecamatan Klojen, Kota Malang. Sampel sebanyak 100 orang yang diperoleh secara *accidental*. Instrumen pengumpulan data menggunakan kuesioner yang telah dilakukan uji validitas dengan korelasi *product moment* dan diuji reliabilitas dengan metode *Cronbach's alpha*. Analisis digunakan uji korelasi *Spearman* dengan derajat kemaknaan 5 % (0.05) dengan bantuan program *SPSS*.

HASIL

Karakteristik Sosio Demografi

Karakteristik sosio demografi responden meliputi usia, jenis kelamin, pendidikan terakhir, dan pekerjaan dapat dilihat pada Tabel 1. Dari Tabel 1 diketahui bahwa usia terbanyak 15-25 tahun (77%). Usia tersebut merupakan kategori usia produktif yaitu usia dengan berbagai kesibukan karena pekerjaan dan kegiatan lainnya seperti pola makan yang tidak teratur, stres di tempat kerja, kebiasaan merokok, dan pola hidup tidak sehat lainnya akibat berbagai aktivitas dan kesibukan sehingga meningkatkan resiko terkena gastritis (Hartati, 2014). Berdasarkan jenis kelamin, diketahui bahwa 88% perempuan. Secara psikologis perempuan lebih banyak menggunakan perasaan daripada rasio sehingga rentan mengalami stres (Gupta, 2008). Hasil ini sejalan dengan data Kemenkes RI (2011) yaitu penderita gastritis terbanyak adalah perempuan. Berdasarkan pendidikan terakhir diketahui 54% berpendidikan terakhir SMA. Kondisi tersebut sesuai dengan jumlah penduduk di Surabaya tertinggi adalah tamat SLTA sejumlah 767.352 jiwa, sedangkan perguruan tinggi 202.046 jiwa (Dinas Kesehatan

Kota Malang , 2013). Sedangkan berdasarkan pekerjaan diketahui 64 % pasien gastritis adalah mahasiswa/pelajar Hal ini disebabkan mahasiswa/ pelajar memiliki pola hidup yang tidak teratur seperti kurang memperhatikan makanan yang dikonsumsi baik pola maupun jenis makanannya, (Yusbar, 2014). Hal ini juga diperkuat oleh Hartati (2014), bahwa banyak mahasiswa yang memiliki pola makan tidak tertatur.

Tabel 1. Karakteristik Sosio Demografi Responden

Demografi		Frekuensi	Persentase (%)
Usia (tahun)	15 – 25	77	77
	26 – 35	12	12
	36 – 45	2	2
	46 – 55	8	8
	56 – 65	2	2
Jenis Kelamin	Laki-laki	22	22
	Perempuan	78	78
Pendidikan	Tidak sekolah	1	1
	SD	6	6
	SMP	4	4
	SMA	54	54
	Perguruan Tinggi	35	35
Pekerjaan	Mahasiswa/ Pelajar	64	64
	Wiraswasta	2	2
	Swasta	15	15
	PNS	6	6
	Lainnya	13	13

Karakteristik Responden Berdasarkan Tingkat Pengetahuan

Berdasarkan analisis variabel pengetahuan yang meliputi pengetahuan tentang antasida, waktu pemakain antasida, cara pemakaian, mekanisme kerja, interaksi obat dan penyimpanan antasida, diketahui bahwa tingkat pengetahuan pasien gastritis berada pada kategori baik 55%, cukup baik 34%, kurang baik 11% (Tabel 2).

Tabel 2. Kategori Responden Berdasarkan Tingkat Pengetahuan

Kriteria	Jumlah (Orang)	Prosentase (%)
Baik	55	55
Cukup baik	34	34
Kurang baik	11	11
Tidak baik	0	0
Jumlah	100	100

Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien gastritis sudah mengetahui tentang antasida, waktu pemakaian, cara pemakaian, mekanisme kerja, interaksi antasida dengan makanan maupun penyimpanan antasida. Informasi tentang antasida telah diperoleh dari berbagai sumber seperti televisi, radio, brosur, leaflet, saat pelayanan di apotek, dsb.

Tindakan Ketepatan Dalam menggunakan Antasida

Hasil analisis variabel ketepatan penggunaan antasida yang meliputi tepat pemilihan antasida, tepat cara penggunaan antasida, tepat frekuensi pemakaian dan tepat tindak lanjut memperlihatkan 53% berada pada kategori tindakan tidak tepat dalam menggunakan antasida, sedangkan 47% berada pada kategori tindakan tepat dalam menggunakan antasida (Tabel 3).

Tabel 3. Kategori Ketepatan Penggunaan Antasida

Ketepatan	Jumlah (Orang)	Prosentase (%)
Tepat	47	47
Tidak Tepat	53	53
Total	100	100

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa meskipun pasien gastritis berada pada kategori pengetahuan baik (55%) tetapi tindakan ketepatan dalam menggunakan obat antasida (53%) masih berada pada kategori tidak tepat.

Analisis Tabulasi Silang Tingkat Pengetahuan dan Ketepatan Penggunaan Antasida

Hasil analisis tabulasi silang tingkat pengetahuan dan ketepatan penggunaan antasida dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Tabulasi Silang Tingkat Pengetahuan dan Ketepatan Penggunaan Antasida

		Ketepatan		Total
		Tepat	Tdktepat	
Pengetahuan	Baik	47	8	55
	Cukup	0	34	34
	Kurang	0	11	11
Total		47	51	100

Dari Tabel 4 diketahui bahwa dari 55 pasien dengan tingkat pengetahuan tentang gastritis pada katagori baik, 47 pasien tepat dalam menggunakan antasida dan 8 pasien yang tidak tepat dalam menggunakan antasida. Pasien gastritis dengan tingkat pengetahuan pada katagori cukup baik (34 pasien), seluruhnya menunjukkan tidak tepat dalam menggunakan antasida. Sedangkan pasien gastritis dengan tingkat pengetahuan kurang baik (11 pasien), menunjukkan seluruhnya tidak tepat dalam menggunakan antasida.

Uji Korelasi Spearman Antara Tingkat Pengetahuan Dan Ketepatan Penggunaan Obat Antasida

Uji korelasi spearman antara tingkat pengetahuan dan ketepatan penggunaan obat antasidamenunjukkan p-value (α) = **0.000** < 0.050, dengan demikian terdapat korelasi yang bermakna antara tingkat pengetahuan dan ketepatan penggunaan obat antasida seperti terlihat pada (Tabel 5)

Tabel 5 Korelasi antara Pengetahuan dan Ketepatan Penggunaan Obat Antasida

	Koefisien korelasi	p-value	Keterangan
Tingkat Pengetahuan * Ketepatan	0.858	0.000	Bermakna

PEMBAHASAN

Hasil analisis tabulasi silang dapat dijelaskan bahwa tingkat pengetahuan mempengaruhi ketepatan pasien gastritis dalam menggunakan obat antasida. Pengetahuan diperoleh dari berbagai sumber informasi, semakin banyak informasi yang didapat, pengetahuan akan semakin banyak diperoleh. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Supardi (2004) yang menunjukkan bahwa dengan adanya peningkatan pengetahuan maka jumlah pasien gastritis yang tepat dalam menggunakan obat gastritis semakin meningkat.

Hasil uji korelasi spearman menunjukkan p-value (α) = **0.000** < 0.050. dan menunjukkan hubungan yang positif, artinya semakin baik pengetahuan masyarakat maka semakin baik tindakan penggunaan antasida. Pengetahuan tentang antasida merupakan faktor yang menentukan tindakan dalam mengatasi gastritis, dengan pengetahuan yang benar, pasien akan memperoleh manfaat maksimal dari antasida yang digunakan dan dapat

meminimalkan problem yang muncul akibat penggunaan antasida. Pengetahuan dapat diperoleh dari pendidikan formal, pengalaman serta sumber informasi lain tentang penggunaan antasida yang tepat.

KESIMPULAN

1. Pasien gastritis dengan tingkat pengetahuan tentang gastritis pada katagori baik (55%), tepat dalam menggunakan antasida (47%), tidak tepat (8%). Pasien gastritis dengan tingkat pengetahuan tentang gastritis pada katagori cukup baik (34%) dan kategori kurang baik (11%), seluruhnya menunjukkan tidak tepat dalam menggunakan antasida.

2. Hasil analisis korelasi *Spearman*, menunjukkan adanya korelasi bermakna antara tingkat pengetahuan dan ketepatan penggunaan antasida pada pasien gastritis di apotek Kecamatan Klojen, dengan nilai $p\text{-value } 0,000 < 0,05$ $df = 98$.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ardiansyah, M. 2012, *Medikal bedah untuk mahasiswa*. Yogyakarta: Diva Press
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009. *Konsep Kebiasaan Makan*. Diambil dari http://www.depkes.go.id/downloads/profil_kesehatan_2009/files/buku%20profil%20kesehatan%20indonesia%202009.pdf, diakses tanggal 27 Maret 2014.
3. Dinas Kesehatan Kota Malang, 2013, *Profil Kesehatan Kota Malang*.
4. Gupta, M.K. 2008. *Kiat Mengendalikan Pikiran dan Bebas Stres*. Jakarta : PT Intisari Mediatama.
5. Hamid, R, 2014. Profil Penggunaan Obat Antasida yang Diperoleh Secara Swamedikasi (Studi Pada Pasien Apotek "X" Surabaya). *Jurnal Farmasi Komunitas* Vol. 1, No. 2, 49-52. Diambil dari <http://journal.unair.ac.id/filerPDF/jfk565c53ebd7full.pdf>.
6. Hasanah, A. N. , 2007. *Evaluasi Penggunaan Obat Antipeptik Ulser Pada Penderita Rawat Tinggal Di Rumah Sakit Advent Bandung*. Diambil dari http://pustaka.unpad.ac.id/wp-content/uploads/2009/01/evaluasi_penggunaan_obat_antiseptik_ulser.pdf. Diakses pada bulan januari, 2009.
7. Hermawati, D. (2012). *Pengaruh edukasi terhadap tingkat Pengetahuan dan rasionalitas penggunaan Obat swamedikasi pengunjung di dua apotek Kecamatan cimanggis, depok*. Retrived july 2, 2012. Dari <http://digilib.unimus.ac.id>
8. Hartati, S. et al. 2014. Hubungan Pola Makan Dengan Resiko Gastritis Pada Mahasiswa Yang Menjalani Sistem Kbk., *JOM PSIK* VOL. 1 NO.2 OKTOBER 2014. <http://download.portalgaruda.org/article.php?article=186677&val=6447&title=Hubungan%20pola%20makan%20dengan%20resiko%20gastritis%20%20Pada%20mahasiswa%20yang%20menjalani%20sistem%20kbk>. Diakses pada tanggal 2 Okt 2014.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011. *Profil kesehatan Indonesia 2010*. Jakarta: kementerian kesehatan Indonesia 2011. <http://www.library.upnvj.ac.id/pdf>. Diakses pada tanggal 2 Februari 2014.
10. Kholid, A. 2013. *Promosi Kesehatan: Dengan Pendekatan Teori Perilaku, Media, dan Aplikasinya*. Jakarta : PT Raja Grafindo Persada.
11. Notoatmodjo, S. 2007. *Promosi Kesehatan Teori Dan Aplikasi*. Edisi Revisi. Jakarta: PT

12. Rahmawati, N., 2010, *Hubungan antara Karakteristik Responden, Stres Psikologis, Perilaku Makan dan Minum dengan Kekambuhan Penyakit Gastritis*. <http://alumni.unair.ac.id>. Diakses tanggal 10 Mei 2014
13. Supardi, 2004, Pengaruh Penyuluhan Obat Terhadap Peningkatan Perilaku Pengobatan Sendiri Yang sesuai Dengan Aturan. *Buletin Penelitian Kesehatan* Vol.32 No.4. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
14. Tjay, T. H., dan Rahardja, K., 2002. *Obat-obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya*, Edisi V. Jakarta : PT Elex Media Komputindo.
15. World Health Organization, 2010. World Health Statistics..http://www.who.int/entity/whosis/whostat/EN_WHS10_Full.pdf?ua=1, Diakses tanggal 27 Maret 2014.
16. Yusbar, M, 2014. Faktor – Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Penyakit Gastritis Pada Mahasiswa S1 Keperawatan Stikes Nani Hasanuddin Makassar Angkatan 2009. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis* Volume 5 Nomor 3 Tahun 2014. ISSN : 2302-1721. <http://library.stikesnh.ac.id/files/disk1/13/e-library%20stikes%20nani%20hasanuddin--muhyusbars-644-1-53143023-1.pdf>

Meningkatkan Peran Apoteker melalui Penerapan Farmakoekonomi dalam Proses Pengembangan Obat Baru di Indonesia

Widjaja, Gunawan^{1*}

¹Universitas Tarumanagara

Corresponding author: Gunawan Widjaja, email: widjaja_gunawan@yahoo.com*

ABSTRAK

Latar belakang: Salah satu masalah besar dalam pengobatan adalah mahalannya harga obat baru. Tidak dapat disangkal bahwa proses pengembangan obat baru memerlukan waktu, tenaga dan karenanya biaya yang tinggi. Biaya yang tinggi selama proses pengembangan obat baru tersebut kemudian dibebankan kepada konsumen. Di Australia, salah satu persyaratan yang diwajibkan agar obat baru dapat terdaftar adalah keberadaan kajian farmakoekonomi dari obat baru tersebut.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membuka wawasan dalam rangka upaya meningkatkan peran apoteker dalam pengembangan obat baru di Indonesia.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian yang bersifat deskriptif analitis, dengan menggunakan pendekatan kualitatif. Data diperoleh adalah data sekunder, berupa hasil kajian tentang kegiatan pengembangan obat baru yang melibatkan kajian farmakoekonomi. Data didapat melalui studi literatur. Data yang diperoleh kemudian dikelompokkan dan selanjutnya dikaji untuk memperlihatkan dan membuktikan bahwa kajian farmakoekonomi telah dapat dilaksanakan sebelum suatu obat baru dapat dipasarkan.

Hasil penelitian: Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak hanya Australia yang sudah menetapkan syarat kajian farmakoekonomi untuk syarat pendaftaran obat baru. Hal ini menunjukkan bahwa pada dasarnya adalah mungkin untuk melakukan kajian farmakoekonomi dalam proses pengembangan obat baru. Untuk itu hasil temuan penelitian ini akan memberikan gambaran ringkas mengenai kegiatan pelaksanaan kajian farmakoekonomi dalam proses pengembangan obat baru, yang tidak dapat dipisahkan dari kegiatan uji klinik (*clinical trial*). Penelitian juga menunjukkan bahwa fase II dan fase III *clinical trial* adalah fase yang penting dan *crucial* bagi kajian farmakoekonomi untuk menyimpulkan dan menentukan apakah obat baru layak untuk dipasarkan oleh karena telah memenuhi persyaratan *economic, clinical and humanistic outcomes*.

Kesimpulan: Farmakoekonomi, jika dipahami dan dipraktikkan dengan tepat dan benar dapat mengurangi katastrofik dalam biaya pelayanan kesehatan, tidak hanya terkait dengan pilihan penggunaan obat tetapi juga dalam rangka pengembangan obat baru. Untuk itu Apoteker perlu mengembangkan kemampuan dan kompetensinya lebih lanjut.

Kata Kunci: Farmakoekonomi, pengembangan obat baru, *clinical trial*.

PENDAHULUAN

Negara berkembang dengan populasi 80% populasi dunia, ternyata hanya berkontribusi sebesar 12% dari seluruh pengeluaran kesehatan dunia. Pengeluaran kesehatan negara-negara maju seratus kali lebih banyak dibandingkan dengan negara-negara berkembang. Setelah dikurangi dengan berbagai perbedaan dalam biaya hidup, setiap orang di negara

maju masih mengeluarkan biaya kesehatan sebesar tiga puluh kali lebih banyak dibandingkan mereka yang hidup di negara berkembang¹. Hal tersebut menunjukkan mengapa pembiayaan kesehatan menjadi masalah penting bagi negara-negara berkembang. Di Indonesia, PerMenKes No.290/MENKES/PER/III/2008 tentang Persetujuan Tindakan Kedokteran mencantumkan “perkiraan pembiayaan” sebagai informasi kesehatan yang wajib disampaikan kepada pasien untuk memperoleh persetujuan pasien (*informed consent*).

Salah satu komponen dalam biaya kesehatan adalah biaya pembelian obat. Di Amerika Serikat biaya obat berkontribusi sebesar 10 persen dari total biaya kesehatan². Meskipun hanya bernilai 10 persen, namun secara nominal biaya obat secara nominal relatif termasuk cukup besar. Untuk mengurangi biaya obat yang tinggi ini dilakukankah kajian farmakoekonomi. Melalui kajian farmakoekonomi obat yang diberikan kepada pasien tidak hanya memperhatikan aspek efektifitas obat secara klinis saja, melainkan juga aspek ekonomi dan kemanusiaannya (*economic, clinical and humanistic outcome*)^{3,4}. Di Australia, proses persetujuan beredarnya obat baru wajib disertai dengan kajian farmakoekonomi⁵. Besarnya biaya obat ini tidak lepas dari biaya penelitian untuk penemuan dan pengembangan obat baru yang dilakukan secara terus menerus.

Di Indonesia saat ini, pemahaman mengenai farmakoekonomi masih sangat kurang. Hal ini dapat terjadi karena kurangnya pendidikan farmakoekonomi dalam kurikulum pendidikan kefarmasian yang masih menekankan pada outcome klinis semata-mata. Selain itu instansi pemerintah yang terkait, seperti Kementerian Kesehatan juga masih belum optimum dalam memperkenalkan farmakoekonomi sebagai kajian kefarmasian. BPOM sendiri juga masih tidak melibatkan kajian farmakoekonomi dalam melakukan evaluasi pemberian izin edar bagi obat baru.

Penelitian ini ingin menunjukkan pentingnya kajian farmakoekonomi bagi pengembangan obat baru dengan menjelaskan bahwa kajian farmakoekonomi sudah dapat dilakukan selama proses pengembangan obat. Fakta ini akan memberikan wawasan dan peran baru bagi apoteker Indonesia.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Materi penelitian ini diperoleh dari bahan sekunder, yang terdiri dari berbagai tulisan dan hasil penelitian dalam Bahasa Inggris, yang berhubungan dengan kajian farmakoekonomi yang berkaitan dengan pengembangan obat dan uji klinis (*clinical trial*). Bahan diperoleh dengan melakukan pencarian secara *on-line* dengan menggunakan **Kata Kunci** farmakoekonomi dan pengembangan obat atau farmakoekonomi dan uji klinis melalui mesin pencari “*google search*”.

Metode

Penelitian ini bersifat deskriptif analitis dengan pendekatan kualitatif melalui studi literatur (*literature review*). Unit analisis adalah hasil penelitian tentang kajian farmakoekonomi yang dilakukan selama proses pengembangan obat, termasuk kajian farmakoekonomi dalam uji klinis.

Proses

Penelitian ini dimulai dengan melakukan penelusuran literatur melalui mesin “*google search*” menggunakan **Kata Kunci** farmakoekonomi dan pengembangan obat atau farmakoekonomi dan uji klinis, diikuti dengan proses evaluasi terhadap hasil pencarian. Evaluasi dilakukan agar bahan yang terkumpul hanyalah bahan yang relevan dengan tujuan penelitian ini. Selanjutnya dilakukan analisis secara kualitatif terhadap bahan yang relevan tersebut untuk ditarik kesimpulan.

Jangka waktu

Pencarian bahan untuk penelitian ini dilakukan 3 jam per hari selama 3 hari. Dari 33 bahan yang diperoleh secara *on-line*, dilakukan evaluasi lanjutan yang menghasilkan 12 bahan yang relevan. Evaluasi tersebut dilakukan 3 jam per hari selama 4 hari. Selanjutnya dilakukan analisis terhadap 12 bahan tersebut hingga diperoleh kesimpulan. Analisis dilakukan 3 jam per hari selama 4 hari. Penulisan laporan penelitian dilakukan 3 jam per hari selama 2 hari.

HASIL

Penelitian menunjukkan bahwa kajian farmakoekonomi untuk kepentingan klinis sudah lama dilaksanakan, lebih dari 10 tahun⁶. Kajian farmakoekonomi ini awalnya ditujukan untuk memperoleh *outcome* pasien yang beraspek klinis, ekonomis dan humanistik^{3,4}. Kajian farmakoekonomi tersebut menggunakan analisis biaya sakit (*cost of illness analysis*), analisis biaya minimal (*cost minimization analysis*), analisis biaya manfaat (*cost benefit analysis*), analisis biaya efektif (*cost effectiveness analysis*), dan analisis biaya kegunaan yang dihubungkan dengan QALY (*cost utility analysis*)^{3,4,7,8,9}. Hasil kajian farmakoekonomi dari kelima jenis analisis tersebut diharapkan dapat memberikan hasil yang paling optimum bagi pasien dari sisi biaya, *quality of life*, *preference* dan *satisfaction*^{3,4}.

Australia adalah negara pertama yang mensyaratkan data evaluasi ekonomi berdasarkan pada efikasi obat dalam setiap permohonan pendaftaran obat baru. Keberadaan data evaluasi ekonomi ini dalam proses pendaftaran obat baru selanjutnya diikuti oleh (propinsi Ontario) Kanada, Selandia Baru, Denmark, Finlandia, Belanda, Portugis, dan Inggris. Di Perancis data evaluasi ekonomi dipergunakan sebagai dasar penentuan harga obat. Italia, Spanyol, Jerman dan Swiss mulai menjajaki penggunaan data evaluasi ekonomi sebagai dasar persetujuan obat baru⁵. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada dasarnya pelaksanaan evaluasi ekonomi sudah dimungkinkan sebelum suatu obat baru dipasarkan.

Perjalanan suatu zat baru hingga menjadi obat adalah suatu perjalanan yang panjang, dimulai dari fase penemuan obat (*drug discovery*) sampai fase pengembangan obat (*drug development*). Fase penemuan obat adalah fase pra-klinis, sedangkan fase pengembangan obat adalah fase klinis, yang dimulai dari fase I hingga pendaftaran obat¹⁰. Fase pra-klinis memakan waktu sekitar 3,5 tahun, fase klinis I hingga fase klinis III memakan waktu lebih kurang 6 tahun dan fase pendaftaran obat sendiri dapat memakan waktu 2,5 tahun. Ini berarti lebih kurang 12 tahun. Dari lebih kurang 5000 senyawa yang diuji sebagai bakal calon obat baru hanya satu yang kemudian disetujui untuk didaftarkan sebagai obat baru¹¹. Biaya yang dikeluarkan untuk fase pra-klinis lebih kurang bernilai 335 juta Dolar Amerika, dan untuk fase klinis sebesar 467 juta Dolar Amerika. Sehingga secara keseluruhan mencapai angka 802 juta Dolar Amerika^{3,12}.

Kajian farmakoekonomi dalam pengembangan obat dapat dilakukan bersamaan dengan uji klinis^{13,14,15}. Bahkan dapat dimulai sejak uji klinis fase I. Pada fase ini, uji klinis dilakukan untuk menentukan dosis tosik dari obat baru yang sedang dikembangkan. Pada fase ini dilakukan analisis biaya sakit untuk memutuskan apakah obat tersebut perlu dikembangkan lebih lanjut. Data ini dipakai untuk menentukan apakah obat tersebut secara ekonomis layak untuk dipasarkan^{3,7}.

Pada uji klinis fase II, analisis biaya sakit dapat terus dilanjutkan^{3,7}. Pada uji klinis fase II sudah dapat dilakukan uji biaya efektif. Analisis ekonomi pada fase ini harus dilakukan berdasarkan pedoman rencana analisis data. Analisis dilakukan dengan menguji hipotesis tertentu. Setiap rencana analisis ekonomi harus disertai dengan keterangan yang lengkap mengenai kelompok yang diteliti dan tujuan dilaksanakannya penelitian tersebut. Biaya yang timbul selama uji klinis dapat dianalisis dengan menggunakan perbandingan analisis biaya efektif. Hal ini diharapkan dapat menjadi dasar pengambilan keputusan manajemen apakah obat baru yang sedang dikembangkan tersebut perlu untuk dikembangkan lebih lanjut untuk masuk pada tahap uji klinis berikutnya¹⁶.

Kajian farmakoekonomi paling banyak dilakukan pada uji klinis fase III karena pada fase inilah benar-benar dilakukan uji klinis untuk menentukan apakah suatu obat yang baru dikembangkan layak untuk didaftarkan dan selanjutnya dipasarkan^{17,18}. Dalam uji klinis fase III, meskipun secara klinis yang dilakukan adalah uji efikasi, namun demikian untuk kepentingan farmakoekonomi, secara bersamaan dapat dilakukan juga uji efektifitas¹⁸. Kajian farmakoekonomi dalam uji klinis fase III dipergunakan untuk mendukung penentuan harga yang telah disusun dari hasil uji klinis fase I dan II¹⁵. Selain itu data-data klinis yang diperoleh selama uji klinis fase III dipakai sebagai acuan untuk melakukan *piggyback trials*¹⁷. Yang dimaksudkan dengan *piggyback trials* adalah melakukan simulasi ekonomis dengan menggunakan data uji klinis yang sudah ada sebelumnya (retrospektif).

Kajian farmakoekonomi juga dapat ditindaklanjuti untuk menyusun kebijakan penghapusan obat lama dan penggantinya dengan obat baru^{19,20,21}. Secara klinis pada umumnya *follow-on drugs* tidak banyak tidak memberikan nilai tambah secara klinis. Namun demikian fakta juga menunjukkan bahwa obat yang muncul belakangan dalam pasar ada yang memberikan efek lebih baik dengan biaya yang relatif lebih murah dibandingkan obat yang lebih dulu ada. Untuk menguji lebih lanjut kebenaran hal tersebut perlu dilakukan kajian farmakoekonomi, dengan membandingkan obat baru tersebut dengan “yang terbaik” yang sudah ada di pasar²⁰.

Kajian farmakoekonomi juga dapat dilakukan setelah produk dipasarkan (uji klinis fase IV)¹⁹. Uji klinis fase IV ini juga dapat dilakukan baik secara prospektif atau retrospektif³. Uji klinis fase IV ini mewakili momen penelitian yang paling menarik dalam pengembangan obat baru di kemudian hari¹⁹. Pabrik obat yang kalah bersaing selalu melakukan pengembangan obat baru yang lebih baik secara klinis, lebih ekonomis dan humanistik dari sebelumnya.

PEMBAHASAN

Dari temuan yang sudah dijelaskan di atas, dapat diketahui bahwa kesehatan itu mahal. Bagi orang yang hidup di negara berkembang, kesehatan menjadi barang langka. Banyak faktor yang menyebabkan kelangkaan kesehatan ini, salah satunya adalah mahalnya harga obat.

Untuk itu dilakukanlah kajian farmakoekonomi untuk menentukan obat yang paling tepat untuk diberikan kepada pasien, termasuk tepat harga.

Obat baru muncul karena penemuan dan/atau pengembangan obat yang memakan waktu yang lama dan biaya yang mahal. Kajian farmakoekonomipun tidak lagi hanya dilakukan setelah obat dipasarkan (melalui uji klinis fase IV), namun mulai dilakukan pada saat pengembangan obat (sejak uji klinis fase I).

Pada uji klinis fase I dapat dilakukan analisis biaya sakit. Jika biaya sakit yang ditimbulkan dari uji klinis fase I ini ternyata cukup besar jika dibandingkan dengan biaya sakit obat-obat sebelumnya atau obat lain yang secara bersama-sama dilakukan uji klinis fase I, maka pengembangan lebih lanjut dari obat tersebut sudah selayaknya dihentikan. Tidak diihentikannya proses pengembangan obat tersebut akan membawa dampak bahwa biaya penelitian dan pengembangan (*research and development*) dari obat-obatan tersebut akan terus ditambahkan pada obat lain yang beredar di pasaran. Hal ini menjadikan obat lain tersebut menjadi lebih mahal. Melalui kajian farmakoekonomis diharapkan biaya pengembangan obat dapat ditekan pada level yang minimum sehingga pasien untuk dapat membeli obat yang tepat sesuai kebutuhannya.

Pada uji klinis fase II dapat dilakukan uji klinis terhadap beberapa obat yang dikembangkan secara sekaligus bersama-sama dengan kajian farmakoekonomis melalui analisis biaya efektif. *Double blind randomized controlled clinical trial* sudah dimungkinkan untuk dilakukan di sini, meskipun dalam jumlah subjek uji yang lebih sedikit dan terbatas. Melalui uji ini sudah jelas jika obat yang dikembangkan tidak terbukti lebih efektif dari sisi biaya, maka sudah selayaknya jika obat tersebut tidak lagi dikembangkan lebih lanjut. Hal ini, dengan dasar pertimbangan yang sama pada uji klinis I, secara tidak langsung akan menurunkan biaya pengembangan obat.

Uji klinis fase III ini adalah fase dalam uji klinis yang cukup krusial. Di Australia dan beberapa negara di Eropa Barat fase ini menjadi tahapan penting agar obat yang dikembangkan dapat disetujui pendaftarannya oleh otoritas yang berwenang. Meskipun secara teori yang diuji adalah efikasi dari obat, namun demikian dapat disisipkan kajian farmakoekonomi sesuai dengan tujuan dari obat yang dikembangkan. Uji klinis dapat disertai dengan kajian farmakoekonomi dengan menggunakan analisis biaya manfaat, analisis biaya efektif lanjutan, dan analisis biaya kegunaan.

Sedangkan dalam uji klinis fase IV, yang merupakan bagian dari farmakovigilance, dapat dilakukan semua jenis kajian farmakoekonomi. Kajian ini dapat dipergunakan dalam rangka menentukan apakah suatu obat yang sudah beredar luas di masyarakat perlu digantikan dengan obat “baru” yang secara relatif lebih baik berdasarkan pada kajian farmakoekonomi tersebut. Dengan demikian maka masyarakat akan tetap terjamin kesehatannya.

Pentingnya farmakoekonomi bagi apoteker dapat ditemukan dalam PerMenKes No.73 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek. Pada tahun 2011 dikeluarkan Keputusan Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan No. HK.03.05/III/502.1/2011 tentang Tim Penyusun Penerapan Kajian Farmakoekonomi. Sebagai tindak lanjut pada tahun 2013 oleh Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Kementerian Kesehatan diterbitkanlah Pedoman penerapan kajian Farmakoekonomi. Dalam Pedoman tersebut disebutkan empat jenis kajian farmakoekonomi yaitu Analisis Minimalisasi-Biaya (AMiB), Analisis Efektivitas-Biaya (AEB), Analisis Utilitas-Biaya (AUB) dan Analisis Manfaat-Biaya (AMB).

Ini berarti apoteker tidak hanya dituntut untuk mengetahui penerapan klinis dari suatu obat yang sudah beredar, namun juga harus memiliki pengetahuan dalam bidang ekonomi dan mampu melaksanakan kajian farmakoekonomis. Kajian ini dapat diterapkan dalam setiap fase dalam uji klinis, bahkan dapat dimulai sejak uji klinis fase I sampai fase IV, dengan masing-masing kemanfaatannya. Ini berarti apoteker memiliki dan dapat memainkan peran baru dalam pengembangan obat baru dengan menerapkan kajian farmakoekonomi.

KESIMPULAN

Dari seluruh penjelasan di atas dapat disimpulkan sebagai berikut:

Penerapan farmakoekonomi dapat mengurangi katastrofik pembiayaan kesehatan, dengan memberikan pilihan obat yang tepat;

Biaya mahal dalam pengembangan obat baru dapat dikurangi dengan melakukan kajian farmakoekonomi selama proses pengembangan obat;

Apoteker dapat berperan dalam pengembangan obat baru, dengan menerapkan kajian farmakoekonomi selama uji klinis berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gottret, Pablo dan George Scheiber. Health Financing Revisited: A Practitioner's Guide. Washington DC: The World Bank, 2006. p.11
2. nn. National Health Expenditures 2016 Highlights. Diakses dari <https://www.cms.gov/research-statistics-data-and-systems/statistics-trends-and-reports/nationalhealthexpenddata/downloads/highlights.pdf> pada tanggal 18 Februari 2018.
3. Bootman, Lyle, Raymond J. Townsend dan William F McGhan. Introduction to Pharmacoeconomics. dalam Lyle Bootman, Raymond J. Townsend dan William F McGhan(ed). Principles of Pharmacoeconomics 2nd Ed. Cincinnati OH: Harvey Whitney Books, 1996.1-3, 3, 3-10, 10 Diakses dari http://fbemoodle.emu.edu.tr/pluginfile.php/36065/mod_resource/content/1/chp1-introduction%20to%20pharmacoeconomics.pdf pada tanggal 18 Februari 2018
4. Sanchez, Lisa A. Pharmacoeconomics: Principles, Methods, and Applications. dalam Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 8th Ed. China: McGraw-Hill Education, 2008: 02, 05-08,
5. Dickson, Michael, Jeremy Hurst dan Stephane Jacobzone. "Survey of Pharmacoeconomic Assesment Activity in Eleven Countries." OECD Health Working Paper No.4;2003:10, 10-11
6. Touchette, Daniel R., Fred Doloresco, Keti J. Suda, et.al. "Economic Evaluations of Clinical Pharmacy Services 2006-2010: Review of Therapeutics" Pharmacotherapy. 2014;34(8):771-793
7. Ahmad, Akram, Isha Patal, Sundararajan Parimilakrishnan, Guru Prasad Mohanta, HaeChung Chung, Jongwha Chung. "The Role of Pharmacoeconomics in current Indian Health System". Journal of Research in Pharmacy Practice. 2013;2(1):3-9
8. Kumar, Sumit dan Ashish Baldi. "Pharmacoeconomics: Principles, Methods and Economic Evaluation of Drug Therapies". Pharmtechmedia. 2013;2(1):362-369

9. Scaria, Soniya, Remya Raju, Sijmol Joseph, Athira Mohan, Athira A. Nair. "Pharmacoeconomics: Principles, Methods and Indian Scenario". *Int. Journal of Pharm. Sci.* 2015;34(1):37-46
10. University of Texas. Diakses dari <https://research.utexas.edu/wp-content/uploads/sites/6/2016/08/Drug-Discovery-Development-Process-2.pdf> pada tanggal 18 Februari 2018
11. Nolan, Roger D. "Overview of Drug Development: The Regulatory Process". Calvert Research Institute. Presentasi. 2006. Diakses dari http://www.imgt.org/IMGTmedical/Overview_of_Drug_Development.pdf pada tanggal 18 Februari 2018
12. Grosjean, Philippe. "Phase I in Clinical Drug Development". Presentasi. 2013. Diakses dari https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/02/Cours_Phase-I_MasterPK_31Jan13.pdf pada tanggal 18 Februari 2018
13. Bodrogi, Jozsef dan Zoltan Kalo. "Principles of Pharmacoeconomics and Their Impact on Strategic Imperatives of Pharmaceutical Research and Development". *British Journal of Pharmacology.* 2010;159:1367-1373
14. O'Sullivan, Amy K, Devid Thompson dan Michael F. Drummond. "Collection of Health-Economic Data Alongside Clinical Trials: Is There a Future for Piggyback Evaluation?" *Value in Health.* 2005;8:67-79
15. Shaya, Fadia T dan Navendu Samant. "Cost Studies in Clinical Trials." *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research.* 2004;4(6):591-594
16. Ramsey, Scott D., Richard D. Willke, Henry Glick, Shelby D. Reed, Federico Augustovski, BengtJonsson, et. al. "Cost Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials II – An ISPOR Good Research Practices task Force Report". *Value in Health.* 2015;18:161-172
17. Miller, Paul. "Role of Pharmacoeconomic Analysis in R&D Decision Making." *Pharmacoeconomics.* 2006;23(1):1-12
18. Bombardier, C. Dan A. Maetzel. "Pharmacoeconomic evaluation of new treatments: efficacy versus effectiveness studies." *Ann Rheum Dis.* 1999;58:182-185
19. Liang, Bertrand C. "The Drug Development Process III: Phase IV Clinical Trials." *Hospital Physician.* 2002;November;42-44
20. DiMarsi, Joseph A. dan Cherie Paquette. "The Economics of Follow-on Drug Research and Development." *Pharmacoeconomics.* 2004;22(2):1-14
21. Tilson, Lesley dan Michael Barry. "Recent Developments in Pharmacoeconomic Evaluation in Ireland." *Expert Review.* 2010;10(3):221-224.

Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Stroke Dengan Hipertensi Rawat Inap Di Rumah Sakit Islam Jakarta Pondok Kopi Tahun 2016

Zainul Islam⁽¹⁾, Nurhasnah⁽²⁾, Nurmaili⁽³⁾

¹Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA

²Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA

³Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA

*Email korespondensi : zainul_islam@uhamka.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang:Stroke adalah suatu penyakit pada sistem saraf yang disebabkan oleh adanya gangguan pada pembuluh darah di otak. Stroke merupakan penyebab kecacatan nomor satu di dunia dan penyebab kematian nomor 2 di dunia setelah penyakit jantung. Salah satu pengobatan stroke adalah dengan mengatasi penyebab penyakit stroke itu sendiri seperti antihipertensi, antihiperlipidemia dan antiplatelet sehingga terapi yang digunakan harus dilakukan dengan penuh kehati-hatian.

Tujuan : Untuk mengetahui ketepatan penggunaan obat pada pasien stroke dengan hipertensi ditinjau dari ketepatan obat dan ketepatan dosis di RS Islam Jakarta Pondok Kopi Tahun 2016.

Metode :Penelitian ini bersifat deskriptif (non eksperimental) dan pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Evaluasi penggunaan obat yang meliputi ketepatan obat dan ketepatan dosis dilakukan secara teoritis berdasarkan studi literatur.

Hasil :Pada penelitian ini pasien lebih banyak menderita stroke iskemik 86,49%. Ketepatan obat antihipertensi sebanyak 98,41% tepat obat, antiplatelet 97,10% tepat obat dan antihiperlipidemia 100% tepat obat. Ketepatan dosis pada penggunaan obat antihipertensi, antiplatelet dan antihiperlipidemia adalah 100 % tepat dosis.

Kesimpulan : Ketepatan obat antihipertensi sebanyak 98,41% tepat obat, antiplatelet 97,10% tepat obat dan antihiperlipidemia 100% tepat obat. Ketepatan dosis pada penggunaan obat antihipertensi, antiplatelet dan antihiperlipidemia adalah 100 % tepat dosis.

Kata Kunci: Stroke, antihipertensi, antiplatelet, antihiperlipidemia, tepat obat, tepat dosis

PENDAHULUAN

Stroke adalah gangguan fungsional otak fokal maupun global akut, berlangsung lebih dari 24 jam, dengan penyebab yang berasal dari gangguan pembuluh darah⁽¹⁾. Berdasarkan data yang diperoleh Yastroki⁽²⁾ penderita stroke diIndonesia menduduki urutanpertama di Asia dengan jumlah kematian menduduki urutankedua pada usia di atas 60 tahun. Menurut data hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional tahun 2013⁽³⁾, prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan adalah sebanyak 57,9%.Sekitar 50% penderita stroke iskemik dan 60% stroke hemoragik mempunyai riwayat hipertensi⁽⁴⁾.

Pengontrolan tekanan darah setelah terjadinya perdarahan harus dilakukandengan penuh kehati-hatian^(5,6).Tekanan darah yang terlalu rendah pada pasien stroke hemoragik, baik perdarahanintracerebral maupun perdarahan subarakhnoid, dapat menyebabkanhipoperfusi otak maupun jantung⁽⁷⁾. Dengan demikian, baik tekanan darahyang terlalu tinggi maupun tekanan darahyang terlalu rendah, berhubungan *outcome* terapi yang buruk⁽⁸⁾.

Evaluasi penggunaan obat pada pasien stroke bertujuan untuk menjamin penggunaan obat yang rasional pada penderita stroke. Penggunaan obat yang rasional adalah penggunaan obat sesuai dengan kebutuhan klinis pasien seperti ketepatan dosis, pengobatan dengan jangka waktu yang sesuai, mudah didapat serta biaya yang terjangkau oleh pasien. Oleh karena itu penggunaan obat yang rasional sangat penting untuk meningkatkan keberhasilan terapi dengan efek samping yang minimal⁽⁹⁾.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan di bagian Rekam Medik Rumah Sakit Islam Jakarta Pondok Kopi pada bulan Oktober sampai Desember 2017. Penelitian ini bersifat deskriptif dan pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Evaluasi penggunaan obat yang meliputi ketepatan obat dan ketepatan dosis dilakukan secara teoritis berdasarkan studi literatur.

Kriteria inklusi adalah pasien stroke dengan hipertensi di Rumah Sakit Islam Jakarta Pondok Kopi tahun 2016. Data yang dikumpulkan adalah identitas pasien (nama, usia, jenis kelamin), diagnosa, data laboratorium, lama hari perawatan, jenis obat yang digunakan, dosis, aturan pakai, dan rute pemberian.

HASIL PENELITIAN

Jumlah sampel penelitian sebanyak 73 pasien, hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien perempuan 51,53% lebih banyak dibandingkan pasien laki-laki 48,65% dan pasien stroke terbanyak adalah usia 56-65 tahun.

Pada penelitian ini didapatkan hasil stroke iskemik lebih dominan dibandingkan stroke hemoragik yaitu sebesar 86,49%, hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa sekitar 85% dari semua stroke merupakan stroke iskemik⁽¹⁰⁾.

Penggunaan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah Candesartan (ARB) sebanyak 44 obat dan Amlodipin (CCB) sebanyak 35 obat. Pengobatan antihipertensi tunggal lebih banyak digunakan dibandingkan pengobatan antihipertensi kombinasi, penggunaan obat tunggal jenis candesartan (ARB) sebanyak 30 pasien dan diikuti amlodipin (CCB) sebanyak 14 pasien.

Data penggunaan obat antiplatelet yang dominan adalah aspirin sebanyak 40 pasien (57,97%) dibandingkan dengan clopidogrel dan kombinasi keduanya. Penggunaan obat antihiperlipidemia atorvastatin 13 pasien dan simvastatin 13 pasien diberikan secara tunggal.

Ketepatan penggunaan obat pasien stroke untuk obat antihipertensi tepat obat 98,41% dan tepat dosis 100%. Obat antiplatelet 97,10% tepat obat dan 100% tepat dosis. Obat antihiperlipidemia 100% tepat obat dan tepat dosis.

Penelitian Setriana dkk. (2014) tentang penggunaan obat antihipertensi pada pasien stroke rawat inap di bangsal saraf RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan ketepatan obat 75,75%, ketepatan dosis 96,96%⁽¹¹⁾.

PEMBAHASAN

Data hasil pengamatan diketahui obat antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah candesartan (ARB) sebanyak 44 obat. Golongan ARB lebih dipilih karena tidak memiliki efek terhadap metabolisme bradikinin sehingga merupakan penghambat yang lebih selektif terhadap efek angiotensin dibandingkan obat penghambat ACE⁽¹²⁾.

Terapi kombinasi antihipertensi dari 23 kasus, 1 yang tidak tepat obat yaitu kombinasi candesartan dan captopril. Ketidaktepatan ini dilihat berdasarkan toolkit JNC VIII yang tidak merekomendasikan kombinasi golongan obat ini karena mekanismenya yang mirip yaitu pada ACE inhibitor hanya menghambat efek angiotensinogen yang dihasilkan melalui RAAS (Renin Angiotensin Aldosterone System), sedangkan ARB menghambat angiotensin II dari semua jalan⁽¹³⁾.

Antiplatelet adalah obat yang bekerja dengan cara mengurangi agregasi platelet, sehingga dapat menghambat pembentukan trombus pada sirkulasi arteri⁽¹⁴⁾. Penelitian Zhou *et al* menyebutkan bahwa kombinasi aspirin dan clopidogrel mampu menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler, infark miokard, dan stroke sebesar 1,06%⁽¹⁵⁾.

Ketidaktepatan terdapat pada obat aspirin yang digunakan untuk pasien stroke hemoragik. Aspirin sebagai antiplatelet mampu menghambat pembentukan trombosit sebagai senyawa yang berperan dalam proses pembekuan darah atau menghambat agregasi trombosit dengan efek samping perdarahan sehingga tidak boleh diberikan pada pasien stroke hemoragik sebelum perdarahannya ditangani⁽¹⁴⁾.

Obat golongan statin dapat mengurangi serangan penyakit kardiovaskuler dan angka kematian pada orang dewasa, pemilihan obat ini sesuai dengan literatur dimana statin merupakan obat lini pertama untuk hiperlipidemia dengan tipe lipoprotein golongan IIa⁽¹⁴⁾.

KESIMPULAN

Ketepatan obat antihipertensi sebanyak 98,41% dan antiplatelet 97,10% tepat obat sedangkan terapi antihiperlipidemia 100% tepat obat.

Ketepatan dosis antihipertensi, antiplatelet dan antihiperlipidemia menunjukkan 100% tepat dosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). 2010. *The WHO STEPwise Approach to Stroke Surveillance*. Geneva. WHO
2. Yastroki, 2012 . Stroke Penyebab Kematian Urutan Pertama di Rumah Sakit Indonesia. Diakses tanggal 5 Mei 2015, dari <http://www.yastroki.or.id>
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Tahun 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013 Hal 91-99.
4. Misbach J, Rusli L, Amiruddin A, Basyiruddin A, Suroto, Adelina Y, dkk. 2011. *PERDOSSI Guidline Stroke*. Kelompok Studi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Jakarta.

5. Elliot J, Smith M. 2010. The Acute Management of Intracerebral Hemorrhage: A Clinical Riview. *Anesth Analg.* 1(10): 1419-1425
6. Pancioli A, Kasner SE. 2006. Hypertension Management In Acute Neurovascular Emergencies. *EMCREG Int.* Hlm. 3, 1-10
7. Sugiyanto E. 2007. *Hipertensi dan Komplikasi Serebrovaskular.* Cermin DuniaKedokteran. Hlm. 173 - 80.
8. LiHsian CC, Lee SH, Chan B, Thomas J, Ramani NV, NG I, Lee KE, Sitoh YY. 2009. *Stroke and Transient Ischaemic Attacks Assessment, Investigation. Immediate Management and Secondary Prevention.* Singapore Ministry of Health. Singapore.
9. Munaf S. 2004. *Pengantar Farmakologi Edisi 2.* Penerbit Kedokteran EGC. Jakarta Hlm. 3-12
10. Gofir A. 2009. *Evidence Based Medicine Manajemen Stroke.* Pustaka Cendikia Press. Yogyakarta
11. Setriana L, Dharma S, Suhatri. 2014. *Kajian Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Stroke Hemoragik Di Bangsal Saraf RSUP Dr. M. Djamil Padang.* Prosiding Seminar Nasional dan Worksop “Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik IV”. Hlm. 1-14
12. Katzung BG. 2010. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10.* diterjemahkan oleh Nugroho AW, Rendy L, Dwijayanthi L. EGC. Jakarta
13. Depkes RI. 2006. *Pharmaceutical care untuk penyakit hipertensi.* Ditjen bina kefarmasian dan alat kesehatan. Departemen kesehatan. Jakarta
14. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. 2015. *Pharmacotherapy Patophysiologic Approach (Nine Edition).* McGraw – Hill Companies Inc, New York. Hlm. 87-101, 120-124
15. Zhou YH, Wei X, Lu J, Ye XF, Wu MJ, Xu, JF, Q YY, He J. 2012. Effect of Combined Aspirin and Clopidogrel Therapy on Cardiovascular Outcomes:A Systematic Review and Meta Analysis. *PloS ONE.* 7(2):1-9

Tabel 1. Ketepatan Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Stroke dengan Hipertensi Rawat Inap di RSIJ Pondok Kopi Tahun 2016

Jenis Terapi	Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah	Tepat	Tidak Tepat	
Antihipertensi Tunggal	ARB	Candesartan	30	30	0	
		Valsartan	1	1	0	
	CCB	Amlodipin	14	14	0	
	Diuretik Osmotik	Manitol	2	2	0	
Antihipertensi Kombinasi	ARB + ACEI	Candesartan	+	1	0	1
		Captopril				
	ARB + CCB	Candesartan	+	12	12	0
		Amlodipin				
		Valsartan	+	1	1	0
		Amlodipin				
	ARB + Diuretik	Candesartan	+	1	1	0
		Manitol				
		Candesartan	+	1	1	0
		Spinorolakton				
	CCB + ACEI	Amlodipin	+	1	1	0
		Ramipril				
	CCB + BB	Amlodipin	+	1	1	0
		Bisoprolol				
CCB + Diuretik	+	Amlodipin + Manitol	1	1	0	
	Amlodipin	+	1	1	0	
	Hidroklortiazid					
	Amlodipin	+	1	1	0	
	Furosemid					
ARB + Diuretik + BB	+	Candesartan	+	1	1	0
		Spinorolakton				
CCB + ACEI + BB		Amlodipin	+	1	1	0
		Ramipril				
	Bisoprolol					
CCB + ACEI + BB + Diuretik	+	Amlodipin	+	1	1	0
		Ramipril				
		Bisoprolol				
	Furosemid					

Jumlah		63	62 (98,41%)	1 (1,59%)
Antiplatelet	Aspirin	40.	38	2
	Clopidogrel	15	15	0
	Aspirin + Clopidogrel	14	14	0
Jumlah		69	67 (97,10%)	2 (2,90%)
Antihiperlipidemia	Atorvastatin	13	13	0
	Simvastatin	13	13	0
Jumlah		26	26 (100%)	0

Tabel 2. Ketepatan dosis pada pasien stroke dengan hipertensi rawat inap di RSIJ Pondok Kopi tahun 2016

Kelompok Obat	Nama Obat	Jumlah			
		Tepat	%	Tidak Tepat	%
Antihipertensi	Amlodipin	32	1,1	0	0
	Candesartan	44	1,1	0	0
	Valsartan	2	48,35	0	0
	Captopril	1	2,2		
	Ramiril	1		0	0
	Bisoprolol	3	3,3	0	0
	Manitol	4	35,16	0	0
	Furosemid	2	2,2	0	0
	Hidroklortiazid	1	1,1	0	0
	Spinorolakton	1	1,1	0	0
Jumlah		91	100	0	0
Antiplaquet	Aspirin	39	59,10	0	0
	Clopidogrel	27	40,90	0	0
Jumlah		65	100	0	0
Antihiperlipidemia	Simvastatin	13	50	0	0
	Atorvastatin	13	50	0	0
Jumlah		26	100	0	0
Jumlah Total		182	100	0	0

Gambaran Penyebab dan Kerugian karena Obat Rusak dan Kedaluarsa di Apotek Wilayah Kota Yogyakarta

Ardiningtyas, Bondan¹, Syahreni, Dwi¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, Indonesia

Korespondensi: Bondan Ardiningtyas, email: bondan.ard@gmail.com

[Dwi Syahreni, email: dwisyahreni@gmail.com](mailto:dwisyahreni@gmail.com)

ABSTRAK

Latar belakang: Obat rusak dan kedaluarsa merupakan salah satu masalah yang selalu ditemukan dalam praktek apoteker. Jumlah obat yang rusak dan kedaluarsa digunakan juga untuk menilai efektifitas manajemen obat.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengetahui penyebab dan besarnya kerugian karena obat rusak dan kedaluarsa di Apotek Wilayah Kota Yogyakarta.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian deskriptif non eksperimental. Pengumpulan data menggunakan kuesioner serta wawancara terhadap apoteker pada 31 apotek di wilayah Kota Yogyakarta, pada bulan April hingga November 2016. Teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling*. Kriteria inklusi : apotek non waralaba yang berada di kota Yogyakarta, yang sudah berdiri selama minimal 1 tahun. Sedangkan kriteria inklusi responden adalah apoteker (Apoteker Pengelola Apotek maupun Apoteker Pendamping) yang sudah bekerja di apotek tersebut minimal 1 tahun.

Hasil penelitian: Penyebab obat rusak karena kesalahan pada proses penerimaan (45,16%) dan kesalahan pada proses penyimpanan (54,84%). Sedangkan penyebab obat kedaluarsa karena kesalahan tidak menerapkan FEFO (48,39%), tidak laku (25,81%), kesalahan penyimpanan (22,58%), dan kesalahan pada saat penerimaan (3,22%). Besar kerugian apotek akibat obat rusak bervariasi dengan nominal tertinggi Rp 960.000,00/tahun dan nominal terendah Rp 15.000/ tahun. Sedangkan kerugian akibat obat kedaluarsa terbesar adalah Rp 6.482.000,00 dan terkecil sebesar Rp 30.000,00.

Kesimpulan: Peran Apoteker sangat diperlukan dalam pengelolaan obat di apotek untuk mencegah terjadinya kerusakan obat dan meminimalisir kerugian akibat adanya obat rusak dan obat kedaluarsa.

Kata Kunci: obat rusak, obat kedaluarsa, penyebab, kerugian, apotek

PENDAHULUAN

Salah satu tugas dan fungsi apotek adalah sarana pembuatan dan pengendalian mutu sediaan farmasi, pengamanan, pengadaan, penyimpanan dan pendistribusian atau penyaluran obat, pengelolaan obat, pelayanan obat atas resep dokter, pelayanan informasi obat, serta pengembangan obat, bahan obat dan obat tradisional¹ dan menjamin mutu obat sepanjang jalur distribusi/penyalurannya². Tujuan pengelolaan obat yakni hingga tercapai pengelolaan obat yang efektif dan efisien agar obat selalu tersedia setiap saat dibutuhkan dalam jumlah cukup dan mutu terjamin untuk mendukung pelayanan yang bermutu³.

Obat rusak dan kedaluarsa menjadi salah satu masalah tersendiri, yang dapat mencerminkan ketidaktepatan dan kurang baiknya manajemen pengelolaan obat⁴. Cara mencegah obat kedaluarsa adalah teliti pada saat penerimaan dan menerapkan kaidah *First Expired First Out* (FEFO) pada tahap penyimpanan^{2,5}. Penyimpanan merupakan tahap yang sangat penting dalam memelihara mutu obat, menghindari penggunaan yang tidak bertanggung jawab, menjaga kelangsungan persediaan, memudahkan pencarian dan pengawasan, mengoptimalkan persediaan, memberikan informasi kebutuhan obat yang akan datang, serta mengurangi risiko kerusakan dan kehilangan⁶.

Data terkait obat rusak dan kedaluarsa serta cara penanganannya di apotek belum tersedia cukup banyak seperti halnya data yang terdapat di rumah sakit. Oleh karena itu, penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui gambaran penyebab dan kerugian karena obat rusak dan kedaluarsa di Apotek Wilayah Kota Yogyakarta, agar dapat menjadi acuan bagi apoteker dalam pengelolaan apotek yang lebih efisien.

INSTRUMEN DAN METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif non eksperimental, yang dilakukan pada bulan April sampai dengan November 2016. Instrumen yang digunakan adalah kuesioner dan wawancara terhadap 31 apoteker pada semua apotek non waralaba di wilayah Kota Yogyakarta. Pengambilan sampel apotek dipilih secara *purposive sampling* dengan kriteria inklusi telah berdiri minimal satu tahun dan memiliki obat rusak dan kedaluarsa. Apotek merupakan bagian dari sebuah klinik dieksklusikan dari penelitian ini. Sedangkan responden apoteker adalah Apoteker Pengelola Apotek atau Apoteker Pendamping yang sudah bekerja di apotek tersebut minimal 1 tahun, dapat berkomunikasi dengan baik, bersedia mengisi kuesioner dan berada di tempat pada saat penelitian.

Data yang diperoleh meliputi data demografi responden, penyebab obat rusak, jumlah obat rusak, kerugian karena obat rusak, penyebab obat kedaluarsa, jumlah obat kedaluarsa dan kerugian karena obat kedaluarsa. Data dianalisis secara deskriptif dalam bentuk persentase.

HASIL

Data penelitian diperoleh dari 31 orang responden apoteker yang sebagian besar adalah wanita (87,1%), dengan umur lebih dari 30 tahun (64,52%). Sebagian besar adalah Apoteker Pendamping (64,52%) dengan masa kerja selama lebih dari 4 tahun (54,84%). Profil data responden dapat dilihat pada Tabel 1.

Faktor Penyebab dan Jumlah Obat Rusak

Penyebab obat rusak pada penelitian ini dibatasi pada tahap penerimaan dan penyimpanan, sesuai Permenkes Nomor 35 tahun 2014⁵, karena data padaproses pengendalian; dan pencatatan dan pelaporan tidak diperoleh.

Berdasarkan Tabel 2 diperoleh data bahwa penyebab obat rusak di apotek karena kesalahan pada proses penyimpanan (54,84%) dan karena kesalahan pada proses penerimaan (45,16%). Berdasarkan hasil wawancara, kesalahan pada proses penyimpanan yang menyebabkan kerusakan obat adalah karena ketidaksesuaian suhu, kelembaban atau intensitas cahaya pada tempat penyimpanan obat yang ada. Selain hal tersebut, beberapa apotek juga mengaku

belum mengetahui secara pasti penyebab dari obat rusak yang ada di apoteknya, kondisi penyimpanan sudah sesuai, namun terkadang obat rusak masih ditemukan.

Jumlah obat rusak dibandingkan jumlah obat keseluruhan pada sebagian besar apotek (93,55%) adalah sebesar $\leq 0,2\%$. Sedangkan apotek yang jumlah obat rusaknya 0,3%-1% dan 1,1%-2% hanya sebagian kecil saja (6,45%).

Jika dibandingkan nilai obat rusak dengan total nilai persediaan; sebanyak 83,87% apotek memiliki obat rusak sebanyak $\leq 0,2\%$; 12,90% apotek memiliki obat rusak sebesar 0,3% - 1% dan sebanyak 3,22% apotek memiliki obat rusak sebesar 1,1% - 2%.

Kerugian Finansial Apotek Akibat Obat Rusak

Data kerugian finansial apotek akibat obat rusak disajikan pada Tabel 3. Dari 31 apotek terdapat 4 apotek yang tidak berkenan memberikan data besar kerugian apotek karena obat rusak, 6 apotek mengatakan belum pernah mengalami kerugian akibat obat rusak, dan 21 apotek mengalami kerugian akibat obat rusak. Data dari 21 apotek yang mengalami kerugian akibat obat rusak dalam setahun, diperoleh informasi bahwa nominal kerugian terkecil adalah Rp 15.000 dan nominal kerugian terbesar sebanyak Rp 960.000.

Berdasarkan hasil wawancara, ada 6 apotek yang menemukan obat rusak saat proses penerimaan sehingga obat rusak dapat dikembalikan ke PBF sehingga apotek tidak mengalami kerugian. Di beberapa apotek lainnya obat rusak yang ditemukan saat penerimaan, namun tidak dapat langsung dikembalikan karena alasan prosedur yang sulit dan jika obat tersebut tetap diterima oleh salesman obat tersebut hanya dinilai setengah harga. Apoteker harus teliti untuk menemukan obat rusak pada proses penerimaan agar dapat segera diretur kepada supplier sehingga tidak menimbulkan kerugian apotek.

Selain pada proses penerimaan, obat rusak juga ditemukan saat proses penyimpanan. Kerugian ini terjadi karena karena obat yang sudah dibeli tidak dapat dijual (modal tidak dapat kembali), timbulnya biaya penyimpanan dan biaya pemusnahan.

Faktor Penyebab dan Jumlah Obat Kedaluarsa

Penyebab obat kedaluarsa yang dilihat pada penelitian ini adalah pada tahap penerimaan, penyimpanan dan distribusi (tidak menerapkan FEFO). Data faktor penyebab dan jumlah obat kedaluarsa disajikan pada Tabel 4.

Berdasarkan Tabel 4 dapat diketahui bahwa obat kedaluarsa disebabkan karena kesalahan pada proses penerimaan (3,22%). Petugas kurang teliti saat menerima barang sehingga obat-obat yang memiliki waktu kedaluarsa singkat tidak terdata dengan baik. Kesalahan pada proses penyimpanan dialami oleh 7 apotek (22,58%). Kesalahan pada proses penyimpanan disebabkan karena apotek tidak melakukan pengecekan kesesuaian antara data digital dan data faktual secara rutin. Kasus ini terutama terjadi pada apotek yang memiliki stok obat yang besar. Kesalahan pada proses distribusi yang terjadi di 15 apotek (48,39%) disebabkan karena petugas teliti pada saat mengambil obat, tidak menerapkan prinsip *First Expired First Out* (FEFO). Hal tersebut juga terjadi karena banyak orang yang terlibat dalam pengambilan obat dan belum terbiasa dengan menerapkan FEFO. Alasan terjadinya obat kedaluarsa yang lain adalah karena obat tidak laku. Kasus obat kedaluarsa karena obat tidak laku terjadi pada 8 apotek (28,81%). Obat tidak laku terjadi karena perubahan permintaan pasar, yang dipengaruhi oleh iklan di televisi maupun media lain, sehingga mempengaruhi fluktuasi permintaan masyarakat. Sebab lain adalah karena perubahan pola persepsian dokter baik dari dokter yang membuka praktik di apotek maupun dokter yang praktik di sekitar apotek.

Jumlah obat kedaluarsa dibandingkan jumlah total obat di apotek, paling banyak terjadi pada 15 apotek (48,39%) adalah sebesar $\leq 2\%$, dan jumlah obat kedaluarsa paling sedikit 2,1%-3% terdapat di 3 apotek (9,68%). Persentase obat kedaluarsa dibandingkan total nilai persediaan, paling banyak sebesar 0,3% - 1% terjadi pada 12 apotek (38,71%), sedangkan paling sedikit 2,1% - 3% terjadi pada 1 apotek (3,22%).

Untuk mengurangi jumlah obat kedaluarsa, apotek dapat lebih disiplin dalam menerapkan kaidah FIFO dan FEFO. Selain itu bagi apotek yang memiliki stok besar, harus sering melakukan pengecekan barang secara berkala. Apabila pengecekan sering dilakukan, harapannya obat dapat diketahui beberapa bulan sebelum kedaluarsa sehingga dapat dilakukan tindakan agar dapat terjual sebelum kedaluarsa. Apoteker harus memperhatikan terkait tempat penyimpanan obat terutama bagi obat- obat yang memerlukan penyimpanan khusus.

Kerugian Finansial Apotek Akibat Obat Kedaluarsa

Tabel 5 menyajikan data kerugian finansial akibat obat kedaluarsa. Dari 31 sampel terdapat 4 apotek yang tidak berkenan memberikan data, 2 apotek tidak mengalami kerugian dan 25 apotek lainnya mengalami kerugian yang besarnya bervariasi. Kerugian finansial terkecil sebesar Rp 30.000 dialami oleh 4 apotek (14,81%) dan kerugian terbesar sebanyak Rp 6.482.000 dialami oleh 1 apotek (3,7%).

Obat kedaluarsa di apotek menimbulkan kerugian secara materil karena obat tersebut tidak dapat dijual dan tidak dapat dikembalikan ke supplier. Dari hasil wawancara, apotek yang mengalami kerugian cukup besar karena obat yang kedaluarsa merupakan obat keras yang biasanya diresepkan oleh dokter spesialis, yang disebabkan karena perubahan pola persepsan, selain kerugian karena modal tidak kembali dan biaya pemusnahan. Untuk mengurangi kerugian karena perubahan pola persepsan, jika memungkinkan apotek bisa menjalin kerja sama dengan apotek lain.

PEMBAHASAN

Persentase obat rusak dan kedaluarsa idealnya adalah nol persen^{7,8}. Walaupun beberapa penelitian obat rusak dan kedaluarsa yang telah dilakukan di rumah sakit menyebutkan bahwa di Instalasi Perbekalan Farmasi Dinas Kesehatan Kota Semarang persentase obat rusak adalah 3,94%, dengan nilai obat rusak sebesar Rp 432.537 dan persentase obat kedaluarsa adalah 1,57% dengan nilai obat Rp 10.094.590⁹. Hasil pengamatan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Temanggung pada tahun 2008 menunjukkan masih adanya kerugian rumah sakit sebesar Rp 8.492.686,- (1,79%)⁸. Tahun 2012, di instalasi farmasi Rumah Sakit Umum Daerah Karel Sadsuitubun diketahui persentase nilai obat kedaluarsa adalah 2,21%¹⁰.

Berdasarkan data penelitian ini, jumlah obat rusak dibandingkan dengan jumlah keseluruhan obat pada sebagian apotek (93,55%) adalah sebesar $\leq 0,2\%$. Dan nilai obat rusak dibandingkan dengan total nilai persediaan pada sebagian besar apotek (83,87%) adalah sebesar $\leq 0,2\%$. Pudjaningsih (1996) menyebutkan bahwa persentase maksimal obat rusak dan kedaluarsa adalah 0,20%, maka pengelolaan obat pada indikator tersebut efisien. Walaupun perbaikan pada sistem administrasi dan dokumentasi pada apotek masih diperlukan terutama pada apotek yang belum terbiasa melakukan dokumentasi obat rusak dan kedaluarsa. Hal ini menunjukkan peran apoteker di apotek sangat besar untuk mencegah

adanya obat rusak dan kedaluarsa. Apoteker di dalam praktek profesinya di apotek harus mematuhi Standar Pelayanan Kefarmasian dan Standar Prosedur Operasional. Apabila diterapkan dengan baik dan konsisten akan memberikan dampak positif dan meningkatkan efisiensi pengelolaan obat di apotek.

KESIMPULAN

Apoteker memegang peranan sangat penting dalam pengelolaan obat di apotek untuk mencegah terjadinya kerusakan obat dan meminimalisir kerugian akibat adanya obat rusak dan obat kedaluarsa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), 2009, *Peraturan Pemerintah Nomor 51 Tahun 2009 tentang Pekerjaan Kefarmasian*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
2. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI), 2012, *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.34.11.12.7542 Tentang Pedoman Teknis Cara Distribusi Obat Yang Baik*, Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, Jakarta.
3. Anief, 2003, *Ilmu Meracik Obat, Teori dan Praktek*, 34-36, Gadjah Mada University Press, Kota Yogyakarta.
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Depkes RI), 2006, *Pedoman Supervisi dan Evaluasi Obat Publik dan Perbekalan Kesehatan*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), 2014, *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 35 Tahun 2014 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
6. Aditama, C.Y., 2003, *Manajemen Administrasi Rumah Sakit*, 77-78, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
7. Widiasih, E. S., 2015, *Analisis Dasar Hukum, Kebijakan dan Peraturan Penghapusan Obat Rusak dan Kedaluarsa sebagai Barang Milik Daerah di Dinas Kesehatan Yogyakarta*, *Tesis*, Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
8. Fakhriadi, A., Marchaban, & Pudjaningsih, D., 2011, *Analisis Pengelolaan Obat di Instalasi Farmasi Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Temanggung tahun 2006, 2007, dan 2008*, *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, Vol. 1, Nomor 2, Juni 2011, 99.
9. Djatmiko, M., Anggraeni, A., T., & Nuria, M., C., *Evaluasi Sistem Pengelolaan Obat Instalasi Perbekalan Farmasi Dinas Kesehatan Kota Semarang tahun 2007*, *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, Vol.6, Nomor 1, Juni 2009, 5.
10. Wati, W., Fudholi, A., & Pamudji, G., *Evaluasi Pengelolaan Obat dan Strategi Perbaikan dengan Metode Hanlon di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Daerah Karel Sadsuitubun Kabupaten Maluku Tenggara tahun 2012*, *di Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III 2013*, Indonesia, 250.

Tabel 1. Profil Responden

Parameter	Jumlah Apotek (n=31)	Persentase
Jenis kelamin		
a. Perempuan	27	87,1%
b. Laki- laki	4	12,9%
Umur		
a. < 20 tahun	0	0
b. 20-25 tahun	2	6,45%
c. 26-30 tahun	9	29,03%
d. 31- 35 tahun	8	25,81%
e. > 35 tahun	12	38,71%
Posisi di apotek		
a. Apoteker Pengelola Apotek	11	35,48%
b. Apoteker Pendamping	20	64,52%
Lama bekerja di apotek		
a. 1-2 tahun	8	25,81%
b. 2-3 tahun	2	6,45%
c. 3-4 tahun	4	12,9%
d. > 4 tahun	17	54,84%

Tabel 2. Penyebab Obat Rusak, Jumlah dan Nilai Obat Rusak

Parameter	Jumlah Apotek(n=31)	Persentase
Penyebab obat rusak		
a. Penerimaan	14	45,16%
b. Penyimpanan	17	54,84%
Persentase jumlah obat rusak dari jumlah total obat		
a. ≤ 0,2%	29	93,55%
b. 0,3% - 1%	1	3,22%
c. 1,1% - 2%	1	3,23%
d. 2,1% - 3%	0	0%
e. ≥ 3%	0	0%
Persentase nilai obat rusak dari total nilai persediaan		

a. $\leq 0,2\%$	26	83,87%
b. 0,3% - 1%	4	12,90%
c. 1,1% - 2%	1	3,22%
d. 2,1% - 3%	0	0%
e. $\geq 3\%$	0	0%

Tabel 3. Kerugian Finansial Apotek Akibat Obat Rusak

Parameter	Jumlah Apotek (n=27)	Persentase
Persentase kerugian terhadap laba		
a. 0	6	22,22%
b. $\leq 0,01$	1	3,70%
c. 0,01% - 0,1%	5	18,52%
d. 0,11% - 0,2%	11	40,74%
e. 0,21% - 0,3%	1	3,70%
f. 0,31% - 0,4%	0	0%
g. 0,41% - 0,5%	0	0%
h. 0,51% - 0,6%	0	0%
i. 0,61% - 0,7%	0	0%
j. 0,71% - 0,8%	0	0%
k. 0,81% - 0,9%	1	3,70%
l. 0,91% - 1%	1	3,70%
m. 1,1% - 1,2%	0	0%
n. 1,21% - 1,3%	0	0%
o. 1,31% - 1,4%	0	0%
p. 1,41% - 1,5%	1	3,70%
Kerugian dalam rupiah		
a. Rp0	6	22,22%
b. \leq Rp50.000	4	14,81%
c. Rp51.000 - Rp150.000	8	29,63%
d. Rp151.000 - Rp250.000	5	18,52%
e. Rp251.000 - Rp350.000	1	3,70%

f. Rp351.000 - Rp450.000	0	0%
g. Rp451.000 -Rp550.000	0	0%
h. Rp551.000 - Rp650.000	0	0%
i. Rp651.000 - Rp750.000	1	3,70%
j. Rp751.000 - Rp850.000	0	0%
k. Rp851.000 - Rp950.000	0	0%
l. Rp951.000 - p1.050.000	2	7,41%

Tabel 4. Tabel Faktor Penyebab, Jumlah dan Nilai Obat Kedaluarsa

Parameter	Jumlah Apotek(n=31)	Persentase
Penyebab obat kedaluarsa		
a. Penerimaan	1	3,22%
b. Penyimpanan	7	22,58%
c. Distribusi (tidak menerapkan FEFO)	15	48,39%
d. Tidak laku	8	25,81%
Persentase jumlah obat kedaluarsa dari jumlah total obat		
a. $\leq 0,2\%$	15	48,39%
b. 0,3% - 1%	9	29,03%
c. 1,1% - 2%	4	12,9%
d. 2,1% - 3%	3	9,68%
e. $\geq 3\%$	0	0%
Persentase nilai obat kedaluarsa dari total nilai persediaan		
a. $\leq 0,2\%$	12	38,71%
b. 0,3% - 1%	14	45,16%
c. 1,1% - 2%	4	12,9%
d. 2,1% - 3%	1	3,22%
e. $\geq 3\%$	0	0%

Tabel 5. Kerugian Finansial Apotek Akibat Obat Kedaluarsa

Parameter	Jumlah Apotek (n=27)	Persentase
------------------	-----------------------------	-------------------

Persentase kerugian terhadap laba

a. 0%	2	7,41%
b. ≤ 0,1%	2	7,41%
c. 0,1% - 0,5%	7	25,93%
d. 0,6% - 1%	6	22,22%
e. 1,1% - 1,5%	2	7,41%
f. 1,6% - 2%	5	18,52%
g. 2,1% - 2,5%	0	0%
h. 2,6% - 3%	2	7,41%
i. 3,1% - 3,5%	0	0%
j. 3,6% - 4%	1	3,7%

Kerugian dalam rupiah

a. Rp0	2	7,41%
b. ≤ Rp100.000	4	14,81%
c. Rp101.000 - Rp500.000	7	25,93%
d. Rp600.000 - Rp1.000.000	5	18,52%
e. Rp1.100.000 - Rp1.500.000	1	3,7%
f. Rp1.600.000 - Rp2.000.000	4	14,81%
g. Rp2.100.000 - Rp2.500.000	1	3,7%
h. Rp2.600.000 - Rp3.000.000	1	3,7%
i. Rp3.100.000 - Rp3.500.000	0	0%
j. Rp3.600.000 - Rp4.000.000	0	0%
k. Rp4.100.000 - Rp4.500.000	0	0%
l. Rp4.600.000 - Rp5.000.000	0	0%
m. Rp5.100.000 - Rp5.500.000	0	0%
n. Rp5.600.000 - Rp6.000.000	1	3,7%
o. Rp6.000.000 - Rp6.500.000	1	3,7%

Pengetahuan dan Persepsi Tenaga Kesehatan tentang Inkompatibilitas Intravena: Studi Kasus di Satu Unit Perawatan Intensif

Suci Hanifah^{1*}

*Email korespondensi: suci.hanifah@uii.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Pengetahuan dan persepsi tenaga kesehatan terhadap kejadian inkompatibilitas belum dilaporkan di Indonesia.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sejauh mana pengetahuan dan persepsi tenaga mengenai inkompatibilitas obat-obat intravena.

Metode: Penelitian ini dilakukan mengikuti rancangan *case study* menggunakan kuesioner dan wawancara semi terstruktur. Pengumpulan data dilakukan di satu unit perawatan intensif di salah satu rumah sakit pendidikan. Subyek penelitian ini adalah tenaga kesehatan yang melakukan penyiapan dan pemberian obat di unit perawatan intensif dalam hal ini perawat dan dokter residen. Kuesioner dan wawancara ini menggali pengetahuan dan persepsi tenaga kesehatan mengenai inkompatibilitas, baik urgensi masalah, ruang lingkup, siapa yang bertanggung jawab, dan bagaimana cara pengatasannya.

Hasil Penelitian: Hasil pengukuran kuesioner menunjukkan bahwa seluruh responden (100%) menganggap inkompatibilitas merupakan persoalan yang sama dengan plebitis atau interaksi obat. Sebanyak 68% perawat menganggap inkompatibilitas bukan tanggung jawab mereka, sedangkan 45% diantaranya menganggap apoteker lah yang bertanggung jawab. Sementara itu, 100% dokter residen menganggap persoalan inkompatibilitas menjadi tanggung jawab perawat. Sebanyak 45% perawat mengatasi inkompatibilitas dengan aspirasi, sementara 36% mengatasinya dengan mengganti selang infus, dan sisanya melaporkan kepada atasan.

Kesimpulan: Ketiadaan protokol dan apoteker menyebabkan keterbatasan informasi mengenai inkompatibilitas beserta cara pencegahan dan pengatasannya. Hasil wawancara semi terstruktur menunjukkan perawat menganggap inkompatibilitas merupakan persoalan penting yang sering dihadapi. Tenaga kesehatan menyarankan pentingnya ketersediaan protokol dan keberadaan apoteker di unit perawatan intensif untuk mencegah inkompatibilitas.

Kata Kunci: Pengetahuan, Persepsi, Inkompatibilitas, Intravena

PENDAHULUAN

Pada pasien ICU, pengelolaan berbagai obat IV menjadi hal yang penting dilakukan mengingat lebih dari 90% obat yang digunakan menggunakan jalur infus¹. Salah satu risiko penggunaan IV yang diberikan bersama-sama adalah terjadinya inkompatibilitas. Bahaya dan risiko terjadinya inkompatibilitas telah banyak dilaporkan. Inkompatibilitas obat bertanggung jawab menyebabkan kesalahan (*error*), persoalan teknis atau efek kematian yang fatal^{2,3,4}. Ketika inkompatibilitas secara fisik terjadi, maka presipitasi akan terbentuk di jalur intravena (selang infus). Presipitasi dapat berdampak pada beberapa hal sebagai berikut yaitu berkurangnya kadar obat, inflamasi pada tempat injeksi, dan kontaminasi

partikel yang dapat masuk ke dalam tubuh dan menyebabkan masalah di pembuluh darah maupun di organ dalam tubuh⁵.

Studi observasional sebelumnya menyebutkan bahwa pasien di unit perawatan intensif pada umumnya menggunakan minimal 4 obat dalam satu jalur infus dengan risiko kejadian inkompatibilitas lebih dari 50%¹. Berdasarkan observasi di rumah sakit belum ditemukan protokol yang terkait kejadian inkompatibilitas. Hal ini sejalan dengan publikasi dari Bertsche yang menyebutkan bahwa tingkat pengetahuan tenaga kesehatan mengenai inkompatibilitas ini masih sangat rendah. Pemahaman akan campuran obat-obat IV dan obat IV yang mengalir bersama dalam satu jalur intravena akan membantu dalam pengembangan suatu protokol yang dapat mencegah terjadinya inkompatibilitas. Persepsi akan berpengaruh pada pengambilan keputusan individu dan bagaimana individu akan bersikap atas sebuah persoalan. Oleh karena itu perlu dievaluasi pengetahuan dan persepsi tenaga kesehatan mengenai inkompatibilitas obat IV. Sejauh ini belum pernah ditemukan penelitian atau publikasi yang menilai persepsi tenaga kesehatan pada kejadian inkompatibilitas obat. Berdasarkan latar belakang di atas, diperlukan penelitian yang dapat mengkaji sejauh mana pengetahuan dan persepsi tenaga kesehatan terhadap kejadian inkompatibilitas obat intravena di rumah sakit.

BAHAN DAN METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian survey dengan pendekatan non eksperimental menggunakan desain *case study* di salah satu unit perawatan intensif di satu rumah sakit pendidikan.

Tempat Penelitian

Tempat penelitian dilakukan di salah satu unit perawatan intensif di salah satu rumah sakit pendidikan di Yogyakarta.

Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah seluruh tenaga kesehatan yang menyiapkan dan memberikan obat di unit perawatan intensif di salah satu rumah sakit pendidikan di Yogyakarta. Adapun subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah perawat atau dokter residen yang sudah bekerja di unit perawatan intensif sedikitnya selama satu bulan terakhir sebelum pengambilan data dan bersedia menjadi responden dalam penelitian ini. Jumlah sampel penelitian untuk kuesioner pengetahuan diberikan kepada seluruh perawat di unit perawatan intensif anak. Sementara itu, untuk wawancara dilakukan kepada lima perawat. Jumlah sampel ini dianggap cukup karena, jawaban dari kelima perawat yang cenderung sama.

Pengumpulan Data

Persetujuan etik diperoleh dari Komite Etik FK UGM dan perizinan dari Direktur Rumah Sakit, serta mendapatkan izin dari kepala bagian unit perawatan intensif. Penelitian tahap pertama dilakukan dengan cara memberikan kuesioner pengetahuan kepada responden. Wawancara dilakukan di unit perawatan intensif kepada kepala perawat dan beberapa perawat kunci. Di antara pengumpulan data pada tahap pertama dan tahap kedua, terdapat edukasi tentang inkompatibilitas intravena oleh apoteker.

Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian dibuat oleh peneliti untuk menjawab persoalan yang terkait inkompatibilitas. Penelitian menggunakan dua instrumen. Instrumen yang pertama yaitu kuesioner sedangkan instrumen kedua adalah panduan wawancara semi-terstruktur. Materi pertanyaan wawancara semi terstruktur meliputi signifikansi inkompatibilitas, bagaimana inkompatibilitas bisa dicegah, dan siapa yang seharusnya berperan dalam pengatasan inkompatibilitas ini. Seluruh proses wawancara mendalam didokumentasikan dan direkam. Hasil wawancara semi terstruktur ditranskrip dan disajikan secara kualitatif.

Tabel 1. Instrumen Pengetahuan Inkompatibilitas

Tabel 2. Panduan Wawancara Semi-Terstruktur

Analisis Hasil

Jawaban dari kuesioner dianalisis secara kuantitatif. Data hasil wawancara dianalisis secara kualitatif dengan metode *enumerative* dengan mengelompokkan isi berdasarkan spesifikasi unit analisis, kemudian menggali makna dan menandai pendapat yang dominan; mendeskripsikan pola pendapat yang terdeteksi; dan menandai pendapat yang saling mempengaruhi⁶. Hasil penelitian akan disajikan dalam bentuk narasi deskriptif. Hasil pembahasan ini kemudian dirangkum dan diinterpretasikan ke dalam informasi yang menyimpulkan pengetahuan dan persepsi tenaga kesehatan atas persoalan inkompatibilitas di salah satu unit perawatan intensif.

HASIL

Penelitian ini dilakukan dalam dua tahap. Tahap pertama adalah melakukan survei kepada seluruh perawat dan dokter mengenai inkompatibilitas. Tahap kedua yaitu dilakukan wawancara mendalam kepada beberapa perawat kunci untuk mengetahui persoalan inkompatibilitas di unit perawatan intensif secara lebih mendalam. Tokoh-tokoh yang diwawancarai meliputi kepala perawat dan beberapa perawat senior atau yang menjadi coordinator dalam pemberian obat.

Hasil pengukuran kuesioner menunjukkan bahwa seluruh responden (100%) menganggap inkompatibilitas merupakan persoalan yang sama dengan plebitis atau interaksi obat. Sebanyak 45% perawat mengatasi inkompatibilitas dengan aspirasi, sementara 36% mengatasinya dengan mengganti selang infus, dan sisanya melaporkan kepada atasan. Sebanyak 68% perawat menganggap inkompatibilitas bukan tanggung jawab mereka, sedangkan 45% diantaranya menganggap apoteker lah yang bertanggung jawab. Sementara itu, 100% dokter residen menganggap persoalan inkompatibilitas menjadi tanggun jawab perawat. Referensi yang digunakan oleh seluruh tenaga kesehatan (100%) adalah brosur obat.

Setelah dilakukan kuesioner tahap pertama, perawat dan dokter banyak yang menyadari ketidakpahaman mereka pada persoalan inkompatibilitas. Oleh karena itu, pihak rumah sakit menghendaki ada laporan dari hasil penelitian tahap pertama dan penjelasan mengenai inkompatibilitas.

Tabel 3. Hasil survey persepsi inkompatibilitas pada tenaga kesehatan yang menyiapkan obat intravena di salah satu unit perawatan intensif

Tabel 4. Hasil Wawancara Semi-Terstruktur tentang Inkompatibilitas Intravena

PEMBAHASAN

Hasil kuesioner menggambarkan bahwa sebagian besar tenaga kesehatan masih memiliki pemahaman yang kurang tepat mengenai inkompatibilitas. Mereka memiliki pemahaman bahwa inkompatibilitas sama dengan flebitis ataupun interaksi obat. Hasil ini sejalan dengan penelitian dari Berstche yang menggambarkan bahwa pengetahuan perawat maupun dokter di Amerika sangat rendah terkait inkompatibilitas⁷. Inkompatibilitas lebih mungkin menjadi masalah karena kurangnya pengetahuan praktisi. Camire et al. menunjukkan korelasi antara tingkat pengetahuan dan kesalahan pengobatan⁸. Pemahaman yang salah berakibat pada ketidaktepatan persepsi atas risiko inkompatibilitas. Meskipun mereka sering menghadapi masalah terkait inkompatibilitas, namun pemahamannya masih rancu dengan permasalahan flebitis yang sangat lazim ditemukan pada pasien di unit perawatan intensif. Flebitis bisa menjadi salah satu risiko inkompatibilitas, namun tidak selalu menjadi akibat dari inkompatibilitas⁹. Rendahnya pengetahuan praktisi terkait masalah kompatibilitas dapat ditingkatkan dengan edukasi¹⁰.

Rendahnya pemahaman dan kesadaran mengenai inkompatibilitas semakin diperkuat dengan ketiadaan protokol terkait inkompatibilitas. Temuan ini konsisten dengan hasil penelitian di dua rumah sakit di Indonesia yang menunjukkan bahwa pemberian intravena masih menjadi persoalan di unit perawatan intensif. Selama ini, perawat dan dokter mendasarkan pencampuran dan pemberian obat di selang infus berdasarkan pengalaman dan beberapa menggunakan informasi dari pabrik yang tertera di brosur obat. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Bertsche yang menemukan bahwa ketersediaan standar operasional prosedur/protokol mengurangi inkompatibilitas dari 5.8% menjadi 2.4%⁷.

Dari kuesioner juga diketahui mengapa inkompatibilitas kurang diperhatikan di PICU RS Sardjito. Beberapa perawat (68.2%) dan semua dokter (100%) berpikir bahwa inkompatibilitas berada di luar tanggung jawab mereka. Meskipun demikian masih ada perawat dan dokter yang berpendapat bahwa apoteker juga tidak bertanggung jawab perihal inkompatibilitas ini. Tidak tersedianya seorang apoteker yang bertanggung jawab di unit perawatan intensif dapat berkontribusi pada rendahnya tingkat kesadaran masalah kompatibilitas. Temuan ini tampaknya berbeda dengan yang terjadi di rumah sakit di negara-negara maju. Delestras et al., menemukan bahwa perawat selalu meminta saran dan masukan apoteker untuk menentukan dan membantu dalam dua-pertiga kasus kompatibilitas di rumah sakit¹¹. Selain itu, Prelaski et al menyatakan bahwa apoteker berkontribusi mengurangi kesalahan pengobatan karena inkompatibilitas¹². Hal ini didukung oleh penelitian Leape yang menemukan bahwa partisipasi apoteker di ICU dapat mengurangi kesalahan sebesar 66%¹³. Hasil penelitian ini relevan dengan temuan sebelumnya bahwa keterlibatan apoteker dapat mengurangi kejadian inkompatibilitas¹⁴. Prelaski menyatakan bahwa apoteker seharusnya terlibat di bangsal, menentukan rute intravena untuk mencegah inkompatibilitas¹².

Hasil wawancara terhadap beberapa perawat dan dokter sangat berbeda dengan hasil kuesioner pada tahap pertama yang menggambarkan ketidaktepatan dalam mendefinisikan batasan inkompatibilitas. Pemahaman pentingnya inkompatibilitas karena risikonya tidak sedikit, sudah terlihat diantara perawat. Hasil wawancara menunjukkan kesadaran perawat

akan pentingnya pencegahan inkompatibilitas. Lebih lanjut, diperoleh hasil bahwa semua menyadari pentingnya apoteker dalam pencegahan inkompatibilitas. Kepala perawat dan salah satu dokter juga justru menyarankan apoteker untuk ikut visite setiap pagi dan memberikan masukan terkait pengobatan. Alasan apoteker belum melakukan visite adalah ketidakcukupan waktu dan overload pekerjaan.

Hasil penelitian memberikan gambaran bahwa pada mulanya perawat dan dokter residen yang bertanggung jawab dalam pemberian obat tidak memiliki pemahaman atas inkompatibilitas secara baik. Namun setelah diberikan edukasi dari apoteker, pemahaman atas inkompatibilitas menjadi semakin baik. Tidak hanya pemahamannya saja yang menjadi baik, namun juga diikuti dengan kesadaran yang baik untuk mencegah inkompatibilitas. Selain itu, hasil penelitian ini juga menunjukkan peningkatan kesadaran dari perawat dan dokter akan pentingnya peran apoteker di unit perawatan intensif, yang ditunjukkan dari permintaan dokter dan perawat kepada apoteker untuk melakukan visite ataupun rekonstitusi obat intravena secara intravena.

KESIMPULAN

Hasil survei menggunakan kuesioner menunjukkan rendahnya pengetahuan tenaga kesehatan atas persoalan inkompatibilitas. Hasil wawancara semi terstruktur yang dilakukan pasca-edukasi menunjukkan peningkatan pengetahuan dan persepsi atas pentingnya inkompatibilitas. Perawat menyarankan perlunya protokol dan apoteker yang dapat memberikan membantu memberikan edukasi penyiapan dan pemberian obat yang aman dan kompatibel di unit perawatan intensif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dibiayai dari hibah Pasca Doktor Kemenristek DIKTI dan Program Studi Profesi Apoteker. Penelitian ini mendapatkan persetujuan etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hanifah, S., Ball, PA., Kennedy, R.A., 2018., Medication Incompatibility in Intravenous Lines in Paediatric Intensive Care Units (PICU) in Indonesian Hospital
2. Bradley, J. S., Wassel, R. T., Lee, L., & Nambiar, S. Intravenous Ceftriaxone and Calcium in the Neonate: Assessing the Risk for Cardiopulmonary Adverse Events. *Pediatrics*, 2009;123(4), e609-e613.
3. Taxis, K., & Barber, N. (2004). Incidence and Severity of Intravenous Drug Errors in a German Hospital. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(11), 815-817.
4. Tissot, E., Cornette, C., Demoly, P., Jacquet, M., Barale, F., & Capellier, G. (1999). Medication Errors at the Administration Stage in an Intensive Care Unit. *Intensive Care Medicine*, 25(4), 353-359.
5. Doessegger, L., Mahler, H. C., Szczesny, P., Rockstroh, H., Kallmeyer, G., Langenkamp, A., Herrmann, J. & Famulare, J. The Potential Clinical Relevance Of Visible Particles In Parenteral Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012;101, 2635-2644.

6. Grbich, C., *Qualitative Research In Health: An Introduction*. London: Sage Publications, 1999;222- 227
7. Bertsche, T., Mayer, Y., Stahl, R., Hoppe-Tichy, T., Encke, J., & Haefeli, W. E. Prevention of Intravenous Drug Incompatibilities in an Intensive Care Unit. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2008; 65(19), 1834-1840.
8. Camiré, E., Moyon, E., & Stelfox, H. T. Medication Errors in Critical Care: Risk Factors, Prevention and Disclosure. *Canadian Medical Association Journal*, 2009;180(9),936-943.
9. Apryliani, K., & Suwaldi, M. (2013). Hubungan Ketepatan Preparasi dan Pemberian Obat Intravena Vesicant dengan kejadian Plebitis: Kajian di Ruang ICU RSUD Panembahan Senopati Bantul. *Thesis*, 2013, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
10. Almasdy, D., & Siregar, C. J. P. Evaluasi Teknik Penggunaan Sediaan Parenteral dan Pencampuran Intravena pada Ruangan Rawat Bedah di suatu Rumah Sakit Pemerintah *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 2007; (1), 36-43.
11. Shah, A. Pharmacist Intervention in Medication use-Process: the Role of Pharmacist in Improving Patient Safety. 2009. Retrieved from Patient Safety <https://www.fip.org/files/fip/Patient%20Safety/PatientSafetyAdvidShah.pdf>
12. Delestras, S., Kabiche, S., Guignard, B., Sigrist, T., Fonzo-Christe, C., & Bonnabry, P. (2014). CP-049 Are Pharmacist's Recommendations on Drug Compatibility Applied by Healthcare Professionals? A Randomised Controlled Trial. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*, 21(Suppl 1), A20-A20.
13. Preslaski, C. R., Lat, I., MacLaren, R., & Poston, J. (2013). Pharmacist Contributions as Members of the Multidisciplinary ICU Team. *CHEST Journal*, 144(5), 1687-1695 Birch, C., Hogan, C., & Mahoney, G. Co-administration of Drugs and Blood Products. *Anaesthesia and intensive care*, 2001; 29(2), 137-140.
14. Leape, L. L. (2009). Errors in Medicine. *Clinica chimica acta*, 404(1), 2-5.
15. Fahimi, F., Ariapanah, P., Faizi, M., Shafaghi, B., Namdar, R. & Ardakani, M. T. Errors In Preparation And Administration Of Intravenous Medications In The Intensive Care Unit of A Teaching Hospital: An Observational Study. *Australian Critical Care: Official Journal Of The Confederation Of Australian Critical Care Nurses*, 2008;21, 110.

Tabel 1. Instrumen Pengetahuan Inkompatibilitas

Pertanyaan	
1	Apa yang anda ketahui tentang inkompatibilitas?
2	Apa risiko inkompatibilitas?
3	Apakah unit anda memiliki protocol inkompatibilitas?
4	Bagaimana mengatasi inkompatibilitas?
5	Siapa yang bertanggung jawab atas kejadian inkompatibilitas obat?
6	Referensi apa yang digunakan untuk menjawab persoalan inkompatibilitas?

Tabel 2. Panduan Wawancara Semi-Terstruktur

Pertanyaan	
1	Apa yang anda pikirkan tentang inkompatibilitas
2	Menurut anda, apakah permasalahan inkompatibilitas ini penting di unit perawatan intensif? Mengapa? Apa bahayanya?
3	Menurut anda, apakah inkompatibilitas perlu dicegah? Upaya apa yang pernah atau penting dilakukan untuk meminimalkan risiko inkompatibilitas? Menurut anda, apakah protokol pencegahan inkompatibilitas perlu dibuat?
4	Menurut anda, bagaimana peran tenaga kesehatan dalam permasalahan inkompatibilitas?

Tabel 3. Hasil survey persepsi inkompatibilitas pada tenaga kesehatan yang menyiapkan obat intravena di salah satu unit perawatan intensif

Pertanyaan	Jawaban (jumlah/n)	
	Perawat (22/%)	Dokter (6)
Apa yang anda ketahui tentang inkompatibilitas	Terkait phlebitis (13/59.1) Terkait interaksi obat (9/40.9)	Terkait interaksi obat (6/100)
Apa risiko inkompatibilitas	Phlebitis (13/59.1) Efek obat berubah (9/40.9)	Efek berubah/toksik (6/100)
Apakah unit anda memiliki protocol inkompatibilitas	Ya (10/45.5), aspirasi Tidak (12/54.5) Tidak tau (0/0)	Ya (0/0) Tidak (6/100) Tidak tau (0)
Bagaimana mengatasi inkompatibilitas	Aspirasi (10/45.5) Mengganti jalur infus (8/36.4) Melaporkan ke kepala (4/18.2)	Aspirasi (0) Mengganti jalur infus (0) Melaporkan (6/100)
Siapa yang bertanggung jawab atas kejadian inkompatibilitas obat	Dokter (5/22.8) Perawat (7/31.8) Apoteker (10/45.4)	Dokter (0) Perawat (6/100) Apoteker (0)
Referensi apa yang digunakan untuk menjawab persoalan inkompatibilitas	Brosur obat (22/100)	Brosur obat (6/100)

Tabel 4. Hasil Wawancara Semi-Terstruktur tentang Inkompatibilitas Intravena

Pemahaman tentang inkompatibilitas	Pencegahan dan pengatasan inkompatibilitas
<i>“inkompatibilitas terjadi reaksi di selang infus”</i>	<i>“mba... (menunjuk ke peneliti) bisa membantu membuat tabel-Tabel Inkompatibilitas obat, tapi ukurannya yang kecil saja, dan khusus untuk obat-obat yang sering dipakai disini saja jadi bisa ditempel di tempat tidur masing-masing pasien”</i>
<i>“inkompatibilitas bisa terjadi ketika mencampurkan obat dengan pelarut atau mencampurkan obat dengan obat”</i>	<i>“kami butuh protokol yang gampang dilihat, jangan buku, karena sulit membacanya”</i>

diberikan bersama-sama dengan dekstrose dan meropenem di CVC “daftar obat berdasarkan pH juga bisa membantu menentukan jalur pemberian obat yang aman”

Risiko inkompatibilitas

Peran apoteker dalam inkompatibilitas

“inkompatibilitas sangat penting, karena pasien di sini banyak sekali yang phlebitis”

“kami senang kalau apoteker mau membantu menunjukkan obat-obat yang inkompat dan yang tidak, seperti saat dulu saya praktek di RS luar negeri”

“memberikan obat diazepam atau fenitoin di selang infus bersama-sama dengan obat sering bermasalah, timbul putih-putih, akhirnya pasien phlebitis”

“apoteker sebaiknya yang mencampur obat-obatan, sehingga lebih terjamin keamanannya”

“akibat inkompatibilitas furosemide, selang macet, alarm berbunyi, dan akibatnya selang CVC harus diganti. Padahal CVC itu mahal, masangnya sulit, dan merepotkan”

“bagaimana kalau kita coba semua rekonstitusi tersentral di ICU, nanti bisa kita evaluasi, kami yakin hasilnya pasti mengurangi biaya dan risiko pemberian obat yang inkompat”

“Jangan-jangan sebenarnya ada pasien yang kondisinya semakin buruk akibat inkompatibilitas sehingga obat yang masuk tidak sesuai dosis yang diharapkan, akibatnya pasien tidak mendapatkan hasil terapi yang optimal”

Pengaruh Pelayanan Kefarmasian Terhadap Kepuasan Pasien Peserta BPJS Kesehatan Rawat Jalan di Instalasi Farmasi RSUD H. Abdul Manap Kota Jambi

Brata, Andy^{1*}

¹Akademi Farmasi Provinsi Jambi

Corresponding author: Andy Brata*, andesta_5@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang: Pelayanan kefarmasian di rumah sakit merupakan bagian pelayanan yang tidak terpisahkan dari sistem pelayanan kesehatan. Orientasinya harus kepada pelayanan pasien, penyediaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai. Dalam konteks ini mutu pelayanan kefarmasian menjadi penting dalam peningkatan pelayanan secara menyeluruh.

Tujuan: Studi ini bertujuan menjelaskan pengaruh pelayanan kefarmasian terhadap kepuasan pasien pengguna BPJS. Ada lima dimensi yang digunakan mengukur kepuasan yaitu komunikasi, waktu tunggu pelayanan obat, kesalahan pemberian obat, kesesuaian penulisan resep dan ketersediaan obat.

Metode: Sampel ditentukan 100 orang pasien, yang dipilih secara *simple random sampling*.

Hasil penelitian: dari uji t dapat diketahui dari lima dimensi pelayanan kefarmasian, terdapat tiga dimensi yang tidak signifikan, yaitu waktu tunggu pelayanan obat, kesalahan pemberian obat dan kesesuaian penulisan resep. Pasien/konsumen lebih mempertimbangkan komunikasi dan jaminan ketersediaan obat sedangkan yang lain tidak. Setelah dilakukan uji F dapat diketahui bahwa pelayanan kefarmasian memiliki pengaruh signifikan terhadap kepuasan pasien BPJS Kesehatan Rawat Jalan RSUD H. Abdul Manap Kota Jambi dan didalam pengujian secara simultan dapat dijelaskan bahwa dua dimensi variabel pelayanan kefarmasian mempengaruhi sebesar 32,7 % terhadap kepuasan pasien sedangkan sisanya dijelaskan oleh variabel lain. Dalam model terlihat konsumen belum memahami haknya terhadap waktu tunggu pelayanan obat, kesalahan pemberian obat dan kesesuaian penulisan resep.

Kesimpulan: Hasil penelitian menunjukkan secara simultan kelima dimensi pelayanan kefarmasian berpengaruh signifikan terhadap kepuasan pasien; sementara secara parsial dua variabel (komunikasi, ketersediaan obat) memiliki pengaruh signifikan, sedangkan variabel lain (waktu tunggu pelayanan obat, kesalahan pemberian obat, kesesuaian penulisan resep) tidak memiliki pengaruh yang signifikan. Disarankan dalam pelayanan kefarmasian ini peran orang atau pelanggan tetap diutamakan karena komunikasi dilakukan oleh tenaga farmasi disamping adanya jaminan ketersediaan obat.

Kata Kunci: Kepuasan pasien BPJS, mutu pelayanan kefarmasian, kepuasan pasien.

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Kesehatan berkaitan dengan kondisi individu, keadaan sehat, baik secara fisik, mental, spritual maupun sosial yang memungkinkan setiap orang untuk hidup produktif secara sosial dan ekonomis. Kesehatan merupakan hak asasi manusia dan salah satu unsur kesejahteraan dalam rangka mencapai cita-cita bangsa diselenggarakan pembangunan nasional di semua bidang kehidupan yang berkesinambungan yang merupakan suatu rangkaian pembangunan yang menyeluruh, terpadu dan terarah guna tercapainya kesadaran, kemauan dan kemampuan untuk hidup sehat bagi setiap penduduk agar dapat mewujudkan derajat kesehatan yang optimal (UU No. 36, 2009).

Untuk mewujudkan derajat kesehatan yang optimal bagi masyarakat dilakukan upaya kesehatan dengan pendekatan pemeliharaan, peningkatan kesehatan (promotif), pencegahan penyakit (preventif), penyembuhan penyakit (kuratif) dan pemulihan penyakit (rehabilitatif) yang diselenggarakan secara menyeluruh, terpadu dan berkesinambungan (UU No. 36, 2009). Pentingnya pembangunan di bidang kesehatan menjadi bagian integral dan terpenting dari pembangunan nasional. Salah satu sektor yang berperan penting dalam mencapai keberhasilan pembangunan kesehatan adalah rumah sakit. Rumah sakit merupakan institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan dan gawat darurat. (UU No. 36, 2009).

Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS) adalah suatu departemen atau unit bagian di suatu rumah sakit dibawah pimpinan seorang farmasis dan dibantu oleh beberapa orang yang memenuhi persyaratan peraturan perundang-undangan yang berlaku dan kompeten secara professional, tempat atau fasilitas penyelenggaraan yang bertanggung jawab atas seluruh pekerjaan serta pelayanan kefarmasian, yang terdiri atas pelayanan paripurna, perencanaan, pengadaan, produksi, penyimpanan perbekalan kesehatan atau sediaan farmasi, pengendalian distribusi dan penggunaan seluruh perbekalan kesehatan di rumah sakit (UU No. 36, 2009). Salah satu pelayanan yang diberikan di rumah sakit yakni pelayanan kefarmasian. Pelayanan kefarmasian merupakan suatu pelayanan langsung dan bertanggung jawab kepada pasien yang berkaitan dengan sediaan farmasi dengan maksud mencapai hasil yang pasti untuk meningkatkan mutu kehidupan pasien dalam pelayanan obat atas resep dokter, pelayanan informasi obat (UU No. 36, 2009).

Pelayanan di bidang kesehatan adalah kompleks karena berkaitan dengan standar yang adakalanya berbeda. Bagi seorang pelanggan misalnya, pelayanan dikategorikan tidak baik karena tidak sesuai harapan. Sementara oleh penyedia dinilai baik karena telah melakukan semua sesuai dengan yang direncanakan. Wijono, D. (1999) menyatakan bahwa mutu pelayanan bisa dinilai jelek oleh konsumen apabila menurutnya sakit tidak sembuh, antri lama, petugas kesehatannya tidak ramah meskipun profesional.

Pelayanan di bidang kesehatan menjadi sangat dominan untuk ukuran pembangunan secara luas. Hal ini terlihat dari rencana pemerintah untuk menyertakan semua penduduk menjadi anggota asuransi kesehatan baik dikelola oleh Pemerintah maupun Swasta melalui skema pelayanan BPJS Kesehatan. BPJS Kesehatan menyelenggarakan jaminan kesehatan sesuai dengan kebutuhan medis bagi peserta wajib BPJS. Untuk menopang pelayanan di bidang kesehatan, unit kefarmasian menempati posisi penting untuk memastikan bahwa unit ini dapat memberikan pelayanan kepada konsumen secara baik.

Dari pengamatan awal terhadap pelayanan kefarmasian bahwa pasien masih mengalami kegagalan dalam hal ketersediaan obat yang sesuai, waktu tunggu pelayanan, dan respon pelayanan yang dinilai kurang. Studi ini dimaksudkan untuk menjelaskan pendekatan kepuasan pelanggan dalam hal bidang kefarmasian.

Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah apakah pelayanan kefarmasian berpengaruh signifikan terhadap kepuasan pasien BPJS Kesehatan Rawat Jalan IFRSUD H. Abdul Manap Kota Jambi? Dan variabel manakah yang paling berpengaruh dominan terhadap kepuasan pasien?

BAHAN DAN METODE

Bahan

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah pasien peserta BPJS Rawat Jalan perbulan tahun 2016 di RSUD H. Abdul Manap Kota Jambi sebanyak 2.178 orang. Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *simple random sampling*, Jumlah sampel pada penelitian ini dihitung berdasarkan rumus slovin sehingga didapat 100 orang pasien.

Sumber Data

Data primer dikumpulkan dengan menggunakan kuesioner yang bersifat tertutup, sedangkan data sekunder diperoleh dari bagian administrasi IFRS dan rekam medik beserta laporan, jurnal dan informasi lainnya yang berkaitan dengan penelitian ini.

Metode

Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian penjelasan (*Explanatory research*) yang akan membuktikan hubungan kausal antara variabel bebas (*independent variable*) yaitu pelayanan kefarmasian: komunikasi, waktu tunggu pelayanan obat, kesalahan pemberian obat, kesesuaian penulisan resep dan ketersediaan obat dan variabel terikat (*dependent variable*) yaitu kepuasan pasien BPJS Kesehatan Instalasi Farmasi RSUD H. Abdul Manap Kota Jambi.

Analisis dan Alat Analisis Data

Dari hasil kuesioner, data menggunakan distribusi frekuensi untuk memperoleh nilai rata-rata. Selanjutnya data dianalisis menggunakan pendekatan frekuensi dan regresi berganda.

Variabel Penelitian

Variabel pelayanan kefarmasian (X) dijadikan sebagai variabel independen; dengan sub variabel yaitu; Komunikasi (X₁), Waktu tunggu pelayanan obat (X₂), Kesalahan pemberian obat (X₃), Kesesuaian penulisan resep (X₄), dan Ketersediaan obat (X₅), sedangkan kepuasan pasien (Y) sebagai variabel dependen.

HASIL

Karakteristik responden

Karakteristik responden penelitian dibagi menjadi 6 jenis, yaitu berdasarkan jenis kelamin, umur, pendidikan, pekerjaan, pendapatan perbulan dan lama menjadi peserta BPJS Kesehatan. Dari 100 orang responden jenis kelamin yang paling banyak adalah perempuan sebanyak 54 orang sisanya laki-laki, dengan usia yang paling banyak berkisar 33-40 tahun. Pendidikan terakhir responden paling banyak adalah tamat SLTA sederajat sebanyak 45 orang, dengan pekerjaan selain PNS/Pegawai Swasta/ pelajar sebanyak 39 orang. Pendapatan responden paling banyak < Rp 1.500.000 sebanyak 43 orang, dengan lama masa menjadi peserta BPJS 2 tahun sebanyak 44 orang, sisanya 1 tahun dan 3 tahun.

Statistik Uji

Hasil uji validitas dari seluruh variabel penelitian menunjukkan kondisi valid, dengan r tabel $t_1(0,195)$. Sama dengan itu, uji reliabilitas menggunakan Cronbach's Alpha lebih besar dari 0,6 yaitu sebesar 0,876. Dengan demikian maka dapat dilanjutkan uji statistik untuk kepentingan pengujian hipotesis.

Dari uji statistik didapatkan hasil bahwa ada pengaruh pelayanan kefarmasian terhadap kepuasan pasien. Dari uji t dapat diketahui dari lima dimensi pelayanan kefarmasian, terdapat tiga dimensi yang tidak signifikan, yaitu waktu tunggu pelayanan obat, kesalahan pemberian obat dan kesesuaian penulisan resep. Pasien/konsumen lebih mempertimbangkan komunikasi dan jaminan ketersediaan obat sedangkan yang lain tidak. Sehingga pelayanan kefarmasian dipengaruhi oleh komunikasi dan ketersediaan obat.

PEMBAHASAN

Obat merupakan suatu senyawa kimiawi yang dapat memberikan efek terapi pada pasien dengan dosis terapi, akan tetapi apabila tidak digunakan secara tepat dapat menimbulkan masalah yang tidak diharapkan baik itu efek samping ataupun toksisitas obat yang dapat membahayakan jiwa pasien. Untuk mencapai keberhasilan terapi obat peran Apoteker sangat dibutuhkan untuk membantu meningkatkan pengetahuan, pemahaman dan kesadaran pasien terutama untuk pasien rawat jalan sehingga pasien dapat mengelola sendiri terapi obatnya di rumah.

Komunikasi antara tenaga farmasi dengan pasien/keluarga pasien dapat dilakukan secara langsung maupun tidak langsung. Informasi secara langsung dapat diberikan pada saat penyerahan obat yang diberikan di loket penyerahan obat. Sedangkan komunikasi tidak langsung dapat berupa leaflet/bosur tentang penggunaan obat yang tepat yang dibuat oleh Apoteker di IFRS. Informasi yang sangat dibutuhkan untuk menunjang terapi pasien antara lain indikasi obat, cara pakai obat, cara penyimpanan, penggunaan, kemungkinan efek samping dan tindakan yang dilakukan jika terjadi efek samping.

Rumah sakit sebagai salah satu instansi pemerintah memiliki suatu standar dalam melakukan penyelenggaraan pelayanan kepada pasien. Waktu tunggu penyiapan obat untuk obat jadi non racikan ≤ 30 menit sedangkan untuk obat racikan ≤ 60 menit (DepKes. RI, 2008). Hasil menunjukkan waktu tunggu tidak sesuai, waktu tunggu yang tidak sesuai dengan standar disebabkan oleh beberapa faktor antara lain jumlah tenaga farmasi yang kurang, kompetensi tenaga farmasi yang belum sesuai, obat-obat yang diresepkan belum tersedia di Instalasi

Farmasi, adakalanya obat tersebut masih di gudang sehingga butuh waktu untuk menyiapkannya. Jumlah resep racikan yang banyak sehingga butuh waktu menyiapkannya. Karena alur pelayanan BPJS harus melalui entry ke komputer sebelum penyiapan resep harus dientry ke komputer sehingga kadang terkendala pada saat listrik mati dan tidak tersedianya tenaga khusus untuk operator komputer.

IFRS dalam memberikan pelayanan kefarmasian ke pasien tidak boleh terjadi kesalahan dalam pemberian obat (DepKes. RI, 2008). Berdasarkan SPM bahwa kejadian kesalahan dalam pemberian obat di rumah sakit harus nol, kejadian kesalahan pemberian obat contohnya salah pasien, salah obat, salah dosis, salah rute pemberian obat. Untuk mencegah terjadinya kesalahan pemberian obat perlu adanya kroscek yang dilakukan oleh petugas yang berbeda dengan penyiapan dan penyerahan obat. Sebelum obat diserahkan harus dipastikan obat sudah sesuai dengan resep dokter baik jenis dan jumlahnya.

Ketersediaan obat menjadi masalah dalam pelayanan kefarmasian di rumah sakit secara umum, terutama pasien BPJS, pelayanan obat BPJS harus mengacu kepada Formularium Nasional. Formularium Nasional merupakan daftar obat terpilih yang ditetapkan oleh pemerintah/Menkes yang digunakan sebagai pedoman dalam pelayanan obat BPJS. Sistem pengadaan obat-obat berdasarkan Formularium Nasional ditetapkan harus dengan cara E-katalog yang harganya sudah ditentukan oleh pemerintah. Dalam pelaksanaannya, obat-obat berdasarkan E-katalog banyak yang mengalami kekosongan di distributor, apabila IFRS mengadakan/memesan obat atau membeli di luar E-katalog akan terjadi selisih harga yang tidak bisa dibebankan ke pasien. Dengan demikian RS tidak mau menanggung risiko terjadinya pertambahan biaya yang dapat merugikan RS sehingga banyak obat tersebut yang diresepkan tidak bisa dilayani. Faktor lain bisa disebabkan karena dokter dalam meresepkan obat belum sesuai dengan Formularium Nasional. Instalasi Farmasi dalam penyediaan obat mengacu pada Formularium Nasional sehingga jika ditulis diluar Formularium Nasional maka obat tersebut tidak tersedia di IFRS karena pengadaannya melalui Formularium Nasional.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dikemukakan, maka dapat disimpulkan dari uji t dapat diketahui dari lima dimensi pelayanan kefarmasian, terdapat tiga dimensi yang tidak signifikan, yaitu waktu tunggu pelayanan obat, kesalahan pemberian obat dan kesesuaian penulisan resep. Pasien/konsumen lebih mempertimbangkan komunikasi dan jaminan ketersediaan obat sedangkan yang lain tidak.

Setelah dilakukan uji F dapat diketahui bahwa pelayanan kefarmasian memiliki pengaruh signifikan terhadap kepuasan pasien BPJS Kesehatan Rawat Jalan RSUD H. Abdul Manap Kota Jambi dan didalam pengujian secara simultan dapat dijelaskan bahwa dua dimensi variabel pelayanan kefarmasian mempengaruhi sebesar 32,7 % terhadap kepuasan pasien sedangkan sisanya dijelaskan oleh variabel lain. Dalam model terlihat konsumen belum memahami haknya terhadap waktu tunggu pelayanan obat, kesalahan pemberian obat dan kesesuaian penulisan resep.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arimbawa, P.E. (2014). "Hubungan Pelayanan Kefarmasian Dengan Kepuasan Pasien Menggunakan Jasa Apotek di Kota Denpasar". *Tesis Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat*. Universitas Udayana, Denpasar.
2. Bertawati (2013). "Profil Pelayanan Kefarmasian dan Kepuasan Konsumen Apotek di Kecamatan Adiwerna Kota Tegal", *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya Vol. 2 No. 2*, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
3. Departemen Kesehatan RI, 2008. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 129/Menkes/SK/II/2008 Standar Pelayanan Minimal Rumah Sakit*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
4. _____, 2009. *Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
5. _____, 2009. *Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 51 Tentang Pekerjaan Kefarmasian*, Jakarta.
6. _____, 2011. *Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 24 Tahun 2011 tentang Badan Penyelenggara Jaminan Sosial*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
7. _____, 2014. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 58 Tahun 2014 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian Di Rumah Sakit*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
8. Endang, H. (1998). "Hubungan antara Mutu Proses Pelayanan Obat dengan Pengetahuan Penggunaan Obat Pasien dan Kepuasan Pasien di Puskesmas Pamulang dan Puskesmas Paku Haji Kabupaten Tangerang", *Tesis Ilmu Kesehatan Masyarakat*, UI, Jakarta.
9. Harianto, dkk (2005) "Kepuasan Pasien Terhadap Pelayanan Resep Di Apotek Kopkar Rumah Sakit Budhi Asih Jakarta", *Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. II, No.1*, Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Jakarta.
10. Ifmaily (2006). "Analisis Pengaruh Persepsi Layanan Farmasi Pasien Unit Rawat Jalan Terhadap Minat Beli Obat Ulang di Instansi Farmasi RSI Ibnu Sina-Yarsi Padang", *Tesis Magister Ilmu Kesehatan masyarakat*, Universitas Diponegoro, Semarang.
11. Irawan, H. (2002). *10 Prinsip Kepuasan Pelanggan*, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta.
12. Johannes dan Kurniawan, D. (2010). "Analisis Kepentingan Dan Performa Pelayanan PT. ASKES (Persero) Di Kabupaten Muaro Jambi", *Journal Manajemen Pemasaran Modern Vol. 2 No. 2*, Juli – Desember. Retrieved from <http://online-journal.unja.ac.id/index.php/jmbp>.
13. Kotler dan Armstrong (2008). *Perawatan Kesehatan Keluarga: Suatu Proses*, UP, College Of Nursing, Quezon City, Jakarta.
14. Kotler, P. (1999). *Manajemen Pemasaran Analisis, Perencanaan, Implementasi dan Kontrol*, Edisi 11, Jilid 1. Terjemahan oleh Hendra Teguh dan Rusli. Jakarta: Prenhalindo.
15. Krisnadewi, et al. (2014). "Evaluasi Standar Pelayanan Minimal Instalasi Farmasi RSUD Waluyo Jati Kraksaan Sebelum dan Sesudah Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan", *e-Jurnal Pustaka Kesehatan, Vol. 2 (No. 2)*, Fakultas Farmasi Universitas Jember.
16. Kusumapraja, R. (1999). "Menjaga Kepuasan Pelanggan", *Jurnal Manajemen dan Administrasi Rumah Sakit Indonesia*, Universitas Press, Jakarta.
17. Lovelock, C. H. and Wright, J. (2007). *Service Marketing : People, Technology, Strategy*, Sixth Edition, USA : Pearson Prentice Hall, Pearson Education International.

18. Naomi, P. (2010). *Pengukuran Tingkat Kepuasan Pelanggan Terhadap Jasa Pelayanan Kesehatan* (Menggunakan Metoda Performance Importance Analysis Di Unit Rawat Inap Rumah Sakit Umum Sumedang), *Jurnal Teknik dan Manajemen Industri*, Universitas Winaya Mukti, Sumedang.
19. Octavia, A. Suswitarosa, dan Anwar, A. 2012. *Analisis kepuasan Pasien Rawat Inap Bangsal Jantung di RSUD Raden Mattaher Jambi*. *Jurnal Manajemen Universitas Jambi*. Jambi.
20. Pohan, I. S. (2006). *Jaminan Mutu Layanan Kesehatan*, Jakarta.
21. Rusdiana, dkk (2015). "Kualitas Pelayanan Farmasi Berdasarkan Waktu Penyelesaian Resep Di Rumah Sakit", *Jurnal Pharmacia*, Vol. 5, No. 2, Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah, Tangerang.
22. Supranto, J. (2006). *Pengukuran Tingkat Kepuasan Pelanggan Untuk Meningkatkan Pangsa Pasar*, Rineka Cipta, Jakarta.
23. Sutrisna, EM. *et al.*(2008). "Tingkat Kepuasan Pasien Rawat Jalan Terhadap Kualitas Pelayanan di Apotek Instalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Daerah Sragen", *Pharmacon*, Vol. 9, No. 2, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
24. Sekaran, U. (2003). *Research Methods For Business, A Skill Building Approach*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.
25. Wijaya, H. (2012). "Analisis Pelaksanaan Standar Pelayanan Minimal (SPM) Rumah Sakit Bidang Farmasi di Instalasi Farmasi RS Tugu Ibu Tahun 2012", *Tesis Fakultas Kesehatan Masyarakat*, Universitas Indonesia, Jakarta.
26. Wijono, D. (1999). *Manajemen Mutu Pelayanan Kesehatan*, Airlangga University Press. Jakarta.
27. Yuliana, 2009. *Analisis Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Loyalitas Pelanggan Pasar Swalayan Dengan Kepuasan Sebagai Variabel Intervening*. Excellent. Surakarta.
28. Zeithaml, V. A., *et al.* (1985). "A Conceptual Model of Service Quality and Its Implications for Future Research", *Journal of Marketing*, Vol. 49 pp. 41-50.
29. Zeithaml, V. A., *et al.* (1990). *Delivering Quality Service*, The Free Press, New York.

Hasil pengujian statistik uji dapat dilihat pada ringkasan berikut.

Tabel 1. Persen Ringkasan hasil Uji Statistik

Ukuran Statistik	Nilai Hitung dan Koefisien regresi	P _{value}
Uji F	11,447	0.000**
Uji t (koefisien)		
- Komunikasi	0,096	0,045**
- Waktu tunggu pelayanan obat	0,065	0,808
- Kesalahan pemberian obat	0,381	0,199
- Kesesuaian penulisan resep	0,247	0,435
- Ketersediaan obat	0,465	0,002**
Kofisien Determinasi R ²	0,651	

Sumber. Hasil olahan data primer dengan SPSS, 2016

Ket. ** highly dignificant

Dengan demikian dapat disusun hasil regresi sebagai berikut :

$$Y = 6,776 + 0,096X_1 + 0,065X_2 + 0,381X_3 + 0,247X_4 + 0,465X_5 + e$$

Selanjutnya dilakukan analisis regresi dengan metoda stepwise didapat persamaan regresi sebagai berikut :

$$Y = 7,462 + 0,161X_1 + 0,499X_2 + e$$

Analisis Pengaruh Efek Samping Ekstrapiramidal Terhadap Kepatuhan Minum Obat Pasien Skizofrenia Di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau

Analyze The Effect of Extrapyramidal Side Effects on Schizophrenia Patients Medication Compliance at Tampan Mental Hospital of Riau Province

Fina Aryani¹, Tiara Sri Sudarsih¹, Septi Muharni¹, Erniza Pratiwi¹, Novia Sinata¹

¹Bagian Farmasi Klinis dan Komunitas, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru, Indonesia

*Email korespondensi: finaaryani@stifar-riau.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Skizofrenia merupakan suatu kondisi berupa kumpulan gejala klinis yang bervariasi, sangat mengganggu, psikopatologi yang melibatkan kognitif, emosi persepsi dan aspek lain dari tingkah laku. Tatalaksana terapi skizofrenia menggunakan antipsikotik. Penggunaan antipsikotik memiliki efek samping ekstrapiramidal sehingga dapat mempengaruhi kepatuhan minum obat pasien.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh efek samping ekstrapiramidal terhadap kepatuhan minum obat pasien skizofrenia dengan membandingkan kejadian efek samping ekstrapiramidal dan jenis efek samping ekstrapiramidal terhadap skor kepatuhan minum obat pasien.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian observasional bersifat deskriptif analitik dengan pendekatan potong lintang. Sampel penelitian adalah pasien skizofrenia yang di rawat inap di RSJ Tampan sebanyak 60 orang yang diambil dengan metode *cluster sampling*. Data yang dikumpulkan adalah kejadian efek samping ekstrapiramidal dan kepatuhan minum obat pasien. Data kejadian efek samping ekstrapiramidal didapatkan melalui rekam medis sedangkan data kepatuhan minum obat menggunakan kuesioner. Data dianalisis menggunakan statistik deskriptif untuk mengetahui kejadian dan jenis efek samping ekstrapiramidal serta tingkat kepatuhan minum obat. Uji statistik t tidak berpasangan untuk melihat perbedaan skor kepatuhan berdasarkan kejadian efek samping ekstrapiramidal dan uji statistik Kruskal Wallis untuk melihat perbedaan skor kepatuhan berdasarkan jenis gejala ekstrapiramidal.

Hasil penelitian: Hasil analisis data menunjukkan 48% pasien mengalami efek samping ekstrapiramidal dengan jenis gejala ekstrapiramidal berturut-turut adalah pseudoparkinson 41,38%, akatisia 31,03%, distonia akut 27,59% dan diskinesia tardif 0%. Sedangkan pasien dengan tingkat kepatuhan tinggi sebesar 58,33% dan kepatuhan rendah sebesar 41,67%. Hasil uji statistik t tidak berpasangan didapatkan nilai $p=0,105$ ($p>0,05$) dan uji statistik Kruskal Wallis didapatkan nilai $p=0,326$ ($p>0,05$).

Kesimpulan: Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa kejadian efek samping ekstrapiramidal dan jenis efek samping ekstrapiramidal tidak mempengaruhi skor kepatuhan minum obat pasien skizofrenia di RSJ Tampan Provinsi Riau.

Kata Kunci: ekstrapiramidal, kepatuhan, skizofrenia

PENDAHULUAN

Skizofrenia merupakan suatu kondisi berupa kumpulan gejala klinis yang bervariasi, sangat mengganggu, psikopatologi yang melibatkan kognitif, emosi persepsi dan aspek lain dari tingkah laku (Maramis, 2004). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 penderita skizofrenia di Indonesia telah mencapai angka 1.027.763 jiwa di Indonesia, prevalensi skizofrenia sebesar 1,7 per mil dan Riau sendiri prevalensi gangguan jiwa sebesar 0,9 per mil (Anonima, 2013). Dari data rekam medik tahun 2016 di RSJ Tampan Propinsi Riau, skizofrenia merupakan penyakit gangguan jiwa terbanyak dengan prevalensi skizofrenia pada tahun 2016 yaitu sekitar 80,98%.

Pengobatan skizofrenia menggunakan antipsikotik dibagi menjadi dua golongan yaitu golongan tipikal dan atipikal. Golongan tipikal berkhasiat dalam mengatasi gejala positif, namun kurang memberikan respon terhadap gejala negatif, tidak memberikan efek yang baik pada pemulihan fungsi kognitif dan sering menimbulkan efek samping berupa efek samping ekstrapiramidal. Sebaliknya golongan atipikal berkhasiat dalam mengatasi gejala positif maupun negatif, memulihkan fungsi kognitif dan efek samping ekstrapiramidal sangat minimal atau boleh dikatakan tidak ada (Hawari, 2014).

Oktarina (2017) mengatakan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara jenis antipsikotik terhadap kejadian gejala ekstrapiramidal, antipsikotik jenis tipikal yang paling banyak menyebabkan efek samping ekstrapiramidal. Menurut Cahyawati (2013) antipsikotik atipikal lebih mungkin menyebabkan kenaikan berat badan dan abnormalitas pada kontrol glukosa serta lipid.

Hasil penelitian Yulianty dkk (2017), menunjukkan 60% pasien mengalami gejala efek samping ekstrapiramidal setelah menggunakan antipsikotik tipikal haloperidol, 100% pasien mengalami gejala ekstrapiramidal setelah menggunakan antipsikotik atipikal klopazin dan 96% pasien mengalami gejala ekstrapiramidal setelah menggunakan antipsikotik tipikal-atipikal (haloperidol-klopazin). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Srikandini (2017) menunjukkan persentase dari masing – masing gejala ekstrapiramidal yang muncul yaitu akatisia sebanyak 60,87%, parkinsonisme 28,26%, distonia akut 8,70% dan tardif diskinesia 2,17%.

Pratiwi (2011) menyatakan bahwa 30% dari 300 pasien skizofrenia yang berobat dari bulan Januari-Juni tahun 2010 di RSJ Prof. Dr. HB Saanin Padang tidak menyukai efek samping obat yang ditimbulkan, selain itu pasien tidak begitu percaya akan pengobatan medis karena alasan bosan minum obat terus menerus dan banyaknya obat yang harus diminum. Menurut Capernito dan Lynda (2006), pemberian terapi psikofarmakologi yang kompleks dan berkepanjangan disertai efek samping yang tidak menyenangkan dapat menghambat kepatuhan minum obat pasien skizofrenia.

Dewi dan Marchira (2009) menunjukkan bahwa 68,1% pasien skizofrenia memiliki tingkat kepatuhan pasien minum obat yang rendah. Adapun penyebab ketidakpatuhan pasien terhadap terapi obat adalah sifat penyakit yang kronis sehingga pasien merasa bosan minum

obat, berkurangnya gejala, tidak pasti tentang tujuan terapi, harga obat yang mahal, tidak mengerti tentang instruksi penggunaan obat, dosis yang tidak akurat dalam mengkonsumsi obat, dan efek samping yang tidak menyenangkan (Wardani, 2009).

METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metoda deskriptif analitik dengan pendekatan retrospektif yang dilakukan pada bulan April - Juni 2017 di ruang rawat inap Rumah Sakit Jiwa Tampan Pekanbaru. Metoda pengambilan sampel secara Cluster Sampling yang terdiri dari 55 data rekam medik sampel, kemudian diberikan kuesioner kepatuhan minum obat pasien kepada perawat yang merawat pasien. Sumber data pada penelitian ini adalah data sekunder. Data sekunder pada penelitian ini adalah tentang data efek samping ekstrapiramidal yang dirasakan pasien yang muncul selama pasien dirawat di Rumah Sakit Jiwa Tampan dan data kepatuhan pasien minum obat, kepatuhan diukur menggunakan kuesioner yang telah dilakukan validasi dimana r hitung $>$ r tabel (0,444) dengan nilai reliabilitas 0,976. Data dianalisis menggunakan uji T tidak berpasangan dan uji Kruskal Wallis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Berdasarkan Persentase (%) Kejadian Gejala Ekstrapiramidal

Berdasarkan gambar 1 hasil analisis data didapatkan sebesar 51,67% pasien yang tidak mengalami kejadian gejala EPS. Hal ini bisa disebabkan karena penggunaan antipsikotik kombinasi antipsikotik menjadi pilihan terapi pada pasien skizofrenia dengan kemungkinan gejala EPS yang ditimbulkan lebih kecil, sehingga kejadian gejala EPS dapat ditoleransi.

Hal ini sesuai dengan pendapat Irwan, dkk (2008) yang mengatakan bahwa, apabila pasien kambuh dengan keluhan menolak menggunakan obat karena efek samping, dokter dapat menurunkan dosis dan menambah obat untuk efek sampingnya, atau mengganti dengan obat lain dengan efek samping lebih rendah. Apabila penderita berhenti minum obat karena alasan lain, dokter dapat mengganti obat oral dengan injeksi yang bersifat long acting karena pemberian injeksi lebih simpel dalam penerapannya. Apabila pasien kambuh meskipun menggunakan obat secara rutin, dokter dapat menggantinya dengan obat lain, misalnya antipsikotik tipikal dapat diganti dengan antipsikotik atipikal.

Dari gambar 1 juga dapat dilihat pasien yang mengalami gejala EPS setelah mendapatkan terapi antipsikotik sebesar 48,33%. Timbulnya EPS ini bisa disebabkan karena ada 90% pasien menggunakan antipsikotik generasi pertama / tipikal yaitu haloperidol dan klorpromazin. Antipsikotik generasi pertama memiliki efek samping ekstrapiramidal yang lebih kuat dibandingkan dengan antipsikotik golongan atipikal.

Kebanyakan peneliti memperkirakan bahwa sindrom ekstrapiramidal muncul pada sekitar 90% dari pasien yang diobati dengan antipsikotik generasi pertama yaitu haloperidol dan klorpromazin (Poznic et al, 2012). Haloperidol merupakan obat antipsikotik yang termasuk dalam kelas butirofenon sedangkan Klorpromazin termasuk dalam kelas fenotiazin (Maslim, 2014). Perbedaan pada kedua obat ini adalah terletak pada afinitas dalam mengikat reseptor dopamin D2 (Tardy et al, 2012). Haloperidol diperkirakan 50 kali lebih kuat dari pada chlorpromazin (Jeffrey, 2006). Masing-masing memiliki kekuatan afinitas yang berbeda

dalam pengikatan reseptor D2 di striatum yaitu 70% pada klorpromazin dan 90% pada haloperidol. Sehingga pengobatan dengan antipsikotik generasi pertama sering menimbulkan efek samping berupa sindrom ekstrapiramidal yang lebih besar (Dipiro et al, 2009). Penyebab lain adalah karena pasien telah resisten terhadap pengobatan sehingga penggunaan obat tidak lagi efektif mengatasi gejala yang muncul (Oktarina, 2017).

Menurut Kawa (2016) tentang gambaran penggunaan antipsikotik tipikal dan angka kejadian gangguan ekstrapiramidal periode Oktober sampai dengan Desember tahun 2012 di Rumah Sakit Jiwa dr. Soeharto Heerdjan menyatakan bahwa, haloperidol merupakan antipsikotik terbanyak yang digunakan yaitu 23% sedangkan klorpromazin sebanyak 4% dengan gejala ekstrapiramidal sebanyak 472 pasien. Hasil penelitian Susilowati (2005) di RSJD Dr. Amino Gondohutomo Semarang disimpulkan bahwa, potensi terjadinya efek samping ekstrapiramidal pada penggunaan haloperidol 5 kali lipat dibandingkan pasien tanpa menggunakan haloperidol.

Analisis berdasarkan persentase (%) jenis gejala ekstrapiramidal

Dari hasil penelitian di atas ditemukan 48,33% pasien yang mengalami gejala ekstrapiramidal dengan jenis gejala ekstrapiramidal sebanyak 41,38% yang mengalami pseudoparkinson, akatisia sebesar 27,59%, dan distonia akut sebesar 31,03%, sedangkan gejala diskinesia tardif tidak ditemukan.

Adapun gejala ekstrapiramidal yang banyak terjadi pada sebagian pasien adalah gejala pseudoparkinson. Pseudoparkinson ini terdiri atas tremor, bradikinesia, rigiditas, dan gangguan berjalan. Banyaknya persentase dari pseudoparkinson yang ditunjukkan oleh pasien bisa disebabkan karena waktu munculnya pseudoparkinson ini yaitu dalam hitungan 5-30 hari setelah pengobatan (Owens, 2014). Dari data yang didapat, kejadian pseudoparkinson pada penelitian ini terjadi dalam hitungan 3-38 hari. Maslim (2014) menyatakan haloperidol adalah antipsikotik yang dilaporkan paling sering menimbulkan efek neurologis yaitu gejala ekstrapiramidal berupa pseudoparkinson. Sedangkan Yulianty (2017) mengatakan kejadian pseudoparkinson ini terjadi karena penggunaan kombinasi antipsikotik. Semakin banyak kombinasi yang digunakan maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya resiko efek samping.

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Adhitia (2016) tentang hubungan pola pemberian antipsikotik terhadap efek samping parkinson menjelaskan bahwa terdapat hubungan jumlah penggunaan antipsikotik polifarmasi adalah 56% lebih banyak terkena efek samping pseudoparkinson dibandingkan kelompok yang mendapatkan pola pemberian monoterapi. Prevalensi pseudoparkinson ini sendiri pada penggunaan antipsikotik tipikal yaitu mencapai 70% dan dengan antipsikotik atipikal yaitu hanya 20% (Luft, 2014).

Gejala ekstrapiramidal lainnya yang dirasakan pasien skizofrenia adalah akatisia yang mengacu pada keadaan gelisah atau banyak bergerak, mondar mandir, mengangkat kaki seakan berjalan di tempat, menyilang dan meluruskan kaki sambil duduk atau melakukan tindakan yang berulang-ulang tanpa tujuan. Prevalensi akatisia setelah menggunakan antipsikotik tipikal sebesar 68% dan setelah menggunakan antipsikotik atipikal hanya berkisar 11-15% munculnya (Luft, 2014). Rendah persentase gejala akatisia dibandingkan dengan gejala pseudoparkinson bisa disebabkan karena waktu munculnya gejala akatisia yang membutuhkan waktu 1-3 minggu setelah penggunaan antipsikotik (Owens, 2014). Kejadian distonia akut dan akatisia ditemukan masing – masing sebesar 27,59%. Distonia akut menunjukkan kecemasan, stres, kelelahan dan kekakuan pada muka atau leher. Distonia

dapat terjadi pada anggota tubuh yang postur abnormal. Luft (2014) menyatakan bahwa prevalensi distonia akut setelah menggunakan antipsikotik tipikal yaitu sebesar 10%. Menurut Owens (2014) menyatakan munculnya gejala distonia akut membutuhkan waktu 5-60 hari setelah pasien menggunakan antipsikotik. Hasil penelitian menunjukkan distonia akut terjadi dari hari 16-38.

Tidak ditemukannya gejala ekstrapiramidal berupa diskinesia tardif pada penelitian ini karena gejala diskinesia tardif ini baru terlihat jika pasien menggunakan antipsikotik dalam jangka waktu yang lama ≥ 6 bulan. Selain itu keterbatasannya waktu penelitian yang dilakukan oleh peneliti, sehingga gejala tardif diskinesia belum muncul saat penelitian dilakukan. Alasan lainnya yaitu rata-rata lama rawat pasien di rumah sakit yaitu 2-3 bulan, sehingga gejala tardif diskinesia belum terlihat saat pasien masih dirawat di rumah sakit.

Efek samping ini perlu menjadi pertimbangan dalam pemilihan antipsikotik yang tepat untuk pasien. Namun jika penggunaan antipsikotik tidak dapat dihindari penggunaannya, maka dapat digunakan obat-obat tambahan untuk pengatasan efek samping (Ikawati, 2014).

Analisis berdasarkan persentase (%) tingkat kepatuhan minum obat pasien

Berdasarkan gambar 3 didapat sebanyak 58,33% yang tergolong pada kepatuhan minum obat yang tinggi. Hal ini disebabkan karena dilihat dari nilai total faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan pasien yaitu faktor penggunaan obat, individu dan lingkungan. Fitra (2013) yang menemukan ada 67% pasien yang cukup patuh terhadap obat yang dikonsumsi.

Faktor kedua yang menyebabkan pasien patuh minum obat dari hasil kuesioner yang didapat menyatakan bahwa pasien tidak lupa meminum obat, tidak harus dipaksa dan diawasi meminum obat dengan benar dan mandiri meminta obat kepada perawat. Hal ini sesuai dengan Fleischhacker et al (2003) yang menyatakan bahwa individu merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kepatuhan minum obat pasien.

Faktor ketiga yang dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dalam minum obat yaitu faktor lingkungan. Anonim (2006), menyatakan bahwa lingkungan merupakan faktor penting yang dapat mempengaruhi kepatuhan pasien. Dari gambar 3 ditemukan sebanyak 41,67% yang tergolong pada kepatuhan minum obat yang rendah. Adanya ketidakpatuhan atau pasien yang memiliki kepatuhan yang rendah dapat dilihat dari nilai rerata total faktor yang mempengaruhi kepatuhan yaitu petugas kesehatan.

Fleischhacker et al (2003) menyatakan bahwa kualitas interaksi antara pasien dengan petugas kesehatan menentukan derajat kepatuhan, kegagalan pemberian informasi yang lengkap tentang obat dari tenaga kesehatan dapat menjadi penyebab ketidakpatuhan pasien meminum obatnya.

Faktor lain yang menyebabkan adanya pasien yang memiliki tingkat kepatuhan yang rendah yaitu dari faktor penyakitnya. Kegagalan dan ketidakpatuhan dalam meminum obat sesuai program adalah alasan paling sering dalam kekambuhan skizofrenia dan kembali masuk rumah sakit. Penyebab pasien skizofrenia tidak teratur meminum obatnya adalah karena adanya gangguan realitas dan ketidakmampuan mengambil keputusan dan hospitalisasi yang lama memberi konsekuensi kemunduran pada pasien yang di tandai dengan hilangnya motivasi dan tanggung jawab, apatis, menghindari dari kegiatan dan hubungan sosial, kemampuan dasar sering terganggu, seperti perawatan mandiri dan aktifitas hidup sehari-hari (Wardani, 2009).

Berdasarkan hasil uji statistik t-test untuk melihat pengaruh kejadian gejala ekstrapiramidal terhadap kepatuhan didapatkan nilai signifikansi adalah sebesar $p = 0,105$ ($p > 0,05$). Artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kejadian gejala ekstrapiramidal terhadap skor kepatuhan minum obat pasien. Hal ini disebabkan karena nilai rata-rata tertinggi dari faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan pasien yaitu obat yang dikonsumsi, lingkungan, individu, penyakit dan petugas kesehatan. Tingginya nilai rata-rata dari faktor obat yang dikonsumsi pasien karena dilihat dari jumlah pasien yang mengalami gejala EPS tidak sebanyak pasien yang tidak mengalami gejala EPS. Sesuai dengan pembahasan sebelumnya yaitu rendahnya kejadian gejala EPS yang muncul dapat disebabkan ada 26 pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi tipikal-atipikal sehingga gejala EPS yang muncul akan lebih minimal. Antipsikotik golongan tipikal ini dapat berfungsi untuk mengatasi gejala positif dari pasien skizofrenia sedangkan golongan antipsikotik atipikal untuk mengurangi gejala positif, negatif dan juga bisa untuk mengurangi gejala ekstrapiramidal bahkan tidak dapat menimbulkan ekstrapiramidal (Hawari, 2014).

Adanya 46 dari 55 pasien kambuhan pada penelitian ini juga menjadikan alasan munculnya gejala EPS lebih kecil karena pasien diduga telah dapat mentoleransi efek ekstrapiramidal dari antipsikotik. Sejalan dengan penelitian oleh Oktarina (2017) penyebab lain tidak munculnya gejala EPS adalah karena pasien telah resisten terhadap pengobatan sehingga penggunaan obat tidak lagi menimbulkan gejala EPS. Dari rekapitulasi data terdapat 22 pasien yang menggunakan obat pengatasan EPS sehingga dapat mencegah munculnya gejala EPS. Cepatnya dokter dalam mengatasi gejala EPS yang muncul sehingga gejala EPS tidak terjadi belarut-larut. Sehingga hal ini tidak mengganggu terhadap kepatuhan pasien dalam minum obat.

Dari hasil uji statistik one way yang dilakukan untuk melihat pengaruh jenis EPS terhadap kepatuhan minum obat pasien didapatkan nilai signifikansi sebesar $p = 0,326$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara jenis efek samping ekstrapiramidal terhadap kepatuhan minum obat pasien. Tidak terdapatnya perbedaan yang bermakna dari 4 jenis gejala EPS yaitu distonia akut, akatisia, pseudoparkinson dan diskinesia tardif dapat disebabkan durasi kejadian gejala EPS yang tidak lama. Dimana durasi terjadinya gejala EPS ini hanya berkisar dalam hitungan hari. Cepatnya penanganan terhadap gejala EPS yang dilakukan oleh dokter dengan menurunkan frekuensi antipsikotik, mengganti antipsikotik yang diduga menimbulkan EPS dan memberikan obat pengatasan EPS sehingga jenis EPS yang muncul tidak terjadi lama dan tidak mempengaruhi kepatuhan pasien.

Sesuai dengan pembahasan sebelumnya bahwa nilai rata-rata tertinggi dari faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan pasien yaitu obat yang dikonsumsi, lingkungan, individu, penyakit dan petugas kesehatan. Jadi tingginya kepatuhan pada pasien skizofrenia di RSJ Tampan akibat banyak faktor lain yang juga mempengaruhi kepatuhan pasien itu sendiri.

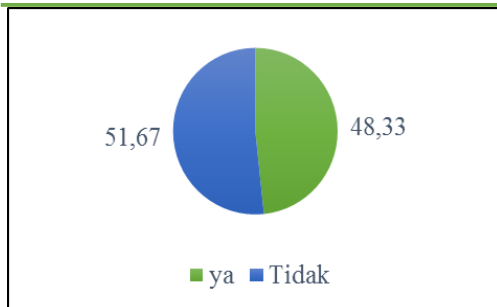
KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan tentang analisis pengaruh efek samping ekstrapiramidal terhadap kepatuhan minum obat pasien skizofrenia, didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kejadian gejala ekstrapiramidal terhadap kepatuhan minum obat pasien dengan nilai $p = 0,105$ ($p > 0,05$) dan jenis gejala ekstrapiramidal terhadap kepatuhan minum obat pasien dengan nilai $p = 0,326$ ($p > 0,05$).

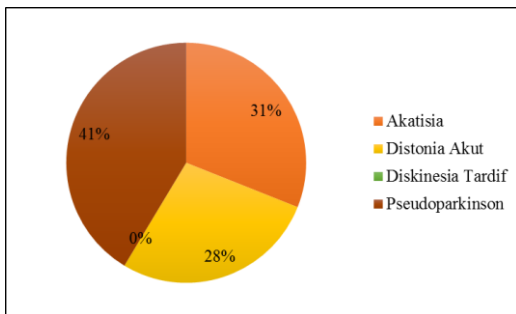
DAFTAR PUSTAKA

1. Adhitia, M., 2016, Hubungan Pola Pemberian Obat Dengan Efek Samping Parkinsonisme Pada Pasien Skizofrenia Di Blud Rumah Sakit Jiwa Aceh Tahun 2015, Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala Darussalam, Banda Aceh.
2. Anonim, 2006, Kepatuhan Pasien : Faktor Penting Dalam Keberhasilan Terapi, Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, 7 (5).
3. Anonima, 2013, Riset Kesehatan Dasar Tentang Kesehatan Jiwa, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
4. Cahyawati, M.P., 2013, Monitoring Efek Samping Penggunaan Kombinasi Obat Antipsikotik Tipikal dan Atipikal terhadap Perubahan Kadar Kolesterol Pada Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa GRHASIA Yogyakarta Periode Februari-April 2013, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
5. Capernito, M. dan Lynda, J., 2006, Buku Saku Diagnosis Keperawatan Edisi Ke-10, EGC, Jakarta.
6. Dewi, R. dan Marchira, C.R., 2009, Riwayat Gangguan Jiwa Pada Keluarga dengan Kekambuhan Pasien Skizofrenia di RSUP DR SARDJITO Yogyakarta, Berita Kedokteran Masyarakat, 25 (4), 176-179.
7. Dipiro, J.T., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., dan Dipiro, C.V., 2009, Pharmacotherapy Handbook, Seventh Edition, 799-813, McGraw-Hill Medical, New York.
8. Fitra, M.S., 2013, Hubungan Antara Faktor Kepatuhan Mengonsumsi Obat, Dukungan Keluarga dan Lingkungan Masyarakat Dengan Tingkat Kekambuhan Pasien Skizofrenia di RSJD Surakarta, Naskah Publikasi, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
9. Fleischhacker, W., Oehl, M.A. dan Hummer, M., 2003, Factors Influencing Compliance in Schizophrenia Patients, Journal Clin Psychiatry, 64 (16), 10-13.
10. Hawari, D., 2014, Pendekatan Holistik (BPSS) Bio-Psiko-Spiritual Skizofrenia, Edisi Ketiga Cetakan keempat, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
11. Ikawati, Z., 2014, Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat, Bursa Ilmu, Yogyakarta.
12. Irwan, M., Fajriansyah, A., Sinuhadji, B. dan Indrayana, M. T., 2008, Penatalaksanaan Skizofrenia, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru.
13. Jeffrey, K.A., 2006, Meyler's Side Effect of Drugs 15th Edition, Oxford, United Kingdom
14. Kawa, W.H., 2016, Gambaran Penggunaan Antipsikotik Tipikal Dan Angka Kejadian Gangguan Ekstrapiramidal Periode Oktober Sampai Desember Tahun 2012 Di Rumah Sakit Jiwa Dr.Soeharto Heerdjan, Intitutional Repository System, Fakultas Kedokteran UPNVJ, Jakarta Selatan.
15. Luft, B., 2014, Extrapiramidal Side Effects (EPSE), North Metropolitan Health Service – Mental Health, 21 (1), 1323-1251.
16. Maramis, W.F., 2004, Catatan Ilmu Kedokteran Jiwa, University Airlangga, Surabaya.
17. Maslim, R., 2014, Diagnosa Gangguan Jiwa, PPDGJ III, Direktorat Kesehatan RI, Jakarta.
18. Oktarina, M., 2017, Pengaruh Pemberian Antipsikotik Terhadap Kejadian Gejala Ekstrapiramidal Pada Pasien Skizofrenia Pria di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau, Skripsi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru.
19. Owens, C.D.G.A., 2014, Guide to the Extrapiramidal Side Effects of Antipsychotic Drugs, Cambridge University Press, Cambridge.

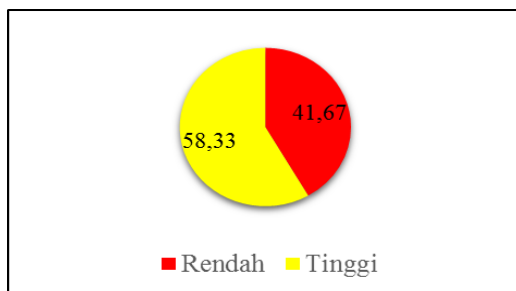
20. Poznic, J.M., Jesic, A., Babovic, F.J. dan Zivanovic, O., 2012, Extrapiramidal Syndromes Caused by Antipsychotics, *Medicinski Pregled*, 65 (11-12), 521-526.
21. Pratiwi, I., 2011, Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Minum Obat Pada Pasien Skizofrenia di Poliklinik RSJ Prof. Dr. HB Saanin Padang, Skripsi, Fakultas Keperawatan Universitas Andalas, Padang.
22. Srikandini, N., 2017, Pengaruh Pemberian Antipsikotik Terhadap Kejadian Gejala Ekstrapiramidal Pada Pasien Wanita Skizofrenia Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau, Skripsi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru.
23. Susilowati, S., 2005, Penyidikan Efek Samping Haloperidol dan Chlorpromazin: Studi Kasus Pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. Amino Gondohutomo, *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 4 (1) , 4-9.
24. Tardy, M., Leucht, S., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G. dan Davis, J.M., 2012, Antipsychotic Drugs Versus Placebo for Relaps Prevention in Schizophrenia : a System Review And Meta Analysis, *Lancet*, 379 (20), 63-71.
25. Wardani, I.Y, 2009, Pengalaman Keluarga Menghadapi Ketidapatuhan Anggota Keluarga dengan Skizofrenia dalam Mengikuti Regimen Terapeutik Pengobatan, Tesis, FIK-UI, Depok.
26. Yulianty, M.D., Cahaya, N. dan Srikartika, C.M., 2017, Studi Penggunaan Antipsikotik dan Efek Samping pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Sambang Lihum Kalimantan Selatan, *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 3 (2),153-164.



Gambar 1. Diagram Analisis Berdasarkan Persentase (%) Kejadian Gejala Ekstrapiramidal



Gambar 2. Diagram Analisis berdasarkan Persentase (%) Jenis Gejala Eksttrapiramidal



Gambar 3. Diagram analisis berdasarkan persentase (%) tingkat kepatuhan minum obat pasien

Analisis Bivariat Berdasarkan Kejadian Dan Jenis Gejala Ekstrapiramidal Terhadap Skor Kepatuhan Minum Obat Pasien Skizofrenia

Tabel 1. Hasil Uji Komparasi Tidak Berpasangan Terhadap Gejala Ekstrapiramidal Berdasarkan Uji T tidak berpasangan dan Uji Kruskal Wallis

No	Kriteria	Tingkat Kepatuhan				p	Kesimpulan	
		Rendah		Tinggi				
		n	%	N	%			
1	Kejadian Gejala EPS	a. Terjadi	1 5	51,7 2	1 4	48,2 8	0,10	Tidak Terdapat Perbedaan Signifikan
		b. Tidak terjadi	1 0	32,2 6	2 1	67,7 4		
2	Jenis Gejala EPS	a. Akatisia	6	66,6 7	3	33,3 3	0,32	Tidak Terdapat Perbedaan Signifikan
		b. Distonia Akut	5	62,5 0	3	37,5 0		
		c. Diskinesia Tardif	0	0	0	0		
		d. Pseudoparkinson	4	33,3 3	8	66,6 7		

Efektivitas Media *Booklet* untuk Meningkatkan Pengetahuan Pasien Tuberkulosis Paru

Utaminigrum, Wahyu*, Muzakki, Nauval, Wibowo, M.I.N. Aji

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl Raya Dukuhwaluh Purwokerto

Corresponding author : Wahyu Utaminigrum*, wahyuutaminigrum.ump@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Tuberkulosis (TB) termasuk dalam 10 penyakit penyebab kematian terbanyak pada tahun 2015. Menemukan dan menyembuhkan pasien merupakan cara terbaik dalam upaya pencegahan penularan TB. Ketidakpatuhan dalam pengobatan terjadi karena dampak dari pengetahuan dan pemahaman pasien yang kurang memadai terhadap penyakit dan pengobatannya. Salah satu upaya untuk penanggulangan TB dapat dilakukan melalui promosi atau pendidikan kesehatan. *Booklet* merupakan salah satu media yang dapat digunakan sebagai alat promosi kesehatan yang menarik dan sederhana.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh media *booklet* terhadap pengetahuan pasien TB di Balai Kesehatan Paru Masyarakat (BKPM) Purwokerto, Kabupaten Banyumas.

Metode: Desain penelitian *quasi eksperimental one group pretest-posttest* digunakan dalam penelitian ini. Tiga puluh empat Responden dipilih dengan metode *purposive sampling* dengan kriteria inklusi pasien TB paru pada fase intensif di BKPM Purwokerto, usia >12 tahun, tidak buta aksara dan bersedia menjadi responden dengan menandatangani *informed consent*. Pasien yang meninggal dunia dan pindah tempat pengobatan dalam proses penelitian dieksklusikan. Pengumpulan data pengetahuan pasien menggunakan kuesioner untuk *pretest* dan *posttest*. Media *booklet* diberikan kepada pasien untuk dibaca dan dipahami oleh pasien. Data pengetahuan pasien dianalisis menggunakan *dependent T-test*.

Hasil penelitian: Berdasarkan analisis statistik menggunakan *dependent T-test* diperoleh nilai $p=0,001$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pengetahuan pasien TB paru sebelum dan sesudah edukasi menggunakan media *booklet*.

Kesimpulan: media *booklet* efektif dalam meningkatkan pengetahuan pasien Tuberkulosis Paru

Kata Kunci: tuberkulosis, *booklet*, pengetahuan

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan permasalahan kesehatan masyarakat yang mempengaruhi sepertiga dari populasi dunia. Tuberkulosis (TB) termasuk dalam 10 penyakit penyebab kematian terbanyak pada tahun 2015. WHO juga menunjukkan bahwa sebanyak 10,4 juta orang diperkirakan menderita TB pada tahun 2015 dengan jumlah penderita laki-laki sebanyak 5,9 juta orang (56%), wanita sebanyak 3,5 juta orang (34%) dan anak-anak sebanyak satu juta orang (10%). Lebih lanjut, 60% dari semua kasus disumbang oleh enam Negara yaitu India diikuti oleh Indonesia, Cina, Nigeria, Pakistan dan Afrika Selatan ⁽¹⁾. Prevalensi kasus TB di

Indonesia sebesar 647 per 100.000 populasi dengan angka insidensi sebesar 244 per 100.000 populasi. Jawa tengah menduduki peringkat ke-3 jumlah penderita TB terbanyak di Indonesia setelah Jawa Barat dan Jawa Timur ⁽²⁾. Prevalensi tuberkulosis di Kabupaten Banyumas mencapai 2.673 penduduk yang didominasi usia produktif dan anak-anak ⁽³⁾.

Beberapa studi internasional telah melaporkan ketidakpatuhan pasien dalam pengobatan terjadi karena dampak dari pengetahuan atau pemahaman pasien terhadap penyakit dan pengobatannya yang kurang memadai ⁽⁴⁾. Pemerintah Indonesia telah mencanangkan program *Public Private Mix* (PPM) dalam pelaksanaan *Directly Observed Treatment Shortcourse* (DOTS) dalam rangka penanggulangan TB. Program PPM di Indonesia dimulai dengan melibatkan rumah sakit dan BKPM, hal itu telah dilaporkan mampu menekan angka kejadian TB di berbagai negara. Fokus utama DOTS adalah penemuan dan penyembuhan pasien, prioritas diberikan kepada pasien TB tipe menular. Misi penanggulangan tuberkulosis di Indonesia adalah menurunkan resiko penularan tuberkulosis. Penanggulangan tuberkulosis sendiri biasanya dilaksanakan melalui promosi atau pendidikan kesehatan ⁽⁵⁾.

Salah satu media yang sering digunakan sebagai alat promosi kesehatan karena bersifat menarik dan sederhana adalah booklet. Media *booklet* terbukti efektif, pengetahuan responden meningkat (17,44 *point*). Secara statistik ada perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah intervensi ($p=0,0001$) ⁽⁶⁾.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Dalam penelitian ini menggunakan kuesioner yang dibuat dan divalidasi oleh peneliti. Data yang diperoleh dikumpulkan menggunakan lembar pengumpulan data.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain *quasi eksperimental one group pretest-posttest*. Sebanyak 34 responden dipilih dengan metode *purposive sampling*. Penelitian dilakukan pada tahun 2017 di Balai Kesehatan Paru Masyarakat Purwokerto. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien TB paru pada fase intensif yang menjalani pemeriksaan dan pengobatan di BKPM Purwokerto, usia >12 tahun, tidak buta aksara dan bersedia menjadi responden dengan menandatangani *inform consent*. Responden yang meninggal dunia dan pindah tempat pengobatan dalam proses penelitian dieksklusikan. Pengumpulan data pengetahuan responden menggunakan kuesioner dengan metode *pretest* sebelum diberikan intervensi dan *posttest* setelah pemberian intervensi. Intervensi yang diberikan berupa pemberian *booklet* yang dibuat oleh peneliti kepada responden untuk dibaca dan dipahami oleh responden. *Pretest* dan *posttest* dilakukan menggunakan instrumen kuesioner berisi 23 poin pernyataan menggunakan skala *Guttman* untuk mengukur pengetahuan responden mengenai TB paru. Uji validitas dan reliabilitas dilakukan terhadap 30 responden sebelum digunakan untuk penelitian. Jawaban benar diberikan skor 1 dan jawaban salah diberikan skor 0. Skor yang diperoleh dijumlahkan dan dihitung rerata dari seluruh skor kuesioner. Pemberian intervensi dilakukan dalam satu waktu dengan tujuan untuk menghindari terjadinya bias akibat adanya paparan informasi dari sumber lain. Data pengetahuan responden yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan *dependent T-test*.

HASIL

Jumlah responden yang dilibatkan dalam penelitian ini ada 34 orang. Jumlah responden wanita mendominasi yaitu sejumlah 55,9%. Sebagian besar responden berada dalam usia produktif < 30 tahun (32,4%) dengan pendidikan terbanyak SLTP (32,4%). Pekerjaan yang digeluti oleh responden adalah Ibu Rumah Tangga 35,3% dan wiraswasta 35,3%.

Tabel 1. Karakteristik responden

No	Variabel	N	Persentase (%)
1	Jenis Kelamin		
	Perempuan	19	55,9
	Laki-laki	15	44,1
2	Umur		
	< 30 tahun	11	32,4
	30 – 39 tahun	7	20,6
	40 – 49 tahun	10	29,4
	> 50 tahun	9	17,6
3	Pendidikan		
	SD	10	29,4
	SLTP	11	32,4
	SLTA	8	23,5
	Perguruan Tinggi	5	14,7
4	Pekerjaan		
	IRT	12	35,3
	Pegawai	4	11,8
	Pelajar	2	5,9
	Petani	4	11,8
	Wiraswasta	12	35,3

Tabel 2. Analisis efektivitas media *booklet* untuk meningkatkan pengetahuan pasien di BKPM Purwokerto

Kelompok	Skor Rerata	Selisih	P
Sebelum edukasi menggunakan media booklet	15,71	-1,70	0,001
Sesudah edukasi menggunakan media booklet	17,41		

Pada penelitian ini menggambarkan perlakuan edukasi menggunakan media *booklet* merupakan suatu kegiatan yang dapat mempengaruhi perubahan pengetahuan responden mengenai TB paru karena dilihat dari nilai skor rata-rata pengetahuan pasien tuberkulosis sebelum edukasi adalah $15,71 \pm 3,35$ dan setelah dilakukan edukasi sebesar $17,41 \pm 2,35$ hal tersebut menyatakan bahwa ada selisih dari rerata sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan yaitu sebesar $-1,70$. Analisis statistik menggunakan *independent T-test* menunjukkan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa skor rerata sebelum dan sesudah pemberian intervensi berupa pemberian edukasi menggunakan leaflet berbeda bermakna secara statistik.

PEMBAHASAN

Sebagian besar responden adalah perempuan sebanyak 55,9% dan laki-laki 44,1%. Angka kematian perempuan yang diakibatkan oleh penyakit TB lebih besar dibandingkan akibat kehamilan dan persalinan ^(1,7). Kasus pasien TB banyak ditemukan pada golongan umur produktif. Pendidikan pasien TB juga diketahui dapat mempengaruhi kejadian TB, dilihat dari menurunnya angka kejadian TB sejalan dengan peningkatan pendidikan ⁽⁸⁾. Penelitian yang berbeda menunjukkan bahwa usia anak-anak lebih rentan terkena penyakit TB, terutama pada usia balita seorang anak berusia 5-10 tahun akan mudah tertular TB apabila di lingkungan sekitarnya terdapat pasien TB dengan sputum positif ⁽⁹⁾. Responden dalam penelitian ini juga sebagian besar bekerja sebagai Ibu Rumah Tangga (IRT) dengan pendapatan relatif rendah, dengan pendapatan yang rendah seseorang akan lebih mementingkan kebutuhan primer daripada memperhatikan atau merawat kesehatan ⁽⁵⁾. Seorang wiraswastawan memiliki resiko lebih rentan tertular penyakit TB karena sering melakukan kontak dengan banyak orang ⁽¹⁰⁾.

Pengetahuan mengenai penyakit TB berhubungan dengan tingginya angka penularan penyakit TB dan menimbulkan perilaku untuk menunda pemeriksaan di pusat layanan kesehatan. Pengetahuan yang dimiliki oleh pasien TB akan memberikan motivasi kepada pasien tersebut untuk mencegah terjadinya penularan dan mempengaruhi perilaku pasien TB untuk melaksanakan terapinya dengan patuh sehingga terjadi peningkatan angka kesembuhannya ⁽¹¹⁾. Kegagalan pada terapi TB terjadi akibat kurangnya kontrol terhadap pasien TB sehingga kepatuhan pasien terhadap terapi TB menjadi sangat rendah. Kontrol tersebut didukung oleh pengetahuan yang dimiliki, baik pasien maupun keluarga dan orang-orang yang ada disekitarnya. Pendidikan kesehatan yang memadai terbukti dapat meningkatkan pengetahuan pasien dan meningkatkan keberhasilan dalam terapi TB ⁽¹²⁾. Pengetahuan pasien yang rendah terhadap penyakit TB akan meningkatkan resiko penularan penyakit TB. Berdasarkan hasil penelitian, pasien yang memiliki pengetahuan rendah tidak mengetahui media penularan penyakit TB dan bagaimana gejala-gejala yang timbul akibat penyakit tersebut. Sehingga mereka tidak menyadari bahwa mereka telah tertular dan dengan mudah menjadi agen penularan penyakit TB ⁽¹³⁾. Media *booklet* diketahui efektif untuk meningkatkan pengetahuan responden dalam beberapa penelitian, baik pada responden dewasa dan remaja ^(6,14,15).

Penelitian ini memiliki keterbatasan berupa keterbatasan paparan membaca *booklet* yang hanya berlangsung satu kali saja, sehingga memungkinkan untuk responden tidak memahami isi dari *booklet*. Hal ini pula yang membedakan dengan penelitian sebelumnya yang memberikan intervensi berupa paparan informasi *booklet* yang diberikan setiap 2 minggu sekali. Peneliti meminimalisir kejadian ketidak pahaman tersebut dengan

mendampingi responden ketika membaca *booklet* dan memberikan media tersebut kepada responden untuk dibawa pulang sehingga bisa menjadi pegangan pasien selama menjalankan terapi TB paru.

KESIMPULAN

Media *booklet* efektif dalam meningkatkan pengetahuan pasien Tuberkulosis Paru

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2016 [Internet]. Cdc 2016. 2016. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0%0Ahttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+title#0>
2. Kementerian Kesehatan RI. profil Kesehatan Indonesia 2015 [Internet]. Vol. 70, Kesehatan. 2016. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-Indonesia-2015.pdf>
3. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah [Internet]. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. 2015. Available from: dinkesjatengprov.go.id/v2015/dokumen/profil2015/Profil_2015_fix.pdf
4. Tachfouti N, Slama K, Berraho M, Nejari C. The impact of knowledge and attitudes on adherence to tuberculosis treatment: a case-control study in a Moroccan region. *Pan Afr Med J.* 2012;12:52.
5. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. 2014.
6. Zulaekah S. Efektivitas Pendidikan Gizi dengan Media Booklet terhadap Pengetahuan Gizi Anak SD. *J Kesehat Masy.* 2012;7(2):121–8.
7. Asiah I, Munir SM. Gambaran Perilaku Pasien TB Paru terhadap Upaya Pencegahan Penyebaran Penyakit TB Paru pada Pasien yang Berobat di Poli Paru RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. *Fak Kedokt Univ Riau.* 2014;2(April):1–16.
8. Nurjana MA. Faktor Risiko Terjadinya Tuberkulosis Paru Usia Produktif (15-49 Tahun) Di Indonesia. *Media Litbangkes.* 2015;25(3):163–70.
9. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med.* 2013;63(1):37–46.
10. Sarmen R. Gambaran Pengetahuan dan Sikap Pasien TB Paru terhadap Upaya Pengendalian TB di Puskesmas Sidomulyo Kota Pekanbaru. *Jom FK.* 2017;Volume 4(1).
11. Bisallah CI, Rampal L, Lye M-S, Sidik SM, Ibrahim N, Iliyasu Z, et al. Effectiveness of health education intervention in improving knowledge, attitude, and practices regarding Tuberculosis among HIV patients in General Hospital Minna, Nigeria – A randomized control trial. *PLoS One.* 2018;13(2):1–14.
12. Kigozi NG, Heunis JC, Engelbrecht MC, Janse Van Rensburg AP, Van Rensburg HCJD. Tuberculosis knowledge, attitudes and practices of patients at primary health care facilities in a South African metropolitan: Research towards improved health education. *BMC Public Health.* 2017;17(1):1–8.
13. Chinenye NM. Evaluation of Knowledge, Attitude and Practices of TB Diagnosed Patients in Rwanda towards TB Infection. Case of TB Diagnosed Patients in Kigali Urban and Rural

-
- Health Facilities. Int J Sci Res Publ [Internet]. 2014;5(1):2250–3153. Available from: www.ijsrp.org
14. Pratiwi DA. Efektivitas Pemberian Booklet terhadap Remaja Siswa Kelas VIII di SMPN 1 Cangkringan Sleman. 2017.
 15. Ma'munah M. Pengaruh Pendidikan Kesehatan dengan Booklet terhadap Pengetahuan Nutrisi Ibu Laktasi di Wilayah Kerja Puskesmas Ciputat Timur. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. 2015.

Kajian Interaksi Obat Potensial Pada Pasien Gagal Jantung Kongestif Di Salah Satu Rumah Sakit Kota Tasikmalaya Periode April-Mei 2017

Rahayuningsih, Nur¹, Alifiar, Ilham¹, Nurazkia, Sarah¹

¹Prodi Farmasi STIKes Bakti Tunas HusadaTasikmalaya

Corresponding author: Nur Rahayuningsih¹, nur.rahayuridwan@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Gagal jantung adalah salah satu penyebab utama kematian di dunia yang meningkat tiap tahunnya. Pemberian obat yang bermacam-macam dapat mengakibatkan terjadinya interaksi obat. Pemberian terapi obat yang tepat, aman dan efektif serta standar keselamatan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien gagal jantung. Penggunaan terapi obat yang tepat, aman dan efektif dapat ditentukan dengan evaluasi penggunaan obat dan dari kejadian masalah terkait obat diantaranya tepat dosis dan interval pemakaian obat serta adanya potensi interaksi obat.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan mengetahui angka kejadian interaksi obat pada pasien gagal jantung yang dirawat inap di salah satu rumah sakit Kota Tasikmalaya periode April-Mei 2017.

Metode : Penelitian ini menggunakan metode observasional deksriptif dengan pengambilan data prospektif dari wawancara dan rekam medik pasien serta desain *cross sectional*. Data dianalisis secara deskriptif analitik menggunakan *Drug Interaction Facts* dengan sampel yang memenuhi inklusi riwayat gagal jantung kongestif dan pasien dengan diagnosa gagal jantung kongestif yang dirawat di salah satu rumah sakit Kota Tasikmalaya periode April-Mei tahun 2017 serta menyetujui *informed consent*.

Hasil Penelitian : Pasien yang paling banyak mengalami interaksi obat adalah pasien geriatric 59%, jenis kelamin laki-laki 58%, tingkat pendidikan SD 60%, pekerjaan ibu rumah tangga 32% dengan penyakit penyerta gangguan system kardiovaskular 35%. Interaksi terjadi sebanyak 324 kasus dengan mekanisme farmakodinamik 64,2%, tidak diketahui mekanisme 25,6% dan farmakokinetik 10,2%. Tingkat keparahan minor 42,6%, moderat 38,6% dan mayor 18,8%. Level signifikansi 5, 3, 1, 2, 4 masing-masing sebesar 24,7%, 17,9%, 16,4%, 16%, 15,1% dan non signifikan 9,9%.

Kesimpulan : Potensi terjadinya interaksi obat pada pasien gagal jantung yang dirawat inap di salah satu rumah sakit di Tasikmalaya sebesar 100% dengan mekanisme interaksi farmakodinamik 64,2%, signifikansi 5 (24,7%) dan keparahan minor 42,6%.

Kata Kunci : gagal jantung, interaksi obat, prospektif

PENDAHULUAN

Gagal jantung terjadi apabila curah jantung tidak cukup untuk memberikan oksigen yang diperlukan tubuh¹. Pada kondisi gagal jantung kongestif atau *Congestive Heart Failure* (CHF) terjadi akumulasi cairan di dalam paru-paru dan jaringan lainnya dan jantung tidak mampu memompa darah lewat aorta sehingga darah tetap berada di dalam jantung yang mengakibatkan dilatasi rongga jantung dan akumulasi darah dalam vena².

Penderita gagal jantung atau CHF di Indonesia pada tahun 2012 menurut data dari Departemen Kesehatan mencapai 14.449 jiwa penderita yang menjalani rawat inap di rumah sakit. Penderita gagal jantung terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Barat sebanyak 96.487 orang (0,3%), sedangkan jumlah penderita paling sedikit ditemukan di Provinsi Kepulauan Bangka Belitung sebanyak 945 orang (0,1%)³.

Pasien gagal jantung kongestif biasanya menderita penyakit penyerta yang lain sehingga membutuhkan berbagai macam obat dalam terapinya dan terjadi interaksi yang menguntungkan tetapi sebaliknya juga dapat menimbulkan efek yang merugikan atau membahayakan⁴.

Interaksi obat harus dapat dikurangi jumlah dan keparahannya dan masih sedikit penelitian dilakukan di Indonesia khususnya di Kota Tasikmalaya. Penelitian ini bertujuan mengetahui angka kejadian interaksi obat pada pasien gagal jantung yang dirawat inap di salah satu rumah sakit Kota Tasikmalaya periode April-Mei 2017.

METODE

Jenis penelitian observasional deskriptif dengan pengambilan data secara prospektif dan *cross sectional*. Analisis data secara deskriptif analitik dengan sampel yang memenuhi kriteria inklusi pasien gagal jantung kongestif yang dirawat di salah satu rumah sakit Kota Tasikmalaya periode April-Mei tahun 2017 serta menyetujui *informed consent*. Gambaran karakteristik pasien dari rekam medik dianalisis terjadinya interaksi obat berdasarkan jumlah pasien maupun jumlah angka kejadian interaksi dengan *Drug Interaction Fact Book* sebagai standar acuan dan data yang telah terkumpul dikelompokkan berdasar level signifikansi dan dianalisis dengan *Chi Square*

HASIL

Dari 100 pasien gagal jantung yang dirawat inap yang potensial mengalami interaksi obat yaitu pada semua pasien (100%). Jumlah kasus 324 interaksi obat potensial dengan mekanisme interaksi obat yang paling banyak yaitu farmakodinamik sebanyak 208 kasus (64,2%) dengan level signifikansi tertinggi yaitu level signifikansi 5 sebanyak 80 kasus (24,7%) dan keparahan minor 138 (42,6%).

PEMBAHASAN

Kajian Demografi

Dari 100 pasien yang diteliti, 100% pasien mengalami interaksi obat (Tabel 1). Risiko terjadinya interaksi obat meningkat dengan meningkatnya jumlah obat yang diresepkan per pasien⁵. Pasien berjenis kelamin laki-laki (58%) lebih banyak dibandingkan dengan perempuan (42%). Menurut *American Heart Association* (AHA) laki-laki memiliki risiko lebih besar untuk terkena serangan jantung dan kejadiannya lebih awal dari wanita. Estrogen dalam wanita memiliki sifat protektif dengan meningkatkan rasio *High Density Lipoprotein* (HDL) yang merupakan faktor pelindung dari proses *atherosclerosis*⁶. Perbedaan ini akan hilang saat wanita mengalami menopause dan bermakna bahwa wanita akan beresiko terkena penyakit jantung yang sama dengan pria. Seiring pertambahan usia, pembuluh darah menjadi kurang fleksibel, sehingga menyulitkan aliran darah. Penimbunan lemak menjadi plak juga

berkumpul disepanjang dinding arteri dan memperlambat aliran darah dari jantung. Faktor risiko lain seperti tekanan darah tinggi, merokok dan diabetes juga meningkatkan risiko untuk terkena serangan jantung⁷.

Penyakit hipertensi dapat berkontribusi bagi perkembangan gagal jantung sebanyak 50-60% dari pasien⁸. Berdasarkan Tabel 1 usia pasien gagal jantung yang paling banyak mengalami potensi interaksi obat berusia >56 tahun dengan kejadian interaksi obat sebesar 59%. Hal ini berkaitan dengan proses menua yang menyebabkan peningkatan proses aterosklerosis pada pembuluh darah. Semakin bertambahnya usia seseorang akan semakin berisiko terkena serangan jantung⁹.

Profil Penggunaan Obat

Dari Tabel 2 dapat dilihat ada 4 golongan obat gagal jantung yang digunakan yaitu inotropik positif, Diuretik, Vasodilator dan Beta bloker. Obat diuretik golongan *loop* diuretik (furosemid) paling sering digunakan. Diuretik ini dapat mengurangi volume cairan melalui penghambatan reabsorpsi garam dan air, menurunkan tekanan pengisian jantung sehingga menurunkan tekanan dinding jantung, edema pulmonar, kongestif perifer dan aktivasi neurohormonal. Antagonis aldosteron direkomendasikan pada terapi dengan ACEI dan diuretik loop pada gagal jantung lanjut dengan disfungsi sistolik (fraksi ejeksi $\leq 35\%$) untuk mengurangi mortalitas dan morbiditas (terbukti untuk spironolakton)¹⁰.

Kajian Interaksi Obat

Dilihat dari Tabel 3, mekanisme interaksi yang paling banyak terjadi adalah interaksi farmakodinamik sebanyak 208 (64,2%). Sebuah studi mengidentifikasi 3766 laporan kasus interaksi obat dari 47 negara dan sebanyak 46 kombinasi (41%) merupakan interaksi farmakodinamik¹¹. Sebuah studi lain juga menemukan bahwa potensial interaksi obat-obat yang paling sering terjadi adalah interaksi farmakodinamik secara alami¹².

Berdasarkan hasil analisis tingkat keparahan moderat sebanyak 125 (38,6%) interaksi, tingkat moderat ini berpotensi memberikan efek yang sedang, menyebabkan kerusakan pada organ sehingga membutuhkan pengobatan tambahan dan tingkat keparahan mayor sebanyak 61 (18,8%) interaksi. Tingkat keparahan mayor berpotensi memberikan efek yang fatal, menyebabkan kerusakan menetap pada organ tubuh hingga kematian, sehingga kombinasi obat tersebut harus dihindari atau dapat menggunakan alternatif lain pada pasien dan diperlukan adanya pengawasan atau monitoring secara ketat terhadap kombinasi obat yang diberikan. Tingkat keparahan yang paling banyak ditemukan adalah tingkat keparahan minor sebanyak 138 (42,6%) interaksi. Keparahan minor berpotensi memberikan pengaruh atau efek yang ringan, sehingga dapat diatasi dengan baik tanpa perlu adanya pengobatan tambahan sehingga kombinasi obat dapat diberikan atau tidak memerlukan perubahan apapun dalam pengobatan¹³. Level signifikansi yang terbanyak yaitu signifikansi 5 sebanyak 80 (24,7%) interaksi. Dapat dilihat pada Tabel 4 sampai dengan 9.

KESIMPULAN

Potensi terjadinya interaksi obat pada pasien gagal jantung yang dirawat inap di salah satu rumah sakit di Tasikmalaya sebesar 100% dengan mekanisme interaksi farmakodinamik 64,2%, signifikansi 5 (24,7%) dan keparahan minor 42,6%.

KELEMAHAN PENELITIAN

Kajian interaksi yang dilakukan masih bersifat kajian interaksi potensial belum interaksi faktual. Dengan demikian interaksi yang terjadi hanya berdasarkan pengkajian secara teoritis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Salah Satu Rumah Sakit di Kota Tasikmalaya tempat penelitian ini dilakukan dan kepada pasien yang telah menandatangani *informed consent* sebagai bentuk kesediaannya menjadi subjek dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Katzung B. Farmakologi Dasar dan Klinik. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2013. p 235- 249
2. Sembulingam K, Prema S. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Tangerang Selatan : Binarupa Aksara; 2013. p 165-166.
3. Anonim. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan tahun 2013.
4. Ekawati. Studi Interaksi Obat Pasien Hipertensi Rawat Inap di RSUP Dr. Wahidin Sudiro Husodo Makassar. Karya Tulis Ilmiah. Makassar : Jurusan Farmasi Poltekkes; 2010. p 1-4
5. Neto N, Junior P, Guidoni B, Souza F, Tettamanti G. Incidence and Predictors of Adverse Drug Reactions Caused by Drug-Drug Interactions in Elderly Outpatients: A Prospective Cohort Study. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2012;15(2) : 332-343
6. Hamzah R. Naskah Publikasi. *Hubungan Usia Dan Jenis Kelamin Dengan Kualitas Hidup Pada Penderita Gagal Jantung Di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta*. 2016. p 5.
7. Prasetya N, Raka K, Dewa A. Kajian Interaksi Obat pada Pengobatan Pasien Gagal Ginjal Kronis Hipertensi di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2007. Denpasar : Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana; 2008.
8. Purbianto. Faktor Resiko Yang Mempercepat Terjadinya Komplikasi Gagal Jantung Pada Klien Hipertensi ". *Jurnal keperawatan* 2013; IX (2) : 148-149
9. Nicholson, C. Heart Failure a Clinical Nursing Handbook. John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
10. Setiawati A, Nafrialdi. Obat Gagal Jantung. Dalam: Gunawan, Sulistia G, editor. Farmakologi dan Terapi. Jakarta : Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009. p. 299-313.
11. Strandell J, Wahlin S. Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interaction reported to VigiBase, the WHO global individual case safety report database. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 : 633.
12. Chavda N.B, Solanky P.P, Baria H, Naik R, Bharti K. Study of potential drug-drug interaction between prescribed drugs in patients attending outpatient department of medicine

-
- at tertiary-care hospital in south Gujarat region. *National Journal of Physiology, Pharmacy, and Pharmacology* 2015; 5(3) : 236.
13. Tatro, D.S. Drug Interaction Facts. California: Wolters Kluwer Health, Inc; 2009.
 14. Syamsudin. Interaksi Obat Konsep Dasar dan Klinis. Jakarta : UI-Press; 2012. p 1, 2-10, 36-65.
 15. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002; 20 : 1015-1022.

LAMPIRAN TABEL

Tabel 1. Karakteristik Pasien Gagal Jantung yang Mengalami Interaksi Obat

Karakterisasi	Frekuensi (n=100)	Persentase
Interaksi Obat		
Dengan Interaksi Obat	100	100%
Tanpa Interaksi Obat	0	0
Jenis Kelamin		
Laki-laki	58	58 %
Perempuan	42	42%
Usia		
Remaja (12-22 th)	1	1%
Dewasa (23-45 th)	13	13%
Paruh Baya(46-55th)	27	27%
Lansia (>56 th)	59	59%

Sumber : Data Primer dan Sekunder

Tabel 2. Profil Penggunaan Obat pasien Gagal Jantung Kongestif

Nama Obat	Frekuensi Obat	Persentase (%)
Inotropik Positif		
Digoksin	39	17,4%
Diuretik		
Loop Diuretik		
Furosemid	91	40,6%
Diuretik Hemat-Kalium		
Spironolakton	1	0,4%
Kombinasi (Furosemid+Spironolakton)		
	11	5%
Vasodilator		
ACEI		
Ramipril	29	12,9%
Kaptopril	6	2,7%
Lisinopril	1	0,4%
ARB		

Candesartan	2	0,9%
Valsartan	2	0,9%
Telmisartan	5	2,2%
Nitrat		
ISDN	17	7,6%
Kombinasi		
(Ramipril+ISDN)	11	4,9%
(Kaptopril+Telmisartan)	2	0,9%
Beta Bloker		
Bisoprolol	7	3,2%
Total	224	100%

Sumber : Rekam medik

Tabel 3. Kajian Interaksi Obat Potensial

No	Kajian Interaksi Obat	Parameter	Jumlah Kasus	Persentase (%)
1	Mekanisme Interaksi Obat	Farmakokinetik	33	10,2
		Farmakodinamik	208	64,2
		Tidak diketahui	83	25,6
		Total	324	100%
2	Tingkat Keparahan	Mayor	61	18,8
		Moderate	125	38,6
		Minor	138	42,6
		Total	324	100%
3	Nilai Signifikansi	Signifikansi 1	53	16,4
		Signifikansi 2	52	16,0
		Signifikansi 3	58	17,9
		Signifikansi 4	49	15,1
		Signifikansi 5	80	24,7

Non Signifikansi 32 9,9

Total 324 100%

Sumber data : Primer dan Sekunder

Tabel 4. Pola Interaksi Obat Potensial Tingkat Signifikansi 1

Interaksi Obat	Mekanisme Interaksi			Level Sign	Tingkat Keparahan	Jumlah Kasus (n=53)	Efek	Monitoring
	F K	F D	T D					
Digoksin Furosemid		√		1	Mayor	34	Digoksin Meningkat	Aritmia
Aspilet As mefenamat		√		1	Mayor	3	Iritasi Lambung	Gejala Rasa Nyeri
Ramipril/ Kaptopril Spironolakton			√	1	Mayor	5	Peningkata n Serum Kalium	Kadar kalium , fungsi ginjal
Aspilet Ketorolak		√		1	Mayor	5	Peningkata n efek samping Ketorolak (Sinergis)	Pendarahan
KSR Spironolakton		√		1	Mayor	6	Peningkata n kadar Serum Kalium	Kadar kalium

FK : Farmakokinetik, FD: Farmakodinamik, TD :Tidak Diketahui Mekanisme

Tabel 5. Pola Interaksi Obat Potensial Tingkat Signifikansi 2

Interaksi Obat	Mekanisme Interaksi			Level Sign	Tingkat Keperahan	Jumlah Kasus (n=52)	Efek	Monitoring
	F K	F D	T D					
Aspilet Deksametason	√			2	Moderate	2	Menurunkan efektivitas aspilet	Dosis pemberian aspilet
Aspilet Ramipril/ Kaptopril		√		2	Moderate	24	Hipotensi penggunaan awal	TD
Digoksin Spirolakton		√		2	Moderate	5	Peningkatan digoksin	Gejala Toksitas Digoksin
Kaptopril Makanan	√			2	Moderate	9	Penurunan Kaptopril	TD
Aspilet Bisoprolol		√		2	Moderate	5	Penurunan Bisoprolol	TD
Aspilet Insulin		√		2	Moderate	5	Penurunan glukosa serum insulin	Konsentrasi glukosa darah
Glimepirid Ramipril		√		2	Moderate	1	Hipoglikemia	Konsentrasi glukosa darah
Glimepirid Aspilet		√		2	Moderate	1	Hipoglikemia	Konsentrasi glukosa darah

Tabel 6. Pola Interaksi Obat Potensial Tingkat Signifikansi 3

Interaksi Obat	Mekanisme Interaksi			Level Sign	Tingkat Keparahan	Jumlah Kasus (n=58)	Efek	Monitoring
	F K	F D	T D					
Furosemid		√		3	Minor	34	Hipotensi Meningkat ¹⁴	TD
Ramipril/ Kaptopril								
Aspilet	√			3	Minor	12	Peningkatan pH lambung	pH lambung
Omeprazol								
Aspilet	√			3	Minor	6	Penurunan Spironolaktone	TD dan kalium
Spironolaktone								
Aspilet	√			3	Minor	5	Peningkatan aspilet	pH urin
Biknat								
Diazepam	√			3	Minor	1	Peningkatan diazepam	Interval dosis obat
Omeprazole								

Tabel 7. Pola Interaksi Obat Potensial Tingkat Signifikansi 4

Interaksi Obat	Mekanisme Interaksi			Level Sign	Tingkat Keparahan	Jumlah Kasus (n=49)	Efek	Monitoring
	F K	F D	T D					
KSR		√		4	Moderate	26	Peningkatan serum kalium	Kadar kalium
Ramipril/ Kaptopril								
Digoksin		√		4	Moderate	16	Peningkatan serum digoksin	Gejala Toksisitas Digoksin
Ramipril								
Diazepam			√	4	Moderate	1	Peningkatan serum digoksin	Gejala Toksisitas Digoksin
Digoksin								

Digoksin	√	4	Moderate	3	Peningkatan serum digoksin	Gejala Toksisitas Digoksin
Omeprazol						
Digoksin	√	4	Moderate	2	Peningkatan serum digoksin	Gejala Toksisitas Digoksin
Sukralfat						
Ramipril	√	4	Moderate	1	Peningkatan sulfat ferosus	Interval pemberian-ferosus
Sulfat ferosus						

Tabel 8. Pola Interaksi Obat Potensial Tingkat Signifikansi 5

Interaksi Obat	Mekanisme Interaksi			Level Sign	Tingkat Keparahan	Jumlah Kasus (n=80)	Efek	Monitoring	
	F K	F D	T D						
Furosemid			√	5	Minor	60	Penurunan furosemid ⁴	Diuresis	
Aspilet									
Asmef / Ketorolak/diklofenak			√	5	Minor	9	Perubahan terapeutik asmef/ketorolak/diklofenak	Diuresis	
Ranitidin									
Furosemid		√		5	Minor	8	Penurunan furosemid	Diuresis	
PCT									
Diazepam			√	5	Minor	1	Perubahan efektivitas diazepam	Pantau klinis	Respon
Ranitidin									
Glimepirid			√	5	Minor	2	Hiperglikemia	Kadar Darah	gula
Furosemid									

Tabel 9. Pola Interaksi Obat Potensial Tingkat Non-Signifikansi

Interaksi Obat	Mekanisme Interaksi			Level Sign	Tingkat Keparahan	Jumlah Kasus (n=32)	Efek	Monitoring
	F K	F D	T D					
Klopidogrel Aspilet	√			Non	Moderate	1	Resiko Pendarahan Meningkat	Pendarahan
Klopidogrel Omeprazol	√			Non	Mayor	4	Meningkatkan serangan jantung	Penggantian Obat lambung
Furosemid Dexametason	√			Non	Moderate	2	Hipokalemia	Gejala Hiperkalemia
Aspilet Amlodipin	√			Non	Moderate	8	Penurunan amlodipin ¹⁵	TD
Amlodipin Ketorolak	√			Non	Moderate	2	Penurunan amlodipin	TD
Furosemid Albuterol	√			Non	Moderate	1	Hipokalemia	Gejala Hiperkalemia
Ramipril Insulin	√			Non	Moderate	2	Peningkatan efek insulin	Kadar glukosa darah
Ondansetron Tramadol	√			Non	Mayor	1	Penurunan tramadol	Kadar kalium
Furosemid Pantoprazol/ Omeprazol	√			Non	Moderate	2	Hipomagnesiemia	Kadar magnesium
Cefotaxim Furosemid			√	Non	Moderate	1	Nefrotoksitas	Fungsi ginjal
KSR Lisinopril	√			Non	Mayor	1	Peningkatan KSR, Hiperkalemia	Kadar kalium, fungsi ginjal
Furosemid lisinopril	√			Non	Moderate	1	Hipotensi	TD, elektrolit,

Furosemid MP	√	Non	Moderate	1	Hipokalemia	fungsi ginjal Gejala Hiperkalemia
Furosemid Laktulosa	√	Non	Moderate	1	Penurunan furosemid	Diuresis
Levofloxacin Laktulosa	√	Non	Moderate	1	Gangguan elektrolit	Gejala gangguan elektrolit
KSR Valsartan	√	Non	Mayor	2	Peningkatan serum kalium	Kadar kalium
Furosemid Insulin	√	Non	Moderate	1	Hiperglikemia	Kadar glukosa darah

Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Tingkat Kepatuhan Pasien Tuberkulosis

(Studi Dilakukan di Puskesmas Kota Malang)

Ayuk Lawuningtyas Hariadini,^{1*} **Hananditia Rachma Pramestutie**,¹ **Ratna Kurnia Illahi**,¹ dan **Putu Mita Anggraini**.²

¹Departemen Farmasi Komunitas, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang 65145, INDONESIA

²Program Studi Sarjana Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang 65145, INDONESIA

*Email korespondensi: ayukhariadini@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Tingginya resistensi Tuberkulosis (TB) di Indonesia terjadi karena pasien tuberkulosis harus meminum OAT (Obat Anti Tuberkulosis) setiap hari dalam jangka lama. Hal ini akan meningkatkan risiko ketidakpatuhan pasien pada pengobatan. Salah satu faktor yang dapat meningkatkan kepatuhan adalah dukungan keluarga.

Tujuan: Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan dukungan keluarga dengan tingkat kepatuhan pasien tuberkulosis di Puskesmas Kota Malang.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional, dengan rancangan penelitian korelasional *cross sectional*. Teknik penarikan sampel pasien dan Puskesmas menggunakan metode *purposive sampling*. Jumlah sampel yang diperoleh adalah 90 sampel. Pasien TB yang masuk dalam penelitian adalah pasien dalam tahap intensif maupun lanjutan dan tinggal dengan keluarga. Instrumen yang digunakan pada penelitian ini yaitu kuesioner dukungan keluarga yang terdiri dari dukungan instrumental, penilaian, informasional, dan emosional serta kuesioner kepatuhan *Morisky* (MMAS-8). Hasil penelitian digambarkan dengan variabel skor kuesioner dukungan keluarga dan kepatuhan, selanjutnya kedua variabel diuji dengan metode analisis korelasi *Pearson product moment* untuk mengetahui hubungan antara kedua variabel.

Hasil penelitian: Nilai korelasi *Pearson* yang diperoleh sebesar 0,720 yang menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara dukungan keluarga dengan tingkat kepatuhan pasien tuberkulosis. Hasil analisis juga menghasilkan signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$), menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kedua variabel.

Kesimpulan: Terdapat hubungan kuat yang signifikan antara dukungan keluarga dengan tingkat kepatuhan pasien TB.

Kata Kunci: Dukungan Keluarga, Kepatuhan Pasien, Pengobatan Tuberkulosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan dunia yang penting, karena lebih kurang sepertiga penduduk dunia terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*³. Indonesia sebagai negara berkembang menempati urutan ke-4 kasus TB paru di dunia¹. Provinsi Jawa

Timur merupakan salah satu penyumbang terbanyak kedua penemuan kasus pasien TB paru di tingkat nasional³.

Dalam penanggulangan TB pemerintah memiliki program pengobatan TB di Puskesmas dimana sebanyak 98% puskesmas di kabupaten dan kota di Indonesia telah menerapkan sistem DOTS³. Strategi DOTS memiliki 5 komponen, salah satunya ialah pengobatan dengan paduan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) jangka pendek dengan pengawasan langsung oleh Pengawas Minum Obat (PMO)³. Seorang PMO sebaiknya adalah petugas kesehatan, namun karena kurangnya jumlah tenaga kesehatan di Indonesia menyebabkan sebagian besar PMO adalah keluarga, namun peran keluarga sebagai PMO dirasa kurang karena kurangnya sarana pengembangan PMO berupa pelatihan dan penyuluhan¹⁴, sedangkan diketahui bahwa PMO keluarga berperan dalam kepatuhan pasien. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Hutapea tahun 2010 terkait pengaruh dukungan keluarga terhadap kepatuhan minum OAT, diperoleh hasil semakin tinggi dukungan keluarga, semakin tinggi pula tingkat kepatuhan penderita minum OAT⁹.

Berdasarkan hasil kedua penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa walaupun dengan minimnya pelatihan dan penyuluhan pada keluarga sebagai PMO, dukungan keluarga tetap mempengaruhi kepatuhan pasien minum OAT. Dimana semakin tinggi dukungan keluarga, semakin tinggi pula tingkat kepatuhan penderita minum OAT.

Oleh sebab itu, penelitian ini dianggap penting untuk dilakukan karena dari data Dinas Kesehatan Jawa Timur tahun 2005 diketahui Kabupaten Malang merupakan salah satu penyumbang terbesar angka ketidakpatuhan minum OAT yaitu sebesar 25%⁴. Pengobatan yang tidak patuh dapat mengakibatkan resistensi bakteri terhadap OAT atau *Multi Drug Resistance* (MDR) yang harus dicegah dan ditanggulangi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan dukungan keluarga dengan tingkat kepatuhan pasien tuberkulosis (TB) di Puskesmas Kota Malang, guna melengkapi data kepatuhan pasien terhadap pengobatan TB di wilayah Malang Raya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode penelitian observasional, dengan desain penelitian korelasional *cross sectional* pada seluruh pasien tuberkulosis yang datang ke Puskesmas untuk menebus/mengambil obat tuberkulosis dengan membawa resep atau kartu berobat tuberkulosis di tiga puskesmas kota Malang pada bulan Oktober hingga Desember 2016. Desain penelitian ini sudah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan nomor 367/EC/KEPK-S1-FARM/09/2016.

Teknik penarikan sampel menggunakan metode *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi yang sudah ditentukan oleh peneliti. Jumlah responden yang didapatkan sebanyak 90 orang pasien tuberkulosis yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi antara lain pasien yang menembus resep Tuberkulosis atau yang membawa kartu berobat di Puskesmas Kota Malang, pasien tuberkulosis yang termasuk dalam tahap pengobatan intensif maupun lanjutan, serta pasien yang tinggal dengan keluarga. Kriteria eksklusi antara lain pasien yang tidak kooperatif, pasien yang tidak menggunakan OAT jenis *Fixed Dose Combination* (FDC). *Variabel independent* pada penelitian ini adalah dukungan keluarga dan *variabel dependent* adalah kepatuhan pasien dalam pengobatan tuberkulosis di Puskesmas Kota Malang. Puskesmas yang dipilih dalam penelitian merupakan Puskesmas

yang memiliki poli TB dan program DOTS dalam pelayanannya di Kota Malang, yaitu Puskesmas Janti, Puskesmas Kedungkandang dan Puskesmas Ciptomulyo.

Instrumen penelitian yang digunakan adalah kuesioner dukungan keluarga dan kuesioner kepatuhan pengobatan. Kuesioner tentang tingkat kepatuhan didasarkan pada kuesioner baku *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) yang terdiri dari 8 pernyataan yang sudah dialihbahasakan ke dalam bahasa Indonesia. Sedangkan untuk kuesioner dukungan keluarga dibuat dengan memberikan pernyataan yang terdiri dari empat kelompok pernyataan yang meliputi dukungan informasional, dukungan penilaian, dukungan instrumental, dan dukungan emosional dengan total 20 pernyataan. Semua pernyataan dalam kuesioner disusun dalam bentuk pernyataan positif dan menggunakan skala likert dengan 4 pilihan jawaban, yang terdiri dari jawaban selalu (SL) bernilai 4, sering (SR) bernilai 3, kadang-kadang (KD) bernilai 2, tidak pernah (TP) bernilai 1.

Uji reliabilitas dan validitas kuesioner dilakukan pada 30 responden sesuai dengan kriteria inklusi peneliti, di luar sampel penelitian. Data yang diperoleh kemudian dilakukan uji dengan SPSS.

Analisis data dilakukan dengan cara mengkategorikan hasil kuesioner dukungan keluarga dan kepatuhan menjadi kategori kurang, cukup dan baik. Kriteria Dukungan Keluarga berdasarkan nilai persentase¹. Dukungan keluarga kurang apabila interval 25-50%, cukup apabila interval 51-75% dan baik apabila interval 76-100%¹. Hasil dukungan keluarga dikonversi ke dalam bentuk persentase (%), dengan rumus:

Nilai (%) =

$$\frac{\text{jumlah skor tiap responden}}{\text{jumlah skor maksimum}} \times 100 \%$$

Keterangan:

Jumlah skor maksimum yang digunakan untuk masing-masing komponen dukungan keluarga adalah 20; Jumlah skor yang digunakan untuk dukungan keluarga secara keseluruhan adalah 80.

Kriteria kepatuhan berdasarkan hasil skor kuesioner dimana kepatuhan kurang apabila hasil skor <6, kepatuhan cukup apabila hasil skor pada interval 6 - <8, dan kepatuhan baik apabila hasil skor 8¹⁰.

Selanjutnya dilakukan analisis hubungan dukungan keluarga dan kepatuhan pasien dengan uji korelasi product moment (*Pearson*). Nilai korelasi berada di antara -1 s/d 1. Bila nilai = 0, berarti tidak ada korelasi atau tidak ada hubungannya antara variabel independen dan dependen. Nilai = +1 berarti terdapat hubungan yang positif antara variabel independen dan dependen. Nilai = -1 berarti terdapat hubungan yang negatif antara variabel independen dan dependen¹.

Adapun makna dari nilai korelasi *Pearson* adalah: (1) 0,0 - 0,2 bermakna sangat lemah, (2) 0,21 - 0,4 bermakna lemah, (3) 0,41 - 0,6 bermakna sedang, (4) 0,61 - 0,8 bermakna kuat, dan (5) 0,81 - 1,0 bermakna kuat¹.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Subyek Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh informasi mengenai karakteristik responden seperti jenis kelamin, usia, pendidikan terakhir, pekerjaan, lama mendapatkan pengobatan tuberkulosis, dan hasil pertanyaan kuesioner. Data lengkap dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Data Demografi Responden di Puskesmas Kota Malang

Dukungan Keluarga

Pengukuran dukungan keluarga pada penelitian ini menggunakan kuesioner dukungan keluarga yang terdiri dari dukungan instrumental, penilaian, informasional, dan emosional. Kuesioner ini telah diuji validitas dan reliabilitasnya serta telah dinyatakan laik etik. Profil dukungan keluarga yaitu sebagai berikut:

Tabel 2. Profil Dukungan Keluarga

Kepatuhan Pengobatan

Pengukuran kepatuhan pengobatan pada penelitian ini menggunakan kuesioner baku kepatuhan MMAS-8. Kuesioner ini telah diuji validitas dan reliabilitasnya serta telah dinyatakan laik etik. Profil kepatuhan pengobatan yaitu sebagai berikut:

Tabel 3. Profil Kepatuhan Pasien terhadap Pengobatan

Hubungan Dukungan Keluarga dengan Tingkat Kepatuhan Pengobatan

Untuk mengetahui hubungan dukungan keluarga dengan tingkat kepatuhan pengobatan pasien, digunakan analisis korelasi *pearson*. Pada penelitian ini, diperoleh hubungan yang kuat antara dukungan keluarga dengan tingkat kepatuhan pasien tuberkulosis. Hasil Uji Korelasi Pearson dan nilai signifikansi (*p*) adalah sebagai berikut:

Tabel 4. Hasil Uji Korelasi *Pearson*

PEMBAHASAN

Proporsi pasien yang menderita tuberkulosis lebih banyak berjenis kelamin laki-laki. Hasil penelitian ini sesuai dengan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2014 yang menyebutkan bahwa klien TB paru laki-laki 1,5 kali lebih tinggi dibandingkan perempuan².

Prevalensi usia, persentase terbanyak berusia 21-40 tahun sebesar 48 orang (53,33%). Hasil penelitian ini sesuai dengan data Depkes yang diperkirakan 75% pasien TB berada pada usia produktif antara 15-50 tahun².

Pendidikan terakhir responden terbanyak adalah SMA sebesar 38,89% (35 pasien) sedangkan yang paling sedikit tidak sekolah sebesar 2,22% (2 pasien). Pengetahuan pasien adalah salah satu faktor yang mempengaruhi kepatuhan pengobatan. Dengan tingkat pendidikan yang semakin tinggi maka pengetahuan seseorang akan semakin meningkat, dan dapat lebih mudah untuk memahami pengobatan yang dijelaskan, sehingga pasien akan lebih patuh terhadap pengobatannya¹².

Pekerjaan responden yang paling banyak adalah sebagai pegawai swasta yaitu 27 orang (30,00%). Pasien yang sehari-hari bekerja di luar rumah memungkinkan lebih banyak berinteraksi dan berkomunikasi dengan orang lain. Terkadang ada beberapa pasien yang tidak menggunakan masker selama pengobatan sehingga tuberkulosis menyebar saat berbicara dengan orang lain.

Persentase terbanyak lama pasien mendapatkan pengobatan Tuberkulosis, yaitu 3-6 bulan sebanyak 64 orang (71,11%). Hal ini dikarenakan pasien yang sudah mendapatkan pengobatan lama biasanya akan lebih patuh dan rajin untuk ke Puskesmas, karena pengobatannya hampir selesai sehingga saat melakukan penelitian ini lebih banyak menemui pasien dengan lama pengobatan 3-6 bulan.

Untuk kategori dukungan instrumental dapat diketahui bahwa dukungan instrumental yang diperoleh responden tergolong baik. Dukungan instrumental merupakan sumber pertolongan praktis dan konkrit⁷. Dukungan instrumental yang baik dapat mengembalikan energi atau semangat yang menurun pada anggota keluarga⁶. Namun untuk masing-masing pertanyaan masih terdapat responden yang menjawab kadang-kadang bahkan tidak pernah, seperti pada pertanyaan tentang apakah keluarga memperhatikan setiap jenis makanan yang dikonsumsi pasien, apakah keluarga mengusahakan untuk menyediakan obat-obatan yang dibutuhkan serta apakah keluarga pasien mempunyai cukup waktu untuk menemani kontrol. Hal ini terjadi karena masih terdapat keluarga pasien yang tidak memperhatikan pasien karena adanya pengaruh faktor eksternal yaitu budaya dalam keluarga yang menentukan cara pemberian dukungan instrumental.

Pada kategori dukungan penilaian dapat diketahui bahwa dukungan penilaian yang diperoleh responden tergolong baik. Dukungan penilaian merupakan sebuah dukungan umpan balik, membimbing dan menengahi pemecahan masalah, sebagai sumber dan validator identitas anggota keluarga diantaranya memberikan *support*, penghargaan, perhatian⁷. Dukungan penilaian yang tinggi akan membuat responden dapat melihat segi positif dalam dirinya, sehingga menambah kepercayaan diri dalam menghadapi berbagai tekanan atau stress⁹. Untuk masing-masing pertanyaan masih terdapat responden yang menjawab kadang-kadang bahkan tidak pernah, seperti pada pertanyaan tentang apakah keluarga membandingkan pasien dengan orang lain yang patuh menjalankan pengobatan dimana mayoritas pasien menjawab tidak pernah. Hal ini karena berdasarkan hasil wawancara keluarga pasien kebanyakan tidak mengetahui pasien lain yang menderita penyakit yang sama dengan anggota keluarganya, sehingga tidak pernah dibandingkan.

Pada kategori dukungan informasional dapat diketahui bahwa dukungan informasional yang diperoleh responden tergolong baik. Dukungan informasional keluarga berfungsi sebagai sebuah kolektor dan *diseminator* (penyebar) informasi tentang dunia, menjelaskan tentang pemberian saran, sugesti, informasi yang dapat digunakan mengungkapkan suatu masalah⁷. Dukungan informasional bermanfaat dalam memberikan informasi kepada klien TB tentang pengobatan TB, jadwal pengobatan, serta saran untuk merawat penyakit TB agar tidak menjadi parah⁹. Namun untuk masing-masing pertanyaan masih terdapat responden yang menjawab kadang-kadang bahkan tidak pernah, hal ini terjadi karena tidak semua keluarga pasien memahami tentang pengobatan TB, karena kurangnya penjelasan dari tenaga kesehatan pada Keluarga serta minimnya pelatihan dan penyuluhan yang diberikan bagi keluarga¹⁵. Sehingga diharapkan terdapat program pelatihan dan penyuluhan bagi PMO khususnya keluarga.

Pada kategori dukungan emosional dapat diketahui bahwa dukungan emosional yang diperoleh responden tergolong baik. Dukungan emosional meliputi dukungan yang diwujudkan dalam bentuk afeksi, adanya kepercayaan, perhatian, mendengarkan dan di dengarkan⁷. Dukungan emosional dalam keluarga akan mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anggota keluarga termasuk persepsi dalam kebutuhan pengobatannya serta motivasi pengobatan⁶. Untuk masing-masing pertanyaan masih terdapat responden yang menjawab kadang-kadang bahkan tidak pernah, seperti pada pertanyaan tentang apakah keluarga memberikan semangat, dukungan dan mendengar keluhan pasien, padahal dukungan emosional ini sangat penting bagi kepatuhan pasien. Pasien yang menjawab tidak pernah atau kadang ini, dipengaruhi oleh faktor rendahnya kedekatannya dengan keluarga sehingga tidak pernah diberi semangat, didengar keluh kesahnya dan diberikan motivasi.

Dari hasil diatas diketahui hanya dukungan informasional yang memiliki persentase dukungan kategori kurang, yaitu sebesar 1,11%. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya kurang informasi yang diterima oleh keluarga mengenai penyakit TB paru, keluarga kurang terampil dalam menyampaikan informasi kepada klien TB paru, dan karena klien sendiri yang tidak mau melaksanakan informasi yang diterima dari keluarga.

Berdasarkan hasil kuesioner kepatuhan untuk pertanyaan tentang apakah pasien pernah lupa untuk meminum obat sebesar 88,89% menjawab tidak. Berdasarkan hasil tersebut, diketahui mayoritas responden tidak pernah lupa untuk meminum obatnya. Pada pertanyaan tentang apakah selama 2 minggu terakhir ada hari dimana pasien tidak minum obat, diperoleh 100% menjawab tidak. Pada pertanyaan nomor 3 tentang, apakah pasien pernah berhenti minum obat tanpa memberitahu ke tenaga kesehatan karena merasa kondisinya semakin memburuk, sebesar 98,89% menjawab tidak. Berdasarkan hasil tersebut, diketahui bahwa mayoritas responden tidak pernah berhenti minum obat tanpa memberitahu ke tenaga kesehatan karena merasa kondisinya semakin memburuk. Pada pertanyaan tentang apakah pasien pernah lupa membawa obatnya jika dalam suatu perjalanan, diketahui dari 90 responden 86,67% menjawab tidak. Berdasarkan hasil tersebut, diketahui bahwa sebagian besar pasien tidak pernah lupa untuk membawa obatnya jika dalam suatu perjalanan. Pada pertanyaan tentang apakah kemarin pasien sudah meminum obatnya, sebesar 97,78% responden menjawab ya. Berdasarkan hasil ini diketahui bahwa kepatuhan pasien dalam menjalankan pengobatannya termasuk baik. Pada pertanyaan tentang apakah pasien pernah berhenti minum obatnya jika merasa kondisinya sudah membaik, diketahui sebesar 97,78% menjawab tidak. Berdasarkan hasil tersebut, diketahui sebagian besar responden tidak pernah berhenti minum obat walaupun merasa kondisinya sudah membaik. Pada pertanyaan tentang apakah pasien pernah merasa terganggu karena jadwal minum obat yang setiap hari, diketahui 58,89% menjawab tidak dan 41,11% menjawab ya. Berdasarkan hasil tersebut diketahui mayoritas pasien tidak merasa terganggu akan jadwal minum obat yang setiap hari. Pada pertanyaan tentang seberapa sering pasien memiliki kesulitan untuk meminum obat yang didapat, dari 90 responden diketahui 53,33% menjawab tidak. Berdasarkan hasil tersebut, diketahui mayoritas responden tidak mengalami kesulitan untuk minum obat yang didapat. Berdasarkan hasil wawancara, terdapat dukungan keluarga yang membantu menyediakan obat dan selalu mengingatkan pasien untuk meminum obatnya membuat pasien tidak merasa kesulitan.

Berdasarkan data kepatuhan pasien dalam menjalankan pengobatannya diperoleh pasien dengan kepatuhan baik sebesar 56,67%, sehingga dapat disimpulkan bahwa secara umum kepatuhan responden cenderung tergolong ke dalam kategori baik, karena pasien memiliki

motivasi yang besar untuk mematuhi aturan dalam pengobatan. Motivasi terbesar berasal dari dukungan keluarga pasien. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Palinggi di RSUD A. Makassar Parepare tahun 2013 didapatkan bahwa tingkat kepatuhan minum obat dipengaruhi oleh motivasi dari keluarga¹³.

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh nilai korelasi sebesar $r=0,720$ yang menunjukkan adanya hubungan positif yang bermakna kuat antara variabel dukungan keluarga dengan variabel kepatuhan pasien. Sedangkan berdasarkan penelitian lain, menyatakan bahwa minimnya peran keluarga sebagai PMO karena kurangnya pelatihan dan penyuluhan¹⁵. Jika dibandingkan dengan hasil penelitian ini, diketahui walaupun dengan minimnya pelatihan dan penyuluhan keluarga sebagai PMO, dukungan keluarga tetap berhubungan kuat dengan kepatuhan pengobatan pasien. Hal ini sesuai dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa ada hubungan yang positif dan bermakna antara dukungan sosial keluarga dengan kepatuhan minum obat⁸.

Dilihat dari nilai korelasi *pearson* masing-masing komponen dukungan keluarga didapatkan bahwa dukungan instrumental memiliki nilai korelasi yang paling tinggi sedangkan dukungan emosional memiliki nilai korelasi yang paling rendah. Hal ini terjadi karena dukungan instrumental merupakan sumber pertolongan praktis dan konkrit, sehingga dapat langsung dirasakan oleh pasien. Sedangkan dukungan emosional memiliki nilai korelasi rendah hal ini terjadi karena masih ada penderita yang merasa kurang dekat dengan keluarga sehingga pasien merasa rendahnya afeksi atau simpati dari keluarganya.

Keterbatasan penelitian ini yaitu kurangnya keterbukaan pasien tentang keluarganya, dikarenakan rasa malu atau sungkan untuk menyalahkan anggota keluarganya serta adanya faktor perancu yang juga mempengaruhi kepatuhan selain dukungan keluarga, seperti rumitnya regimen terapi dan lamanya pengobatan.

KESIMPULAN

Hasil penelitian hubungan dukungan keluarga dengan tingkat kepatuhan pasien tuberkulosis di Puskesmas Kota Malang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna dengan tingkat korelasi positif yang kuat antara dukungan keluarga dengan tingkat kepatuhan pasien TB di Puskesmas Kota Malang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arikunto S, 2006. Prosedur Penelitian Suatu Pendekatan Praktik, Ed Revisi VI, Penerbit PT Rineka Cipta, Jakarta.
2. Depkes RI, 2007. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. Jakarta.
3. Depkes, 2015. Profil Kesehatan Indonesia 2014. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
4. Dinas Kesehatan Jawa Timur. 2013, Program Pengendalian Penyakit Menular di Jawa Timur. Surabaya. Seksi Pemberantasan Penyakit Dinas Kesehatan Jawa Timur.
5. Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Timur. 2005. Laporan perkembangan Pelayanan tahun 2003 - 2005. Surabaya. Balai Pengobatan dan Pemberantasan Penyakit Paru (BP4) Surabaya.

6. Friedman, M. 2010. Buku Ajar Keperawatan keluarga: Riset, Teori, dan Praktek. Edisi ke-5. EGC. Jakarta.
7. Friedman. M.M. 2008. Keperawatan Keluarga: Teori dan Praktik. Alih bahasa, Ina DRL., Yoakim A, Editor, Yasmin A., Setiawan, Monica E., Edisi 3. EGC. Jakarta.
8. Handayani, Meery. (2012). Hubungan Dukungan Sosial Keluarga dengan Kepatuhan Minum Obat Pada Penderita Tuberkulosis Paru di Poliklinik Paru RSUP dr. M. Djamil Padang.
9. Herry, E. 2011. Tingkat Kecemasan, Dukungan Sosial, dan Mekanisme Koping Terhadap Kelentingan Keluarga Pada Keluarga Dengan TB Paru di Kecamatan Ciomas Bogor. [serial online]. <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/481>
10. Hutapea, Tahan P., 2010, Pengaruh Dukungan Keluarga terhadap Kepatuhan Minum Obat Anti Tuberkulosis, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Malang.
11. Morisky, D. E., Ang, A., Krousel-wood, M., & Ward, H. J, Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting, J Clins, 2009, 10(5): 4 – 11.
12. Osterberg, L., dan Blaschke, T., 2005, Adherence to Medication, New England Journal of Medicine.
13. Sahat P Manalu, Helper. (2010). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian TB Paru dan Upaya Penanggulangannya. Jurnal Ekologi Kesehatan Vol. 9 No 4, Desember 2010: 1340 – 1346.
14. Siswanto, Abiyoso. 2009. Penyebab putus berobat penderita tuberculosis rawat jalan di RSUD Dr. Saiful Anwar. Makalah Konas VIII PDPI, Batu.
15. Widjanarko, B., Priyadi, N., Nunuk, W., Analisis Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Praktik Pengawas Menelan Obat (PMO) Dalam Pengawasan Penderita Tuberkulosis Paru Di Kota Semarang. Jurnal Promosi Kesehatan Indonesia., 2006, 1(1): 16-19.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Data Demografi Responden di Puskesmas Kota Malang

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	50	55,56
Perempuan	40	44,44
Usia		
< 20	11	12,22
21-40	48	53,33
41-60	27	30,00
61-70	3	3,33
>70	1	1,11
Pendidikan Terakhir		
Tidak Sekolah	2	2,22
SD	8	8,89
SMP	16	17,78
SMA	35	38,89
SMK	6	6,67
Diploma	6	6,67
S ₁	17	18,89
Pekerjaan		
PNS	3	3,33
Pegawai Swasta	27	30,00
Wiraswasta	19	21,11
Tidak Bekerja	10	11,11
Mahasiswa	10	11,11
Ibu Rumah Tangga	21	23,33
PNS	3	3,33
Pegawai Swasta	27	30,00
Lama Mendapatkan Pengobatan		
<1	1	1,11
1- 2	25	27,78
3 – 6	64	71,11

Tabel 2. Profil Dukungan Keluarga

Kategori Dukungan	Persentase (%)			Total (%)
	Baik	Cukup	Kurang	
Instrumental	88,89	11,11	0	100
Penilaian	76,67	23,33	0	100
Informasional	64,44	34,44	1,11	100
Emosional	95,56	4,44	0	100

Tabel 3. Profil Kepatuhan Pasien terhadap Pengobatan

Kepatuhan	Frekwensi	Persentase (%)
	(n)	
Kurang	1	1,11
Cukup	38	42,22
Baik	51	56,67
Total	90	100

Tabel 4. Hasil Uji Korelasi *Pearson*

Data	Nilai Korelasi (r)	Nilai Signifikansi (p value)
Hubungan Dukungan Keluarga dengan Tingkat Kepatuhan Pasien TB:	0,720	<0,001
Dukungan Instrumental	0,610	<0,001
Dukungan Penilaian	0,588	<0,001
Dukungan Informasional	0,574	<0,001
Dukungan Emosional	0,547	<0,001

Pola Peresepan Kortikosteroid Pada Pasien Rawat Jalan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan, Sumatera Utara

Hari Ronaldo Tanjung,^{1*} **Ervin R.A. Laowo**,¹ **Singgar Ni Rudang**,²

¹Departemen Farmakologi, Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, INDONESIA

²Bagian Instalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Kota Medan, Indonesia

*Email korespondensi: harri@usu.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Kortikosteroid merupakan obat yang memiliki indikasi klinis yang sangat luas. Manfaat dari obat ini cukup besar namun penggunaannya harus dibatasi mengingat adanya efek samping yang cukup berat.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola peresepan kortikosteroid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan secara retrospektif. Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari 2017 di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan. Data penelitian berasal dari rekam medik pasien rawat jalan RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan pada bulan Januari 2016 hingga Desember 2016. Pola peresepan kortikosteroid yang diteliti meliputi jenis kortikosteroid yang digunakan, indikasi klinis penggunaan kortikosteroid, bentuk sediaan, jumlah dan jenis penggunaan kombinasi kortikosteroid.

Hasil penelitian: Penelitian ini meliputi 100 rekam medik pasien yang terdiri dari 129 resep dan mengandung 159 item kortikosteroid yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil analisis data menunjukkan *methyl prednisolone* (22,6%) adalah jenis kortikosteroid yang paling banyak digunakan. Kortikosteroid paling sering digunakan untuk penyakit asma (45,91%), dalam bentuk sediaan inhalasi (36,48%) dan terdapat 39% penggunaan kortikosteroid dalam bentuk kombinasi 2 atau lebih jenis kortikosteroid.

Kesimpulan: Sebagian besar jenis kortikosteroid yang diresepkan adalah *methyl prednisolone* dengan indikasi klinis paling banyak untuk penyakit asma. Pola penggunaan kortikosteroid masih sesuai dengan pedoman penggunaan walaupun terdapat beberapa penggunaan kortikosteroid yang belum sesuai. Mengingat besarnya efek negatif dari penggunaan kortikosteroid maka penggunaan kortikosteroid perlu selalu dikontrol dengan baik oleh tenaga kesehatan maupun pihak-pihak yang terkait.

Kata Kunci: Pola penggunaan, kortikosteroid, rawat jalan.

PENDAHULUAN

Kortikosteroid memiliki indikasi klinis yang sangat luas. Sebuah penelitian di US menunjukkan terdapat prevalensi penggunaan glukokortikoid oral sebesar 1.2% (Overman, 2013), sementara itu data sebuah penelitian di Indonesia menunjukkan tingkat penggunaan kortikosteroid di setting komunitas mencapai 9.49% (Tanjung, 2017).

Penggunaan kortikosteroid mengakibatkan efek samping pada pasien usia dewasa berupa osteoporosis dan fraktur, penekanan axis hipotalamus-hipofisis-adrenal, penampilan seperti sindroma cushing, peningkatan berat badan, hiperglikemia dan diabetes, penyakit

kardiovaskular, dislipidemia, miopati, katarak dan glaucoma, gangguan psikiatri, imunosupresi, gangguan saluran cerna dan kelainan kulit (Vegas, 2016).

Pemakaian kortikosteroid dalam jangka waktu panjang dapat menimbulkan efek samping yang berat dan bersifat merugikan. Efek samping akibat pemakaian kortikosteroid akan menjadi semakin berat apabila pemakaiannya tidak mematuhi pedoman aturan pakainya, baik itu dosis maupun lama pemakaian (Gilman, 2012). Penggunaan kortikosteroid dalam dosis tinggi dan waktu yang lama serta penghentian terapi steroid yang tidak sesuai dapat menimbulkan efek toksik. Penghentian terapi steroid dapat berakibat kembalinya penyakit yang diterapi serta efek yang paling berat adalah terjadinya insufisiensi adrenal akut akibat penghentian terapi mendadak setelah terapi steroid yang lama sehingga sudah terjadi supresi aksis HPA(*Hypothalamus -Pituitary-Adrenal*) yang tidak dapat segera kembali berfungsi secara normal (Aziz, 2006).

Manfaat dari jenis obat ini cukup besar namun karena efek samping negatif yang cukup berbahaya, maka pemakaiannya dalam terapi harus dibatasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola persepan kortikosteroid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan meliputi jenis kortikosteroid yang digunakan, indikasi klinis penggunaan kortikosteroid, bentuk sediaan, jumlah dan jenis penggunaan kombinasi kortikosteroid.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan secara retrospektif. Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari 2017 di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan. Data penelitian berasal dari rekam medik pasien rawat jalan RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan pada bulan Januari 2016 hingga Desember 2016.

Data rekam medik yang digunakan sebagai sumber data harus memenuhi kriteria inklusi: seluruh data rekam medik pasien rawat jalan yang mengandung kortikosteroid pada bulan Januari sampai dengan Desember 2016 serta memiliki seluruh data yang diperlukan dalam penelitian. Pola persepan kortikosteroid yang diteliti meliputi jenis kortikosteroid yang digunakan, indikasi klinis penggunaan kortikosteroid, bentuk sediaan, jumlah dan jenis penggunaan kombinasi kortikosteroid.

HASIL

Hasil penelitian terhadap pasien rawat jalan yang menggunakan kortikosteroid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan pada Tahun 2016 diperoleh sampel sebanyak 100 data rekam medik pasien yang terdiri dari 129 lembar resep dan mengandung 159 frekuensi persepan kortikosteroid yang memenuhi kriteria inklusi.

Karakteristik Pasien

Gambaran karakteristik pasien meliputi jenis kelamin dan usia pasien. Pasien pengguna kortikosteroid kebanyakan adalah wanita (68%) dibandingkan laki-laki (32%). Pasien dengan kelompok umur 46-55 tahun paling banyak menggunakan kortikosteroid (31%) diikuti kelompok umur 56-65 tahun (29%), >65 tahun (28%), 36-45 tahun (6%), 26-35 tahun (7%) dan 17-25 tahun (4%).

Indikasi Klinis

Distribusi diagnosa pasien jenis penyakit terbanyak adalah asma sebanyak 73 R/ (45,91%) pasien, kemudian diikuti penyakit seborrhoeic dermatitis 20 R/ (12,58%). Data diagnosis pasien dapat dilihat pada Tabel 1 berikut:

Tabel 1. Distribusi jenis diagnosis pasien yang menggunakan kortikosteroid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan Tahun 2016.

NO	Jenis Penyakit	Jenis Obat								Jumlah	%
		B	F	M	H	Des	Dex	Bet	Mo		
1	Asma	25	33	15	-	-	-	-	-	73	45,91
2	Dermatitis Atopic	-	-	4	5	7	2	-	-	18	11,32
3	<i>Seborrhoeic Dermatitis</i>	-	-	7	4	5	4	-	-	20	12,58
4	Alergi Contact Dermatitis	-	-	3	-	7	-	7	-	17	10,7
5	Irritant Contact Dermatitis	-	-	5	3	3	5	2	-	18	11,32
6	Unspecified Dermatitis	-	-	2	2	5	-	3	1	13	8,17
Total		25	33	36	14	27	11	12	1	159	100

Keterangan :

B : Budesonide F : Fluticasone M : Methyl Prednisolone
H : Hidrokortison Des : Desoximetasone Dex : Dexamethasone
Bet : Betametasone Mo : Mometasone

Bentuk Sediaan

Bentuk sediaan obat yang paling banyak digunakan adalah bentuk sediaan inhalasi pada penyakit asma sebanyak 58 R/ (36,48%) diikuti dengan pemakaian cream pada penyakit dermatitis sebanyak 54 R/ (33,96%).

Tabel 2 Distribusi bentuk sediaan obat pasien rawat jalan yang menggunakan kortikosteroid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan Tahun 2016.

No	Bentuk sediaan	Jenis Obat								Jumlah	%
		B	F	M	H	Des	Dex	Bet	Mo		
1	Krim	-	-	-	14	27	-	12	1	54	33,96
2	Tablet	-	-	36	-	-	11	-	-	47	29,56
3	Inhalasi	25	33	-	-	-	-	-	-	58	36,48
Total		25	33	36	14	27	11	12	1	159	100

Penggunaan Kombinasi Kortikosteroid

Persentase penggunaan kortikosteroid tunggal terbesar yaitu budesonide (15,1%) dengan rute pemberian secara inhalasi sebanyak 24 frekuensi persepan dan penggunaan secara kombinasi terbesar adalah *Fluticasone* dan *Methyl Prednisolone* dengan rute pemberian secara inhalasi dan oral sebanyak 15 R/ (18,87%)

Tabel 3. Distribusi penggunaan kortikosteroid pada pasien rawat jalan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan Tahun 2016.

Komposisi	Jenis	Rute	Jumlah	%
Kortikosteroid Tunggal	Hidrokortison 2,5%	Topikal	13	8,17
	Desoksümetasone 0,25%	Topikal	21	13,21
	Methyl Prednisolon 4 mg	Oral	7	4,40
	Dexamethasone 0,5 mg	Oral	2	1,26
	Betametason	Topikal	12	7,54
	Mometasone	Topikal	1	0,63
	Budesonide	Inhalasi	24	15,1
	Fluticasone	Inhalasi	17	10,7
Kombinasi 2 Kortikosteroid	Methyl Prednisolon 4 mg + Desoksümetasone	Oral	5	6,28
	Methyl Prednisolon 4 mg + Dexamethasone	Oral	9	11,32
	Desoksümetasone 0,25% + Hidrokortison	Topikal	1	1,26

	Fluticasone +	Inhalasi	15	18,87
	Budesonide +	Inhalasi	1	1,26
Total			159	100

PEMBAHASAN

Glukokortikoid memiliki efek utama merangsang katabolisme protein dan glukoneogenesis. Glukokortikoid merangsang pembentukan glukosa, menyebabkan perombakan protein menjadi asam amino, dan menurunkan sintesis protein. Hormon tersebut juga dapat menurunkan pengambilan dan penggunaan glukosa, sehingga mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Peningkatan simpanan glikogen terjadi kemungkinan karena terjadi sekresi insulin sebagai respon terhadap kenaikan kadar glukosa darah tersebut. Glukokortikoid cenderung menurunkan absorpsi Ca^{2+} di saluran pencernaan dan meningkatkan eksresinya di ginjal sehingga menyebabkan osteoporosis (Nugroho, 2015).

Hasil penelitian menunjukkan sebagian besar pengguna kortikosteroid adalah pasien dengan kelompok umur ≥ 56 tahun (57%) yang merupakan kelompok pasien beresiko tinggi telah menderita penyakit degeneratif seperti diabetes mellitus, kelainan kardiovaskular, osteoporosis serta penyakit-penyakit degeneratif lainnya. Penggunaan kortikosteroid mengakibatkan efek samping pada pasien usia dewasa berupa osteoporosis dan fraktur, penekanan axis hipotalamus-hipofisis-adrenal, penampilan seperti sindroma cushing, peningkatan berat badan, hiperglikemia dan diabetes, penyakit kardiovaskular, dislipidemia, miopati, katarak dan glaucoma, gangguan psikiatri, immunosupresi, gangguan saluran cerna dan kelainan kulit (Vegas, 2016). Penggunaan kortikosteroid pada kelompok pasien tersebut (≥ 56 tahun) harus benar-benar mempertimbangkan rasio risiko-manfaat mengingat luas dan fatalnya efek samping yang dapat ditimbulkan akibat penggunaan kortikosteroid pada pasien penderita penyakit degeneratif.

Jenis kortikosteroid yang paling banyak digunakan adalah *methyl prednisolone* (22,64%) dalam bentuk sediaan tablet (22,64%). Kondisi ini menimbulkan risiko tersendiri mengingat kortikosteroid oral akan mengakibatkan efek samping secara luas dan sistemik dibandingkan dengan bentuk sediaan topikal atau inhalasi yang digunakan untuk menimbulkan efek secara lokal sehingga petugas kesehatan harus selalu mewaspadaai dan memonitor efek samping terutama pada pasien dengan resiko tinggi. Penggunaan kortikosteroid harus selalu mempertimbangkan rasio risiko-manfaat terhadap pasien mengingat sebagian besar pengguna kortikosteroid adalah pasien usia lanjut dengan risiko tinggi yang rentan terhadap terjadinya efek samping.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan jenis kortikosteroid yang paling sering digunakan adalah golongan glukokortikoida yaitu Methyl Prednisolon 36 R/ (22,6%) diikuti Fluticasone 33 R/

(20,75%). Jenis penyakit yang paling banyak yaitu asma sebanyak 73 R/ (45,91%) dan bentuk sediaan paling banyak digunakan adalah inhalasi sebanyak 58 R/ (36,48%).

DAFTAR PUSTAKA

1. Azis, A.L. (2006). *Penggunaan Kortikosteroid di Klinik*. Surabaya: Lab. Divisi Gawat Darurat FK UNAIR. Indonesia. Hal. 8.
2. Gilman A.G. (2012). *Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi*. Edisi 10. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
3. Nugroho, A. (2015). *Obat-obat Penting dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar. Hal. 138-141.
4. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. (2013). Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Feb;65(2):294-8.
5. Tanjung HR and Nasution ES. (2017). Top 200 Prescribed drug mostly prescribed by the physician in pharmacies at Medan City. *IOP Conf. Series: Materials science and Engineering* 180(2017)012037.
6. Vegas, A., dan Bistok S. (2016). *Penggunaan Steroid Pada Geratri*. Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK USU RSUP H. Adam Malik. Medan. Hal. 10.
7. Vegas, A., dan Bistok S. (2016). *Penggunaan Steroid Pada Geratri*. Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK USU RSUP H. Adam Malik. Medan. Hal. 10.

Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi Di Instalasi Rawat Inap RSUD Kota Tangerang Dengan Metode *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* Pada Tahun 2015

*Delina Hasan¹, Yardi², Anissa Florensia³,

¹Dosen Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta

²Dosen Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta

³Mahasiswa Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta

Jl. Kertamukti No.5, Ciputat 15412, Indonesia

*Email korespondensi: delina.hasan@uinjkt.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Hipertensi merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas di Indonesia. Penyakit ini biasanya tanpa gejala dan tanpa tanda-tanda, sehingga sering disebut *silent killer*. Menurut Riset Kesehatan Dasar 2013, penderita hipertensi di Indonesia pada umur ≥ 18 tahun adalah sebesar 25,8% sedangkan menurut Riskesdas Banten, data penderita hipertensi khususnya di Kota Tangerang mempunyai angka yang cukup tinggi yaitu 24,5%. Namun, yang terdiagnosis oleh tenaga kesehatan dengan riwayat minum obat hanya sebesar 9,5%.

Tujuan penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kuantitas penggunaan obat antihipertensi dengan metode *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* serta mengetahui obat-obat antihipertensi apa saja yang masuk dalam segmen *Drug Utilization* 90%.

Metode Penelitian ini menggunakan desain *Cross Sectional*, pengumpulan data secara retrospektif, yaitu data diambil dari rekam medik pasien sebanyak 100 pasien penderita hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang dikumpulkan yaitu penggunaan obat antihipertensi dan data kunjungan rawat inap diperoleh dari Rekam Medis. Semua data tersebut selanjutnya diolah secara statistik untuk mengetahui kuantitas penggunaan antihipertensi dalam satuan DDD/100 *patient-days* dan profil *Drug Utilization* (DU90%).

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa obat antihipertensi yang digunakan pada pasien hipertensi di RSUD Tangerang selama tahun 2015 yang termasuk dalam segmen DU 90 % adalah amlodipin 40,27%, ramipril 28,57%, sedangkan yang termasuk DU 10 % adalah irbesartan 9,02%, captopril 7,88%, furosemid 5,65%, candesartan 2,64%, bisoprolol 1,71%, lisinopril 1,69%, nifedipin 1,11 %, klonidin 0,66%, spironolakton 0,42%, valsartan 0,21%, nimodipin 0,08%, nicardipin 0,02%.

Kesimpulan: Hasil Evaluasi, obat yang masuk dalam segmen DU 90 % Amlodipin dan Ramipril, dan selebihnya yang masuk dalam segmen DU 10% irbesartan, captopril, furosemid, candesartan, bisoprolol, lisinopril, nifedipin, klonidin, spironolakto, valsartan, nimodipin, nicardipin.

Kata Kunci : Obat antihipertensi, ATC/DDD, DU90%.

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Hipertensi merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang (KemenkesRI, 2013).

Hipertensi adalah salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas di Indonesia. Menurut Riset Kesehatan Dasar 2013, penderita hipertensi di Indonesia pada umur ≥ 18 tahun adalah sebesar 25,8% sedangkan menurut Riskesdas Banten, data penderita hipertensi khususnya di Kota Tangerang mempunyai angka yang cukup tinggi yaitu 24,5%. Namun, yang terdiagnosis oleh tenaga kesehatan dan/atau riwayat minum obat hanya sebesar 9,5%. Hal ini menandakan bahwa sebagian besar kasus hipertensi di masyarakat belum terdiagnosis dan belum terjangkau pelayanan kesehatan (KemenkesRI, 2013).

Healthy People 2010 for Hypertension menganjurkan perlunya pendekatan yang lebih komprehensif dan intensif agar mencapai pengendalian tekanan darah secara optimal. Kontribusi dan partisipasi aktif Apoteker dalam melaksanakan praktek profesinya bersama dengan dokter dan tenaga kesehatan lainnya pada setiap tempat pelayanan kesehatan sangat diperlukan. Kontribusi yang diharapkan terutama dalam memberikan edukasi kepada pasien mengenai hipertensi, memonitor respons pasien melalui farmasi komunitas, kepatuhan terhadap terapi obat dan non-obat. Apoteker terutama yang bekerja di Rumah Sakit memberikan pelayanan farmasi klinik sesuai dengan Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit, salah satu pelayanan farmasi klinik yang dapat dilakukan yaitu evaluasi penggunaan obat (PMK No. 58, 2014). Evaluasi penggunaan obat dibagi menjadi 2 yaitu kualitatif dan kuantitatif. Salah satu studi kuantitatif adalah dengan menggunakan metode *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD). Metode ini direkomendasikan oleh WHO untuk mengevaluasi penggunaan obat (WHO, 2011). Tujuan metode ATC/DDD untuk meningkatkan kualitas penggunaan obat. Salah satu dari komponen ini yaitu perbandingan konsumsi obat pada tingkat internasional atau antar sistem pelayanan kesehatan, sehingga diketahui perbedaan dalam penggunaan obat. Evaluasi lebih lanjut dilakukan ketika ditemukan perbedaan yang bermakna sehingga mengarahkan pada identifikasi masalah dan perbaikan sistem penggunaan obat (WHO, 2011). Perkembangan lebih lanjut dari metode DDD adalah *Drug Utilization 90%* (DU 90%). Metode ini untuk mengetahui jumlah obat yang penggunaannya mencapai 90% dari seluruh obat yang diresepkan setelah perhitungan DDD, 10% sisanya merupakan obat tertentu yang digunakan untuk kondisi yang jarang terjadi pada pasien dengan riwayat intoleransi obat atau adanya efek samping. Metode DU 90% telah diusulkan sebagai metode tunggal untuk menilai secara umum kualitas obat yang diresepkan. Prinsip dari metode DU 90% adalah mengidentifikasi obat yang banyak diresepkan atau digunakan terutama untuk penyakit kronis seperti hipertensi. (WHO Int WG for Drug Statistics Methodology, 2003). Di RSUD Kota Tangerang, penelitian mengenai evaluasi penggunaan obat dengan metode ATC/DDD belum pernah dilakukan.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui jenis obat antihipertensi, nilai DDD dari masing-masing jenis antihipertensi, dan persentase penggunaan obat antihipertensi yang digunakan pasien hipertensi yang di rawat inap di RSUD Kota Tangerang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain penelitian Cross sectional. pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dari rekam medik pasien hipertensi yang dirawat inap di RSUD Kota Tangerang pada periode Januari-Desember 2015. Sampel dalam penelitian ini adalah data rekam medik mengenai obat antihipertensi yang digunakan oleh pasien hipertensi tersebut. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling* dengan cara *systematic random sampling* yaitu pengambilan sampel secara acak dan sistematis dengan menggunakan kelipatan dua tiap pengambilan sampel hingga mendapatkan besar sampel sebanyak 100 pasien hipertensi yang dirawat inap di RSUD Kota Tangerang dan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang dikumpulkan meliputi nama obat antihipertensi, bentuk sediaan, dosis, kekuatan sediaan, rute penggunaan, aturan pemakaian, jumlah antihipertensi yang diresepkan, serta lama hari rawat pasien.

Data selanjutnya diolah untuk mengetahui kuantitas penggunaan obat dalam satuan DDD/100 *patient-days* dan Drug Utilization (DU 90%). Hasil perhitungan DDD/100 *patient-days* diubah dalam bentuk persentase kemudian dikumulatifkan dan didapatkan DU 90%.

HASIL

Hasil analisis karakteristik pasien menunjukkan bahwa usia subjek penelitian paling banyak berkisar antara 40-69 tahun yang di dominasi oleh pasien wanita sebanyak 53%, dengan penyakit penyerta stroke iskemik sebanyak 40%, gagal jantung akut sebanyak 14%, stroke hemorragik sebanyak 12% dan penyakit penyerta yang lainnya dibawah 10%. Berdasarkan tingginya tekanan darah, terdapat 72% subjek penelitian dengan tekanan darah sistolik tinggi (≥ 160 mmHg) dan 67% subjek penelitian dengan tekanan darah diastolik tinggi (≥ 100 mmHg).

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien lebih banyak mendapatkan terapi antihipertensi lebih dari satu obat yaitu terapi kombinasi antihipertensi sebanyak 78%. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa pada pasien dengan hipertensi stadium 2 disarankan menggunakan terapi kombinasi 2 obat atau lebih (Depkes, 2006).

Selama periode Januari-Desember 2015, diperoleh total hari rawat inap (*Length of Stay*) dari 100 pasien adalah 630 hari, Total LOS yang digunakan pada penelitian ini digunakan pada perhitungan DDD sebagai pembagi dengan nilai standar DDD dari WHO.

Kuantitas penggunaan antihipertensi yang memiliki jumlah tertinggi pada tahun 2015 adalah amlodipin. Perhitungan DDD untuk amlodipin pada tahun 2015 mencapai 89,36 DDD/100 *patient-days*. Artinya, ada 89 pasien dari seluruh subjek penelitian yang mengkonsumsi 1 DDD amlodipine sebesar 5 mg setiap harinya.

Terdapat 3 ACE inhibitor yang biasa digunakan di RSUD Kota Tangerang, yaitu ramipril, captopril dan lisinopril. Penggunaan ramipril merupakan yang paling tertinggi dibanding captopril dan lisinopril. Perbedaan ini didasari alasan pemilihan ketiga jenis obat tersebut tergantung kondisiklinis pasien. Antihipertensi dengan persentase penggunaan terbesar kedua adalah ramipril dengan 63,41 DDD/100 *patient-days*. Ramipril adalah obat golongan ACE inhibitor yang bekerja dengan cara menghambat *angiotensin converting enzyme (ACE)* yang dalam keadaan normal bertugas mengaktifkan angiotensin I menjadi angiotensin II. Dimana, angiotensin II merupakan zat vasokonstriktor kuat yang selanjutnya dapat

menstimulasi sekresi aldosterone. ACE inhibitor juga menghambat degradasi bradikinin dan menstimulasi sintesis zat vasodilator lain seperti prostaglandin E2 dan prostasiklin. Peningkatan bradikinin dapat meningkatkan efek penurunan tekanan darah dari ACE inhibitor tetapi juga menyebabkan efek samping batuk kering (Dipiro, et.al., 2008). Penggunaan antihipertensi terbanyak selanjutnya adalah irbesartan sebanyak 20 DDD/100 *patient-days*. Irbesartan merupakan obat golongan ARB yang bekerja dengan cara memblok reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) yang dapat menyebabkan vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatis, pelepasan hormon antidiuretik, dan konstriksi dan konstriksi arteriol eferen dari glomerulus (Dipiro et al., 2008).

Profil DU 90% Obat Antihipertensi

Drug Utilization (DU) 90% diperoleh dengan cara membagi jumlah DDD/100 *patient-days* dari antihipertensi dengan total DDD/100 *patient-days* dari semua antihipertensi yang digunakan kemudian dikali 100%. Persentase penggunaan antihipertensi selanjutnya dikumulatifkan dan diurutkan dari persentase tertinggi ke persentase terendah. Obat yang masuk dalam segmen DU 90% adalah obat yang masuk dalam akumulasi 90% penggunaan. Profil DU 90% penggunaan antihipertensi berdasarkan jenis antihipertensi di RSUD Kota Tangerang tahun 2015.

PEMBAHASAN

Semakin bertambahnya usia, maka tekanan darah juga akan meningkat. Setelah umur 45 tahun, dinding arteri akan mengalami penebalan oleh karena adanya penumpukan zat kolagen pada lapisan otot polos pembuluh darah, kemudian pembuluh darah akan berangsur-angsur menyempit dan menjadi kaku sehingga akibat tersebut adalah meningkatnya tekanan darah sistolik (Kumar et.al, 2008). Bertambahnya usia pun mempengaruhi jenis kelamin yang paling banyak menderita hipertensi karena adanya faktor hormon. Hormon estrogen dan androgen merupakan hormon sex yang turut mempengaruhi perkembangan penyakit kardiovaskular dan hipertensi, dimana estrogen secara umum berfungsi untuk melindungi sedangkan androgen mendorong terjadinya penyakit kardiovaskular dan hipertensi. Wanita yang belum mengalami menopause dilindungi oleh hormon estrogen yang berperan dalam meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Kadar kolesterol HDL yang tinggi merupakan faktor pelindung dalam mencegah terjadinya proses aterosklerosis. Efek perlindungan estrogen dianggap sebagai penjelasan adanya imunitas wanita pada usia premenopause. Pada pra menopause wanita mulai kehilangan sedikit demi sedikit hormon estrogen yang selama ini melindungi pembuluh darah dari kerusakan. Proses ini terus berlanjut dimana hormon estrogen tersebut berubah kuantitasnya sesuai dengan usia wanita secara alami, yang umumnya mulai terjadi pada usia 45-55 tahun (Anggraini, 2009). Sehingga pada usia lanjut, wanita lebih banyak mengalami hipertensi daripada pria.

Stroke menjadi penyakit penyerta yang paling banyak diderita pasien hipertensi. Resiko pasien yang mempunyai riwayat hipertensi lebih besar daripada pasien yang tidak mempunyai riwayat hipertensi. Semakin tinggi tekanan darah pasien kemungkinan stroke akan semakin besar, karena hipertensi dapat mempercepat pengerasan dinding pembuluh darah arteri dan mengakibatkan penghancuran lemak pada sel otot polos sehingga mempercepat proses aterosklerosis. Hipertensi berperan dalam proses aterosklerosis melalui efek penekanan pada sel endotel/lapisan dalam dinding arteri yang berakibat pembentukan plak pembuluh darah semakin cepat (AHA, 2000). Hasil penelitian, pasien hipertensi di

RSUD Kota Tangerang menunjukkan paling banyak mengalami hipertensi stadium 2. Tingginya tekanan darah ini dapat dijadikan sebagai tolak ukur dalam mengobati pasien. Tujuan utama dalam pengobatan hipertensi adalah menurunkan mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan faktor resiko penyakit kardiovaskular. Distribusi pola penggunaan obat antihipertensi bertujuan untuk mengetahui obat apa saja yang digunakan oleh pasien hipertensi di RSUD Kota Tangerang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien lebih banyak mendapatkan terapi antihipertensi lebih dari satu obat (terapi kombinasi) sebanyak 78%. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa pada pasien dengan hipertensi stadium 2 disarankan menggunakan terapi kombinasi 2 obat atau lebih (Depkes, 2006).

Dalam pemilihan obat antihipertensi perlu dipertimbangkan selain untuk mengendalikan tekanan darah juga dapat mempertahankan tekanan darah secara optimal, dapat dilakukan pemilihan pengobatan dengan monoterapi atau terapi kombinasi. Antihipertensi terbanyak yang digunakan sebagai monoterapi adalah CCB, sedangkan untuk terapi kombinasi yang paling banyak digunakan adalah golongan CCB-ACEI. Menurut JNC VIII, monoterapi dapat diberikan sebagai terapi inisial untuk hipertensi stadium 1 dengan faktor risiko total kardiovaskuler rendah atau moderat/sedang, dimulai dengan dosis awal. Kombinasi dengan 2 obat antihipertensi dapat diberikan jika target tekanan darah belum tercapai. Selanjutnya, jika target tekanan darah belum juga tercapai dapat diganti dengan obat yang mempunyai mekanisme kerja berbeda, dimulai dengan dosis rendah. kemudian dosis dinaikkan sampai dosis maksimal. Terapi kombinasi 2 obat dosis rendah diberikan untuk terapi inisial pada hipertensi stadium 2 dengan faktor risiko tinggi atau sangat tinggi, bila dengan 2 macam obat target tekanan darah tidak tercapai dapat diberikan 3 macam obat antihipertensi.

Amlodipin merupakan golongan CCB dihidropiridin. Obat CCB digunakan pada pasien hipertensi sistolik lanjut usia (Dipiro, et.al., 2008). Berdasarkan hasil sistematika review terhadap 13 guidelines untuk terapi pengobatan hipertensi, JNC 8 masuk ke dalam guidelines yang dapat dipercaya untuk mengobati hipertensi. Dalam JNC 8 dijelaskan bahwa untuk mengatasi hipertensi pada pasien yang lanjut usia, terapi lini pertamanya adalah CCB *dihydropyridine long-acting* (Alhawassi, et.al., 2015).

Berdasarkan hasil penelitian dalam skala besar untuk menilai keefektifan dan keamanan dari golongan ACE inhibitor, dilakukan perbandingan terhadap lima jenis antihipertensi yang mempunyai efikasi dan keamanan dalam jangka panjang. Adapun kelima jenis antihipertensi golongan ACE inhibitor tersebut adalah captopril, enalapril, lisinopril, ramipril dan trandopril. Dari kelima antihipertensi tersebut, ramipril dengan dosis 10 mg/hari menunjukkan adanya penurunan mortalitas pada pasien kardiovaskular tanpa disfungsi ventrikel kiri, dan juga pada pasien yang beresiko tinggi diabetes mellitus (Curt et.al., 2001).

KESIMPULAN

Karakteristik pasien hipertensi yang berobat ke RSUD Kota Tangerang, paling banyak pasien perempuan, usia berkisar 40-69 tahun, dengan tekanan darah sistolik > 160 mmHg dan Diastolik >100 mmHg, dengan penyakit penyerta yang paling banyak stroke ischemic.

2. Pola penggunaan obat antihipertensi di RSUD Kota Tangerang kebanyakan obat kombinasi (78 %) diantaranya yang banyak digunakan golongan CCB-ACEI.

3. Penggunaan obat antihipertensi terbanyak pada pasien hipertensi di RSUD Kota Tangerang adalah amlodipin yaitu 89,36 DDD/100 *patient-days*.
4. Berdasarkan profil DU 90%, obat antihipertensi yang masuk segmen DU 90% berturut turut adalah amlodipin, ramipril, captopril, dan irbesartan.
5. Penggunaan antihipertensi di RSUD Kota Tangerang sudah sesuai dengan formularium rumah sakit.

TERIMA KASIH

Kami atas nama Tim peneliti mengucapkan terima kasih banyak kepada Pimpinan beserta staf RSUD Kota Tangerang atas bantuan, perhatian, dukungan terutama dalam hal izin pengambilan data dan hal lainnya sehingga penelitian ini selesai sesuai waktu yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Heart Association, 2011. HeartInternational Cardiovascular Disease Statistic. <http://www.american.heart.org/> diakses tanggal 5 juni 2016.
2. Anggraini, dkk. 2009. (Skripsi) *Faktor- Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi Pada Pasien yang Berobat di Poliklinik Dewasa Puskesmas Bangkinang Periode Januari- Juni 2008*. Fakultas Kedokteran Universitas Riau.
3. Chobanian, et.al. 2004. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. USDepartement of Health and Human Services, Boston.2560-2572
4. Curt D. Fuerberg, MD. PhD, Bertram Pitt, MD, FACC. 2001. *Are All Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Interchangeable?*. Vol.37 no.5, American: Elsevier Science Inc. 1456-60
5. Depkes RI. 2006. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hipertensi*. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinis Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.12-54
6. Ivonia,O.S., Ksirini., Pudiastuti., 2013. (Skripsi) *Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Geriatri Rawat Inap di RSUD Karanganyar dengan Metode ATC/DDD*. Fakultas Farmasi Universitas Setiabudi
7. Joseph, T. Dipiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gr R. Matzkee, Barbara G. Wells, L. Michael Polsey (Eds.). 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Edisi ke-7, New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division. 185–214.
8. Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar: Riskesdas 2013*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 117-132
9. Kemenkes RI. 2013. *Pokok-Pokok Hasil Riskesdas Provinsi Banten Tahun 2013*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 102

10. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Hypertensive Vascular Disease*. Dalam: Robin and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.p 528- 529
11. PERKI. 2015. *Pedoman Tatalaksana Hipertensi pada Penyakit Kardiovaskular*. Edisi Pertama. Jakarta. 13
12. PMK Nomor 58 Tahun 2014 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. 23-34
13. Alhawassi, et.al. 2015. *Hypertension in Older: A systematic review of National and International Treatment Guidelines*. J Clin Hypertension. Greenwich: Wiley Periodicals, Inc. p 486-492
14. WHO Int WG for Drug Statistics Methodology. 2011. *Introduction to Drug Utilization Research Solutions*. 1-48
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2014. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015*. Oslo, Norway. Diunduh dari http://www.whooc.no/filearchive/publications/2015_guidelines.pdf pada tanggal 10 Januari 2016.

LAMPIRAN TABEL PENELITIAN HIPERTENSI DENGAN METODE ATC/DDD DI
 RSUD KOTA TANGERANG

Tabel 1. Persentasi karakteristik Pasien Hipertensi di RSUD Kota Tangerang Tahun 2015

No	Karakteristik	N	Persentase
1	Jenis Kelamin:		
	1. Pria	47	47%
	2. Wanita	53	53%
2	Usia:		
	1. 30-39	4	4%
	2. 40-49	23	23%
	3. 50-59	39	39%
	4. 60-69	25	25%
	5. 70-79	7	7%
	6. >80	2	2%
3	Penyakit Penyerta:		
	1. Stroke Iskemik	40	40%
	2. Gagal Jantung Akut	14	14%
	3. Stroke Hemorrhagic	12	12%
	4. DM tipe 2	8	8%
	5. Unstable Angina	4	4%
	6. Gagal Ginjal Kronis	4	4%
	7. STEMI	3	3%
	8. Supraventrikular Takikardi	1	1%
	9. Aneurisma Aorta	1	1%
	10. Infark Serebral	1	1%
4	Tekanan Darah		
	1. Normal		
	• TD Sistolik <120 mmHg	0%	0%
	• TD Diastolik <80 mmHg	6%	6%
	2. Pre-Hipertensi		
	• TD Sistolik 120-139 mmHg	6%	6%
	• TD Diastolik 80-89 mmHg	5%	5%
3. Hipertensi Stadium 1			
• TD Sistolik 140-159 mmHg	22%	22%	
• TD Diastolik 90-99 mmHg	21%	21%	
4. Hipertensi Stadium 2			
• TD Sistolik \geq 160 mmHg	72%	72%	
• TD Diastolik \geq 100 mmHg	32%	32%	

Tabel 2. Distribusi Pola Penggunaan obat Antihipertensi berdasarkan Jenis Terapi Antihipertensi di RSUD Kota Tangerang Tahun 2015			
No	Kelas	Frekuensi	Persentase
1.	Monoterapi:		
	1. CCB	14	43,75
	2. ACEI	12	37,00
	3. Beta Blocker	3	9,37
	4. Diuretik	2	6,25
	5. ARB	1	3,12
2.	Terapi Kombinasi:		
	1. Kombinasi 2 Antihipertensi		
	a. CCB + ACEI	17	25,00
	b. Diuretik + ACEI	8	11,76
	c. CCB + ARB	6	8,82
	d. CCB + CCB	2	2,94
	e. CCB + Diuretik	2	2,94
	f. Beta Blocker + ACEI	2	2,94
	g. ARB + Diuretik	1	1,47
	h. Beta Blocker + CCB	1	1,47
	i. Beta Blocker + ARB	1	1,47
	j. ACEI + ACEI	1	1,47
3.	Kombinasi 3 Antihipertensi		
	a. ACEI + Beta Blocker + Diuretik	5	7,35
	b. CCB + ACEI + ARB	4	5,88
	c. CCB + ACEI + Beta Blocker	4	5,88
	d. CCB + ACEI + Diuretik	3	4,41
	e. Agonis $\alpha 2$ sentral + ARB + Diuretik	2	2,94
	f. ARB + ACEI + Beta Blocker	1	1,47
	g. CCB + ACEI + Agonis $\alpha 2$ sentral	1	1,47
	h. Beta Blocker + ARB + Diuretik	1	1,47
4.	Kombinasi 4 Antihipertensi		
	a. Diuretik + ACEI + CCB + Beta Blocker	2	2,94
	b. CCB + Beta Blocker + ARB + Diuretik	1	1,47
5.	Kombinasi 5 Antihipertensi		
	a. CCB + ARB + ACEI + Beta Blocker + Diuretik	2	2,94
	b. Agonis $\alpha 2$ sentral + ACEI + ARB + Diuretik + CCB	1	1,47
	Total	68	

Tabel 3. Jumlah Hari Rawat Pasien Hipertensi di RSUD Kota Tangerang Tahun 2015

No.	Bulan	N	LOS (<i>Length of Stay</i>)	Rata-rata
1.	Januari	16	102	6,375
2.	Februari	11	70	6,363
3.	Maret	7	37	5,285
4.	April	9	49	5,444
5.	Mei	11	80	7,272
6.	Juni	8	67	8,375
7.	Juli	6	35	5,833
8.	Agustus	5	46	9,2
9.	September	9	44	4,888
10.	Oktober	4	19	4,75
11.	November	10	65	6,5
12.	Desember	4	16	4
	Total	100	630	74,285
	Rata-rata	8.333	52.5	6.190

Tabel 4. Distribusi Penggunaan Antihipertensi dan Perhitungan nilai DDD/100 Patient-days di RSUD Kota Tangerang Tahun 2015

Golongan	Obat Antihipertensi	Bentuk Sediaan	Nilai Standar DDD dari WHO (mg)	Kekuatan sediaan (mg)	Jumlah penggunaan (mg)	DDD/100 Patient-days
ACE Inhibitor	Captopril	Oral	50	12,5	112,5	17,5
				25	2350	
				50	3050	
	Ramipril	Oral	2,5	1,25	3,75	63,412
				2,5	75	
				5	920	
Lisinopril	Oral	10	2,5	27,5	3,769	
			5	50		
			10	160		
Calcium Chanel Blocker	Amlodipin	Oral	5	5	345	89,36
				10	2350	
				10	230	
	Nifedipin	Oral	30	30	240	2,486
				2,5 mg/jam	7,5 mg	
				5 mg/jam	5 mg	
Nimodipin	Oral	300	25 mg/jam	25 mg	0,190	
			60	360		
			75	450		
Diuretik	Furosemid	Parenteral	40	40	1720	12,340
				10 mg/ml	1380	
				80	240	
Angiotensin Reseptor Blocker	Valsartan	Oral	80	4	16	0,476
				8	40	
				16	240	
β-blocker	Irbesartan	Oral	150	150	3600	20
				300	15300	
				1,25	12,5	
Central α2 Agonis	Bisoprolol	Oral	10	2,5	132,5	3,809
				5	95	
				0,15	4,2	
Central α2 Agonis	Clonidin	Oral	0,45	0,15	4,2	1,48
				0,15	4,2	
				0,15	4,2	

Tabel 5. Profil DU 90% Penggunaan Obat Antihipertensi di RSUD Kota Tangerang Tahun 2015

No	Kode ATC	Antihipertensi	DDD/100 <i>patient-days</i>	Penggunaan (%)	Segmen DU
1	C08CA01	Amlodipin	89,36	40,30	
2	C09AA05	Ramipril	63,412	28,60	90%
3	C09CA04	Irbesartan	20	9,02	
4	C09AA01	Captopril	17,5	7,89	
5	C03CA01	Furosemid	12,54	5,65	
6	C09CA06	Candesartan	5,873	2,64	
7	C07AB07	Bisoprolol	3,809	1,71	
8	C09AA03	Lisinopril	3,769	1,69	
9	C08CA05	Nifedipin	2,486	1,11	10%
10	C02AC01	Klonidin	1,48	0,66	
11	C03DA01	Spiro nolactone	0,952	0,42	
12	C09CA03	Valsartan	0,476	0,21	
13	C08CA06	Nimodipin	0,190	0,08	
14	C08CA04	Nicardipin	0,066	0,02	
Jumlah			221,713	100	

Tabel 6. Kesesuaian Penggunaan Obat Antihipertensi dengan Formularium Rumah Sakit di RSUD Kota Tangerang tahun 2015

Golongan	Nama Generik	Sediaan	Kesesuaian dengan Formularium RS
ACE Inhibitor	Kaptopril	Tablet	√
	Lisinopril	Tablet	√
	Ramipril	Tablet	√
β-blocker	Bisoprolol Fumarat	Tablet salut selaput	√
<i>Calcium Chanel Blocker</i>	Amlodipin besilat	Tablet	√
	Nicardipin	Injeksi	√
	Nifedipin	Tablet, oros	√
	Nimodipin	Injeksi	√
<i>Angiotensin Reseptor Blocker</i>	Valsartan	Tablet	√
	Candesartan	Tablet	√
	Irbesartan	Tablet	√
Diuretik	Furosemid	Tablet, injeksi	√
	Spirolakton	Tablet	√
Central α2 Agonis	Klonidin HCL	Tablet	√
% Kesesuaian			$\frac{14}{14} \times 100\% = 100\%$

Pola mikroba dan antibiogram pada pasien ulkus DM di Poli Kaki dan bangsal rawat inap (IRNA 1) RSUP.dr. Sardjito Yogyakarta

Sari, Ika Puspita^{1*}, Nuryastuti, Titik², Asdie, Rizka Humardewayanti³, Sinorita, Hemi⁴, Umaroh, Nusaibah⁵, Trihapsari, Wahyu⁵

¹Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, INDONESIA

²Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, INDONESIA

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, INDONESIA

⁴KSM Ilmu Penyakit Dalam, RSUP.dr. Sardjito, Yogyakarta 55281, INDONESIA

⁵Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, INDONESIA

Corresponding author: Ika Puspita Sari*, ika.puspitasari@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Pasien ulkus DM memerlukan terapi antibiotik yang adekuat baik selama dirawat di rumah sakit maupun saat control di poli rawat jalan. Salah satu dugaan makin meningkatnya pasien ulkus DM yang tidak tertangani dengan baik adalah terjadinya resistensi antibiotik sehingga diperlukan antibiogram pasien ulkus sebagai dasar terapi empirik pada periode berikutnya di rumah sakit tersebut.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola mikroba pada pasien ulkus DM yang menjalani kontrol rutin di Poli Kaki dan di IRNA 1 RSUP.dr. Sardjito Yogyakarta. Selain itu juga dipetakan antibiogram pasien.

Metode: Penelitian dilakukan secara prospektif dalam kurun waktu September-Desember 2017. Semua pasien yang mengalami ulkus DM baik di poli kaki maupun bangsal rawat inap menjadi populasi penelitian (27 pasien di Poli Kaki dan 15 pasien di IRNA 1). Dilakukan swab dasar luka pasien untuk dilakukan uji kultur dan sensitivitas mikroba (k/s) terhadap antibiotik. Selain itu juga dilakukan pengumpulan data demografi dan keparahan penyakit yang diderita pasien dan lamanya menderita ulkus DM.

Hasil penelitian: Terdapat 39 isolat bakteri dari pasien Poli Kaki dan 28 isolat bakteri dari pasien di IRNA 1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa usia, BMI pasien, serta jenis bakteri yang ditemukan (Gram negatif dan mono/polimikroba) di Poli Kaki tidak berbeda dengan di IRNA 1. Di Poli Kaki bakteri Gram negatif masih sensitif terhadap seftazidim, meropenem, amikasin dan piperasilin-tazobaktam, sedangkan di IRNA 1 hanya sensitif terhadap meropenem.

Kesimpulan: Pola bakteri dan antibiogram di rumah sakit yang sama sangat mungkin menunjukkan perbedaan yang menjadikan pertimbangan dalam terapi antibiotik empiric.

Kata Kunci: antibiotik, antibiogram, pola mikroba, ulkus DM

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan penyakit metabolik yang banyak menimbulkan komplikasi dan menimbulkan resiko kematian dini dan kecacatan. Salah satu komplikasi yang sering dialami para penderita diabetes adalah ulkus diabetes yang ditandai dengan infeksi, gangren dan atropi. Sekitar 2-12 % penderita diabetes yang mengalami ulkus diabetes memerlukan tindakan amputasi¹. Terjadinya amputasi akan meningkat 50% pada pasien ulkus diabetik yang mengalami infeksi². Infeksi superfisial yang tidak tertangani dengan baik dapat menembus jaringan kulit seperti otot, tendon, sendi dan tulang maupun menyebabkan infeksi sistemik. Tujuan terapi antibiotik pada infeksi ulkus diabetik selain mengobati infeksi juga untuk mencegah hilangnya jaringan lunak dan mencegah amputasi³. Terapi antibiotik pada infeksi ulkus diabetik (IUDM) dibayangi oleh terjadinya resistensi bakteri terkait dengan adanya pembentukan biofilm yang terjadi di beberapa negara^{4,5,6}. Penelitian ulkus diabetik yang sebelumnya dilakukan di RSUP DR. Sardjito menunjukkan bahwa *clinical outcome* pada pasien yang mendapat terapi yang sesuai dengan antibiotik definitif membaik 91,2%⁷. Penelitian bertujuan untuk mengetahui pola mikroba pada pasien ulkus DM yang menjalani kontrol rutin di poli kaki dan di IRNA 1 RSUP.dr. Sardjito Yogyakarta. Penelitian ini juga memetakan antibiogram pasien.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan penelitian yang digunakan antara lain: microbat (Oxoid[®]), media agar darah, media Mac Conkey, tioglikolat, media TSB, asam isopropanol 5%, Kristal violet 1%, NaCl, PBS, larutan MTT, akua demineralisata dan disk antibiotik.

Metode

Penelitian dilakukan secara observasional kohort prospektif selama bulan September-Desember 2017. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi adalah semua pasien penderita ulkus DM yang menjalani rawat jalan di Poli Kaki diabetes dan rawat inap di IRNA 1 yang berusia ≥ 18 tahun dan memiliki data rekam medic yang lengkap. Pasien diambil swab dasar luka, selanjutnya specimen diperiksa di laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran UGM. Spesimen dikultur pada media agar darah, dimurnikan serta diidentifikasi dengan Microbat (Oxoid[®]) untuk bakteri Gram negatif, sedangkan bakteri Gram positif diidentifikasi dengan katalase dan koagulase. Bakteri diuji sensitivitasnya terhadap beberapa antibiotik dengan metode difusi. Bakteri yang membentuk biofilm dideteksi dengan media TSB. Bakteri non planktonic direaksikan dengan Kristal violet 1%, dibaca absorbansinya pada spektrofotometer dengan $\lambda=575\text{nm}$. Sebagai control negative adalah *Streptococcus epidermidis* ATCC 12228 (*non biofilm forming*)⁸.

Data demografi pasien dan pembentukan biofilm bakteri dianalisis secara deskriptif, sedangkan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik dianalisis menjadi antibiogram untuk bakteri Gram negatif dan positif.

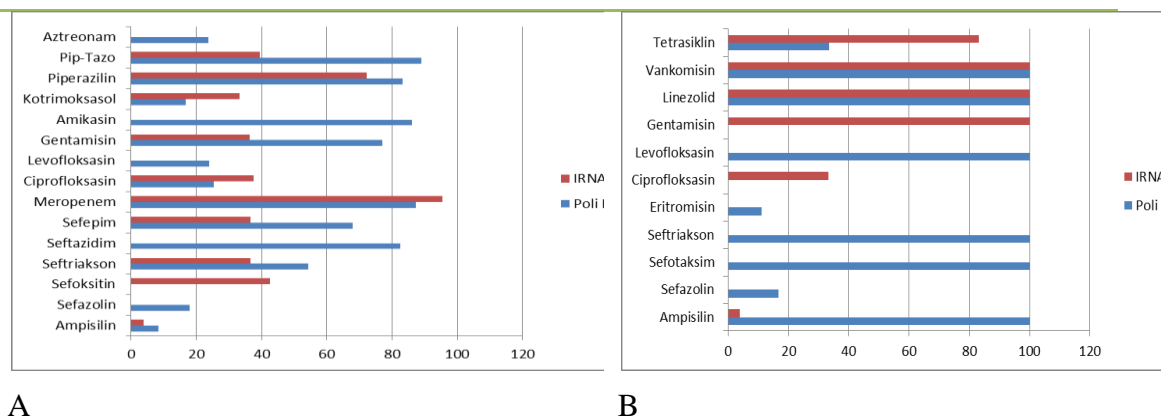
HASIL

Hasil penelitian menunjukkan bahwa usia dan BMI pasien tampaknya tidak berbeda. Selain itu jenis bakteri yang ditemukan di kedua kelompok tidak berbeda yaitu bakteri mono dan

polimikroba tidak berbeda. Lamanya pasien menderita DM serta usia ulkus pada pasien di Poli Kaki lebih lama dibandingkan pasien di IRNA 1. Pembentukan biofilm seperti tampak pada tabel 1. Juga berbeda, di mana sekitar 53% bakteri mampu membentuk biofilm lemah pada pasien di IRNA 1. Pembentukan biofilm lemah hingga sedang terjadi pada pasien di Poli Kaki sebesar kurang dari 10%. Terdapat 40% pasien pada Poli Kaki yang bakterinya berjenis MRSA yang patut diwaspadai. Jumlah pasien yang mengalami komplikasi makrovaskuler berupa *Peripheral Arterial Disease* (PAD) lebih banyak pada pasien di Poli Kaki (89,7%).

Tabel 1. Demografi pasien ulkus DM di Poli Kaki dan IRNA 1 RSUP.dr.Sardjito Yogyakarta September-Desember 2017

Data	Poli kaki	IRNA 1
Usia rata-rata (tahun)	58,8	57,9
BMI rata-rata (kg/m ²)	23,9	23,5
Lamanya DM (tahun)	12,2	10,1
Usia ulkus (bulan)	5,8	3,3
Jumlah Pasien dengan PAD (%)	89,7	40
Jenis bakteri		
Gram negatif (%)	75,8	86,0
Gram positif (%)	24,2	14,0
Mono mikroba (%)	56,5	46,7
Poli mikroba (%)	43,5	53,3
Pembentukan biofilm		
Tidak membentuk biofilm (%)	87	47
Biofilm lemah (%)	9	53
Biofilm sedang (%)	5	0



Gambar 1. Grafik antibiogram bakteri Gram negatif (A) dan Gram positif (B) pada specimen swab dasar luka pasien Ulkus DM

PEMBAHASAN

Obesitas merupakan faktor yang meningkatkan keparahan ulkus DM karena obesitas akan meningkatkan tekanan pada kaki di mana jaringan adiposa akan melepaskan berbagai molekul terkait gangguan vaskuler. Oleh karena itu sebagian besar pasien penderita ulkus DM mengalami komplikasi mikrovaskuler yaitu PAD⁹. Dalam penelitian ini jenis bakteri mono/polimikroba tidak berbeda bermakna baik di Poli Kaki maupun IRNA 1. Penelitian lain yang pernah dilakukan oleh Zubair dkk menemukan lebih banyak polimikroba pada pasien ulkus DM yang usia ulkusnya kurang dari 1 bulan¹⁰. Sedangkan penelitian yang dilakukan di India oleh Banu dkk (2015) lebih banyak menemukan monomikroba pada pasien ulkus DM yang usia ulkusnya lebih dari 3 bulan⁴. Sayangnya apakah lama menderita ulkus akan mempengaruhi jenis kuman, belum pernah ada penelitian yang melakukannya. Jenis bakteri yang ditemukan dalam penelitian ini sama dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Sugiyono (2016) yang melakukan penelitian jenis mikroba pada pasien ulkus DM secara retrospektif di RSUP.dr. Sardjito IRNA 1 dalam kurun Januari 2013-Desember 2015 yaitu bakteri Gram negatif⁷. Baik di Poli Kaki maupun di IRNA 1, lebih dari 75% bakteri yang ditemukan adalah Gram negatif. Sebelum tahun 2000, penyebab ulkus DM lebih banyak disebabkan oleh bakteri Gram positif, namun seiring dengan waktu ditemukan bakteri Gram negatif yang memiliki kecenderungan mudah menjadi resisten^{4,11}. Hasil penelitian di Poli Kaki juga memunculkan bakteri Gram positif suspek MRSA sebanyak 40%. Pasien ulkus DM dengan durasi menderita ulkus lebih dari 3 bulan, ulkus yang luas, pernah menjalani rawat inap serta mengalami osteomielitis disebut sebagai faktor resiko munculnya bakteri MRSA yang akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas¹². Keparahan penyakit ulkus DM juga diperberat dengan adanya pembentukan biofilm oleh bakteri baik Gram negatif maupun Gram positif. Dalam penelitian ini terdapat 3-53% biofilm dengan tingkat rendah hingga sedang ditemukan dari swab dasar luka pasien ulkus DM baik di Poli Kaki maupun IRNA 1. Adanya biofilm akan membutuhkan dosis antibiotik yang lebih besar mengingat biofilm merupakan matrik polisakarida yang cukup sulit ditembus oleh antibiotik¹³. Untungnya baik di Poli Kaki maupun di IRNA 1, pasien ulkus DM diberi tindakan debridemen 1-3 kali selama perawatan/saat kontrol. Debridemen merupakan faktor penting dalam asuhan keperawatan penderita ulkus DM, di mana debridemen yang lebih sering akan meningkatkan induksi proses penyembuhan luka serta mengurangi terbentuknya biofilm¹⁴. Antibiotik saat ini menjadi *guideline* lokal bagi rumah sakit dalam terapi antibiotik empirik. Dari penelitian ulkus DM ini dapat dilihat bahwa beberapa antibiotik di Poli Kaki masih cukup sensitif terhadap bakteri Gram negatif, antara lain Seftazidim, meropenem, amikasin, piperazilin dan piperazilin-tazobaktam, sedangkan di IRNA 1 hanya meropenem yang masih sensitif terhadap bakteri Gram negatif. Untuk bakteri Gram positif, baik di Poli Kaki maupun IRNA 1 antibiotik linezolid dan vankomisin masih sensitif 100%.

KESIMPULAN

Usia, BMI pasien, serta jenis bakteri yang ditemukan (Gram negatif dan mono/polimikroba) di Poli Kaki tidak berbeda dengan di IRNA 1.

Di poli kaki bakteri Gram negatif masih sensitif terhadap seftazidim, meropenem, amikasin dan piperazilin-tazobaktam, sedangkan di IRNA 1 hanya sensitif terhadap meropenem.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi UGM atas dana Hibah Penelitian Utama serta Hibah Penelitian LPDP tahun 2017. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Residen Ilmu Penyakit Dalam yang telah membantu pengambilan spesimen pasien. *Ethical clearance* :KE/FK/104/EC/2017 dan KE/FK/0838/EC/2017.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. *Global Report on Diabetes*. World Health Organization.2016, Geneva, Switzerland.
2. Van Battum P, Schaper N, Prompers L, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, et al. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation: Minor amputation rate in diabetic foot disease. *Diabetic Medicine*. 2011;28:199–205.
3. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer—A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.2015;9: 192–9.
4. Banu A, Hassan MMN, Rajkumar J, Srinivasa S. Spectrum of bacteria associated with diabetic foot ulcer and biofilm formation: A prospective study. *Australasian Medical Journal*. 2015;8(9):280–5.
5. Bianchi T, Wolcott RD, Peghetti A, Leaper D, Cutting K, Polignano R, et al. Recommendations for the management of biofilm: a consensus document. *Journal of Wound Care*.2016;25:305–17.
6. Mottola C, Matias CS, Mendes JJ, Melo-Cristino J, Tavares L, Cavaco-Silva P, et al. Susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* biofilms in diabetic foot infections. *BMC Microbiology*.2016;16:119-27.
7. Sugiyono. Evaluasi kesesuaian antibiotik definitif terhadap clinical outcome dan gambaran antibiogram pada pasien ulkus diabetik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, *Thesis*.2016, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
8. Hassan A, Usman J, Kaleem F, Omair M, Khalid A, Iqbal M. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in the clinical isolates. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.2011;15:305–11.
9. Anderson K, Hamm RL.Factors That Impair Wound Healing. *The Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*.2014;4:84–91
10. Zubair M, Malik A, Ahmad J, Rizvi M, Farooqui KJ, Rizvi MW. A study of biofilm production by gram-negative organisms isolated from diabetic foot ulcer patients. *Biol Med*.2011;3:147–57.
11. MuraliTS, Kavitha S, Spoorthi J, Bhat DV, Prasad ASB, Upton Z, et al. Characteristics of microbial drug resistance and its correlates in chronic diabetic foot ulcer infections. *Journal of Medical Microbiology*.2014;63:1377–85.
12. Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections.*Drugs*.2010;70:1785–97.
13. Römling U, Balsalobre C. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. *Journal of Internal Medicine*.2012;272:541–61
14. Wolcott RD, Rhoads DD. A study of biofilm-based wound management in subjects with critical limb ischaemia. *Journal of wound care*.2008; 17: 145-8.

Pengaruh Konseling Apoteker terhadap Manajemen Rawat Mandiri dan Kepatuhan Minum Obat Pasien Hipertensi di Puskesmas Wilayah Purwokerto

Galistiani, Githa Fungie^{1*}, Putriana, Nabella¹, dan Wibowo, Much Ilham Novalisa Aji¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Jl. Raya Dukuhwaluh, Kembaran, Purwokerto, Jawa Tengah 53182

Corresponding author: Githa Fungie Galistiani*, githafungie@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang : Apoteker di Puskesmas berperan penting dalam upaya pengendalian dan keberhasilan terapi pasien hipertensi. Konseling Apoteker kepada pasien hipertensi sangat strategis untuk mendorong peranan aktif apoteker dalam membantu terapi pasien hipertensi. Manajemen rawat mandiri dan kepatuhan minum obat merupakan *outcomes* (luaran) yang diharapkan dari proses terapi. **Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh konseling apoteker terhadap keberhasilan terapi pasien hipertensi dengan parameter manajemen rawat mandiri dan kepatuhan minum obat. **Metode :** Desain penelitian observasional dengan pretest-posttest digunakan dalam penelitian ini. Konseling Apoteker tentang manajemen rawat mandiri dan kepatuhan minum obat, dibawah koordinasi Apoteker Puskesmas masing-masing, dengan pasien 42 orang di semua Puskesmas penelitian yang dilaksanakan mulai bulan Januari sampai dengan Maret 2018. Kuesioner digunakan untuk mengukur manajemen rawat mandiri kemudian *pill count* digunakan untuk mengukur kepatuhan minum obat. **Hasil Penelitian :** Hasil analisis menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara konseling apoteker dengan manajemen rawat mandiri nilai ($p\ value < 0.05$). Hasil penelitian ini memberikan informasi umum yang berkaitan dengan faktor manajemen rawat mandiri pada penderita hipertensi dewasa. Selanjutnya dari hasil penelitian kepatuhan minum obat pasien dapat disimpulkan bahwa 32 responden (76%) memiliki kepatuhan tinggi dan 10 responden (24%) memiliki kepatuhan yang rendah. **Kesimpulan :** Konseling Apoteker di Puskesmas mampu meningkatkan manajemen rawat mandiri dan kepatuhan minum obat pasien hipertensi sehingga pelayanan konseling ini sebaiknya diaplikasikan secara berkesinambungan pada semua tempat pelayanan praktek kefarmasian.

Kata Kunci : Konseling, apoteker, kepatuhan minum obat, manajemen rawat mandiri, hipertensi

PENDAHULUAN

Hipertensi atau yang lebih dikenal dengan sebutan penyakit darah tinggi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah seseorang berada diatas batas normal atau optimal yaitu 120 mmHg untuk sistolik dan 80 mmHg untuk diastolik. Penyakit ini dikategorikan sebagai *the silent disease* karena penderita tidak mengetahui dirinya mengidap hipertensi sebelum memeriksakan tekanan darahnya. Hipertensi yang terjadi dalam jangka waktu lama dan terus menerus bisa memicu *stroke*, serangan jantung, gagal jantung dan merupakan penyebab utama gagal ginjal kronik¹.

Manajemen rawat mandiri adalah perawatan diri untuk mencegah dan meminimalkan resiko yang terjadi akibat dari hipertensi pada setiap orang tidak sama. Banyak hal yang menyebabkan ketidakmampuan mengendalikan hipertensi ini. *Self-care* dan perilaku kesehatan pada pasien hipertensi dipengaruhi oleh *basic conditioning factors*, pendapatan, pendidikan, ras dan agama. Strategi *self-care* dalam gaya hidup penting untuk mencegah peningkatan tekanan darah dan modifikasi gaya hidup merupakan aspek yang diperlukan dalam perawatan pada semua tahap hipertensi². Kepatuhan dalam mengkonsumsi obat berhubungan dengan perilaku untuk mentaati saran-saran atau prosedur untuk dari dokter tentang penggunaan obat, yang di dahului oleh proses konsultasi. Pengobatan akan berjalan efektif apabila pasien mematuhi aturan dalam mengkonsumsi dan menggunakan obat³.

Pelayanan kefarmasian di Puskesmas merupakan satu kesatuan yang tidak terpisahkan dari pelaksanaan upaya kesehatan, yang berperan penting dalam meningkatkan mutu pelayanan kesehatan bagi masyarakat. Apoteker dalam melaksanakan praktek kefarmasian di Puskesmas dapat mengoptimalkan pelayanan konseling kefarmasian untuk meningkatkan kesehatan pasien, terutama pasien penyakit kronis⁴.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pretest-posttest, melalui pendekatan *cross sectional*. Adapun kriteria inklusi responden adalah pasien yang menderita hipertensi, dewasa (20-60 tahun) yang berobat di puskesmas wilayah Purwokerto. Sedangkan kriteria eksklusi responden adalah petugas kesehatan, ibu hamil dan menyusui, dan pasien yang menolak mengikuti penelitian. Jumlah responden sebanyak 42 pasien, diambil secara *accidental sampling*.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konseling apoteker. Konseling diberikan oleh apoteker dengan ketentuan bersedia dilibatkan menjadi apoteker dalam penelitian, minimal memiliki pengalaman praktek selama 3 tahun, dan sudah dilakukan penyamaan persepsi oleh peneliti. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah manajemen rawat mandiri yang diukur menggunakan kuesioner, dan kepatuhan minum obat yang diukur dengan metode *pill count*. Sebagai variabel konfonding adalah umur, komplikasi dengan penyakit lain, berat badan, tinggi badan, tekanan sistolik dan tekanan diastolik. Skala konseling apoteker terhadap manajemen rawat mandiri dilihat dari skor pertanyaan yang sudah dibuat jika <50 dikategorikan kurang baik, dan jika ≥ 50 itu termasuk ke dalam kategori baik⁵. Kepatuhan penggunaan obat dinilai menggunakan metode *pill count* dengan rumus yang diberikan pada gambar 1. Pasien diklasifikasikan ke dalam kelompok patuh bila hasil perhitungan dengan metode *pill count* menunjukkan nilai $\geq 80\%$ ⁶. Perhitungan jumlah obat untuk setiap pasien dilakukan sebanyak 1 kali, yaitu pada hari seharusnya obat yang diresepkan habis.

$$\text{Kepatuhan minum obat} = \frac{\Sigma (\text{total pil} - \text{sisa pil}) \text{ dalam satu periode pengobatan}}{\Sigma \text{ pil yang seharusnya diminum dalam satu periode pengobatan}}$$

Gambar 1. Rumus perhitungan pill count

HASIL

A. Karakteristik Responden Penelitian

Karakteristik responden penelitian untuk berbagai jenis demografi dijelaskan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik responden penelitian

Kategori	n	Persentase
Usia (tahun)		
20 – 30	1	(2%)
31 – 40	3	(7%)
41 – 50	16	(39%)
51 – 60	22	(52%)
Jumlah	42	(100%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	5	(12%)
Perempuan	37	(88%)
Jumlah	42	(100%)
Indeks Massa Tubuh		
Kurus (<18,5)	2	(5%)
Normal ($\geq 18,5$ - <24,9)	23	(55%)
Berat Badan Lebih ($\geq 25,0$ - <27)	5	(12%)
Obesitas ($\geq 27,0$)	12	(29%)
Jumlah	42	(100%)
Jenis hipertensi		
Pre hipertensi	4	(10%)
Hipertensi stage 1	24	(57%)
Hipertensi stage 2	10	(24%)
Hipertensi stage 3	4	(10%)
Jumlah	42	(100%)
Obat antihipertensi		
Amlodipin	36	(87%)
Kaptopril	3	(7%)
Furosemide	1	(2%)

Candesartan	1	(2%)
Irbesartan	1	(2%)
Jumlah	42	(100%)
Status penyakit penyerta		
Tanpa penyakit penyerta	35	(83%)
Dengan penyakit penyerta	7	(17%)
Jumlah	42	(100%)
Jenis penyakit penyerta		
TBC	1	(14%)
Asma	1	(14%)
Gout	4	(57%)
GERD	1	(14%)
Jumlah	7	(100%)

Sumber: Data Primer, 2018

Hasil ini sama seperti penelitian lain yang telah dilakukan yang menyatakan bahwa prevalensi hipertensi meningkat sebanyak 90% pada usia > 55 tahun⁷. Hal itu merupakan pengaruh degenerasi yang terjadi pada orang yang bertambah usianya⁸. Pada perempuan, semakin bertambahnya usia, hormon estrogen semakin berkurang, sehingga pelindung pada pembuluh darah semakin berkurang⁹. Pada umur 55 sd 74 tahun ke atas, sedikit lebih banyak perempuan dibanding laki-laki yang menderita hipertensi¹⁰. Pasien hipertensi yang paling banyak ditemukan adalah dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg¹¹. Hasil penelitian menyatakan bahwa obat yang efektivitasnya paling baik adalah amlodipine, yang kedua adalah kaptopril dan yang memiliki efektivitas paling rendah adalah HCT¹². Jenis penyakit penyerta yang sering dialami oleh responden adalah gout. Faktor pendorong responden mengalami penyakit penyerta gout yaitu pola makan yang tidak terkontrol. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian hiperurisemia atau gout adalah jenis kelamin, IMT, asupan karbohidrat dan asupan purin. Sedangkan untuk nilai IMT yang paling banyak adalah normal¹³. Kebiasaan hidup merupakan salah satu faktor yang sering menyebabkan timbulnya hipertensi.

B. Manajemen Rawat Mandiri

Tabel 2. Pengaruh konseling apoteker terhadap manajemen rawat mandiri

	Kurang baik	Baik	<i>p-value</i>
Pretest	35 (83 %)	7 (17%)	0.000
Posttest	3 (7 %)	39 (93%)	

Sumber: Data Primer, 2018

Hasil uji *chi square* menunjukkan nilai *significancy* 0.000 ($p\text{-value} < 0.005$) maka H_0 ditolak dan H_1 diterima artinya terdapat perbedaan nilai manajemen rawat mandiri secara bermakna antara *pretest* dengan *posttest*, sehinggadapat disimpulkan bahwaterdapat hubungan yang bermakna antara konseling apoteker dengan manajemen rawat mandiri.

C. Kepatuhan Minum Obat

Tabel 3. Distribusi frekuensi kepatuhan minum obat

	n	Persentase	<i>p-value</i>
Patuh	32	(76%)	0.000
Tidak patuh	10	(24%)	
Jumlah	42	(100%)	

Sumber: Data Primer, 2018

Tabel 3 menunjukkan bahwa kepatuhan minum obat responden yang diberikan konseling apoteker lebih banyak (76%) daripada pasien yang tidak patuh minum obat (24 %). Berdasarkan analisis statistik dapat disimpulkan bahwa adanya perbedaan bermakna antara responden yang patuh dan tidak patuh meminum obat ($p\text{-value} < 0.05$).

PEMBAHASAN

Peneliti melakukan penelitian di 4 Puskesmas di wilayah Purwokerto yaitu Pukesmas 1 Purwokerto Utara (10 responden), Puskesmas 2 Baturaden (12 responden), Puskesmas 1 Sumbang (10 responden), dan Puskesmas 1 Kembaran (10 responden). Jumlah keseluruhan responden 42 orang yang memenuhi kriteria inklusi.

Analisis hubungan antara konseling apoteker terhadap manajemen rawat mandiri dilakukan uji *Chi Square*. Data yang dimasukkan adalah data hasil pretest dan posttest kuesioner manajemen rawat mandiri yang dilakukan oleh responden, kemudian dilihat peningkatan nilai pretest dengan posttest setelah itu ditarik kesimpulan dari hasil tersebut. Hasil uji *chi square* menunjukkan nilai *Significancy* 0.000 ($p\text{ value} < 0.005$) maka dapat disimpulkan bahwa konseling apoteker yang diberikan mempunyai pengaruh terhadap manajemen rawat mandiri sehingga menunjang efektivitas terapi hipertensi secara maksimal.

Pada tabel 3 untuk hasil kepatuhan minum obat hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ada hubungan konseling apoteker terhadap kepatuhan minum obat karena sebanyak 32 orang dari 42 total responden yang mencapai nilai *pill count* > 80% atau bisa dikatakan patuh untuk meminum obat sesuai jadwal yang diberikan oleh apoteker pada saat konseling apoteker sehingga nantinya itu akan meningkatkan efek terapi penyakit hipertensi yang diderita responden. Dapat disimpulkan dari tabel 3 bahwa adanya perbedaan antara responden yang patuh dan tidak patuh meminum obat karena $p\text{ value} < 0.05$ menandakan adanya perbedaan yang signifikan antara pasien yang patuh meminum obat dan pasien yang tidak patuh meminum obat.

KESIMPULAN

Konseling Apoteker di Puskesmas mampu meningkatkan manajemen rawat mandiri dan kepatuhan minum obat pasien hipertensi sehingga pelayanan konseling ini sebaiknya diaplikasikan secara berkesinambungan pada semua tempat pelayanan praktek kefarmasian.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat, Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah memberikan pendanaan untuk penelitian ini. Serta ucapan terima kasih Peneliti sampaikan kepada pihak Puskesmas (Pukesmas 1 Purwokerto Utara Puskesmas 2 Baturraden, Puskesmas 1 Sumbang, dan Puskesmas 1 Kembaran) atas bantuan dan kerjasama selama proses penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agrina,dkk.2011. Kepatuhan Lansia Penderita Hipertensi Dalam Pemenuhan Diet Hipertensi. Program Studi Ilmu Keperawatan Universitas Riau
2. Ekowati, Sulistyowati Tuminah.2009. Prevalence of Hypertension and Its Determinants in Indonesia.Biomedical and Pharmacycital Research and Development CenterNational Institute of Health Research and Development
3. (Kemenkes)Kementrian Kesehatan.2013.Pedoman Teknis Penemuan dan Tata Laksana Hipetensi.Jakarta:Kementrian Kesehatan RI
4. (Kemenkes) Kementrian Kesehatan.2016.Standar Pelayanan Kefarmasian Di Puskesmas. Jakarta:Kementrian Kesehatan RI
5. Prasetyo, Andy Sofyan. 2012. Analisis Faktor-faktor yang berhubungan dengan *selfcare management* pada Asuhan Keperawatan Pasien Hipertensi di RSUD Kudus. *Tesis*. Fakultas Ilmu Keperawatan, Magister Ilmu Keperawatan, Universitas Indonesia, Jakarta.
6. Kaawoan, A. Y. A. 2012. Hubungan self care dan depresi dengan kualitas hidup pasien heart failure di RSUP Dr. R.D Kandou Manado. Tesis tidak dipublikasikan, Fakultas Ilmu Keperawatan, Universitas Indonesia, Depok.
7. Sri Wahyuni dkk. 2015. Pengaruh Konseling dan Leaflet terhadap Efikasi Diri, Kepatuhan Minum Obat, dan Tekanan Darah Pasien Hipertensi di Dua Puskesmas Kota Depok. *Tesis*.Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Jakarta.
8. Martiningsih.2011.Hubungan Self-Care Dengan Derajat Hipertensi Pada Pasien Hipertensi Primer Di Poliklinik Penyakit Dalam Rsud Bima Ditinjau Perspektif Keperawatan *Self-Care* Orem.Prodi Keperawatan Bima Poltekkes Kemenkes :Mataram, Jl. Gatot Soebroto Sadia Bima
9. Michael, Devita Natalia, Santa Lin Margareta, Wurry Devian Putra, Claudia Rosela Gabrielia.2014.Tata Laksana Terkini pada Hipertensi.Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana
10. Mulyasih,Am.,Djoko,W.,Pramantara,D.P.2011.Pengaruh Konselling Apoteker Terhadap Hasil Terapi Pasien Hipertensi di Politeknik Penyakit Penyakit Dalam.Pekalongan.Jurnal Management dan Pelayann Farmasi Vol.1 No.4

11. Mutmainah,N. dan Rahmawati,M.2010. Hubungan Antara Kepatuhan Penggunaan Obat Dan Keberhasilan Terapi Pada Pasien Hipertensi Di Rumah Sakit Daerah Surakarta.Universitas Muhammadiyah Surakarta
12. Ramadona,A.2011.Pengaruh Konseling Obat Terhadap Kepatuhan Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Poliklinik Khusus Rumah Sakit Umum Pusat DR.M.Djamil Padang (Skripsi), Padang,Fakultas Farmasi,Program Pasca Sarjana Universitas Andalas.
13. Saepudin, Padmasari, S., Hidayat P., SN, Endang.2013.Kepatuhan Penggunaan Obat pada Pasien Hipertensi di Puskesmas. Jurnal Farmasi Indonesia Vol.6 No. 4 ISSN 1412-1107.
14. Palupi, R., Gunawan, Sala, R, Triastuti, E.2013.Profil Pola Terapi Antihipertensi dan Kontrol Tekanan Darah Pasien ERSD.Malang

**Identifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) Pada Pengobatan Pasien
Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Peserta Jaminan Kesehatan
Nasional Di RSUD Kota Tangerang, Banten 2016**

***Delina Hasan¹, Yardi², Zuha Yuliana³,**

¹Dosen Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jalan Kertamukti No.5 Pisangan, Ciputat 15412, Jakarta, ²Dosen Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jalan Kertamukti No.5 Pisangan, Ciputat 15412, Jakarta, ³Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jalan Kertamukti No.5 Pisangan, Ciputat 15412, Jakarta

*Email korespondensi: delina.hasan@uinjkt.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit syndrome metabolic, yang tanda-tanda dan gejala awal tidak jelas sehingga sering disebut dengan silent killer. Menurut PERKENI, 2015, di Indonesia prevalensi penderita DM tipe 2, pada tahun 2014 jumlahnya sekitar 9,1 juta jiwa . 90% pasien DM menderita DM tipe 2 (Dipiro, et.al, 2015). Pasien DM tipe 2 yang menjalani rawat inap biasanya menggunakan lebih dari satu jenis obat (polifarmasi) sehingga berisiko mengalami drug related problems (DRPs).

Tujuan Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kejadian DRPs pada pasien rawat inap diabetes melitus tipe 2 dengan status jaminan kesehatan nasional (JKN), di RSUD Kota Tangerang 2016. Metode: penelitian ini menggunakan desain cross sectional, untuk menilai DRPs mengacu pada Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) versi 7.0, pengumpulan data dilakukan dari rekam medik pasien sebanyak 117 pasien Diabetes mellitus tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi secara retrospektif. Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa DRPs yang terjadi sebesar 37,6%, meliputi obat tanpa indikasi (33,3%), terjadi efek yang tidak diharapkan (4,8%). Interaksi sinergis (27,9%), indikasi tanpa obat (26,2%), dosis terlalu rendah (24,6%), ketidaktepatan pemilihan obat (19,7%), dan kombinasi obat yang tidak sesuai (1,6%). Kejadian DRPs tersebut tidak ber pengaruh terhadap pengendalian glukosa darah sewaktu (P=0,103).

Kesimpulan: DRPs yang terjadi meliputi obat tanpa indikasi, terjadi efek yang tidak diharapkan,. Interaksi sinergis, indikasi tanpa obat, dosis terlalu rendah, ketidaktepatan pemilihan obat, dan kombinasi obat yang tidak sesuai, Kejadian DRPs tersebut tidak memiliki pengaruh terhadap pengendalian glukosa darah sewaktu (P=0,103).

Kata Kunci : Diabetes Melitus Tipe 2, Obat antidiabetes, Drug Related Problems (DRPs), PCNE V7.0

PENDAHULUAN

Penyakit Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit yang banyak menyerang kelompok obesitas kasusnya semakin hari semakin meningkat. Menurut WHO (2014) sebanyak 422 juta orang di dunia menderita diabetes melitus¹. Di tahun 2030, WHO memperkirakan penderita penyakit diabetes melitus di Indonesia akan meningkat hingga tiga kali lipatnya, yakni mencapai 21,3 juta orang¹. Prevalensi diabetes tertinggi adalah daerah DI Yogyakarta (2,6%), sementara daerah Indonesia dengan prevelensi terendah yaitu daerah Lampung

(0,7%). Prevalensi diabetes mellitus di provinsi Banten sebesar 1,3% dengan diagnosa, dan 1,6% dengan diagnosa dan gejala². Penyakit Diabetes Mellitus Merupakan penyakit kronis, biasanya disertai dengan penyakit penyerta, karena itu jenis obat yang digunakan menjadi banyak, sehingga memungkinkan untuk terjadi Drug Related Problem (DRPs). Kasus DRPs sering terjadi dirumah sakit, terutama pada pasien dengan penyakit penyerta (komplikasi), pasien usia lanjut dengan penyakit kronis seperti DM tipe 2. DRPs merupakan masalah terkait obat dalam terapi yang secara aktual ataupun potensial mempengaruhi kesembuhan⁴. DRPs menjadi masalah utama dalam pelayanan kefarmasian, dan dapat terjadi pada semua tahap pengobatan, mulai dari peresepan, penyiapan, hingga penggunaan obat oleh pasien⁵. Hasil penelitian di Malaysia(2013) melaporkan bahwa polifarmasi meningkatkan terjadinya DRPs pada pasien rawat inap DM tipe 2 dengan penyakit penyerta hipertensi sebesar 70%, di salah satu Rumah Sakit Malaysia⁶. Pasien penderita diabetes melitus khususnya diabetes melitus tipe 2 membutuhkan pengobatan dalam jangka waktu yang lama, dan tidak jarang pasien terdiagnosa diabetes melitus tipe 2 menerima terapi obat kombinasi agar mendapatkan hasil klinis yang optimal. Penelitian DRPs Tahun 2014 di Nigeria menunjukkan penggunaan obat yang tidak efektif menjadi insiden tertinggi (20,3%) pada pasien diabetes melitus tipe 2 di salah satu Rumah Sakit Nigeria⁷. Hasil penelitian DRPs di Sidoarjo Indonesia (2013) menunjukkan kejadian DRPs berupa adanya indikasi yang tidak mendapatkan terapi (47,16%) pada pasien diabetes melitus yang disertai dengan stroke iskemia⁸. Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif⁹.

Selama masa pengobatan, tidak sedikit pasien diabetes melitus yang mengalami permasalahan obat yang disebut *Drug Related Problem* (DRPs), komplikasi, dan adanya penyakit penyerta. karena gula darah yang tinggi menyebabkan kerusakan berbagai sistem dalam tubuh seperti ginjal, jantung, dan pembuluh darah. Langkah pertama pada pengelolaan terapi diabetes melitus yaitu terapi non farmakologi yang dapat mengurangi faktor resiko terjadinya DM tipe 2, jika targetnya belum tercapai maka dilakukan terapi farmakologi¹⁰. Pada terapi Farmakologi, pasien DM tipe 2 banyak obat yang digunakan selain obat DM tipe 2, masih ada obat untuk penyakit penyerta, sehingga cenderung akan berisiko terjadi DRPs.

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kejadian DRPs pada pasien rawat inap diabetes melitus tipe 2 dengan status jaminan kesehatan nasional (JKN), di RSUD Kota Tangerang 2016.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*, dengan pengambilan data secara retrospektif dari rekam medis pasien DM tipe 2 peserta jaminan kesehatan nasional (JKN) yang dirawat inap . Sampel dalam penelitian ini sebanyak 117 pasien DM tipe 2 yang dirawat inap di RSUD Kota Tangerang Tahun 2016 (memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi . Analisa data dilakukan secara deskriptif berdasarkan PCNE versi 7.0.

Alat Dan Bahan

Alat yang digunakan rekam medis pasien DM tipe 2 peserta jaminan kesehatan nasional (JKN) yang dirawat inap di RSUD Kota Tangerang Tahun 2016. Alat untuk mengelola dan menganalisis data menggunakan program *Microsoft Excel* 2010 dan program SPSS (*Statistical package for the Social Sciences*) 16.0. Bahan yang digunakan Resep yang berisi obat Anti Diabetes Mellitus tipe 2 dan obat penyakit penyerta pasien.

HASIL

Hasil penelitian menunjukkan bahwa DRPs yang terjadi sebesar 37,6%, meliputi obat tanpa indikasi (33,3%), terjadi efek yang tidak diharapkan (4,8%). Interaksi sinergis (27,9%), indikasi tanpa obat (26,2%), dosis terlalu rendah (24,6%), ketidaktepatan pemilihan obat (19,7%), dan kombinasi obat yang tidak sesuai (1,6%). Kejadian DRPs tersebut tidak berpengaruh terhadap pengendalian glukosa darah sewaktu ($P=0,103$).

PEMBAHASAN

Dalam penatalaksanaan terapi antidiabetes pada pasien rawat inap, membutuhkan terapi untuk mengurangi gejala yang dikeluhkan pasien, menyeimbangkan sistem homeostasis tubuh, dan mengobati penyakit penyerta yang di derita pasien. Dalam penelitian ini, ditemukan beberapa obat yang diduga tidak dibutuhkan pasien dalam perawatan, antara lain Sefoperazon, Ranitidin, Zemindo, Parasetamol, Prosagon, Seftriakson, Fluconazol, Cotrimoxazol, Betahistin, Meropenem, dan Asam Traneksamat. Pada penelitian ini, ditemukan pasien yang menggunakan antibiotik sefoperazon, namun tidak ditemukan adanya indikasi infeksi dalam rekam medis pasien. Penggunaan antibiotik yang tidak perlu di rumah sakit, akan mendorong terjadinya resistensi terhadap bakteri tertentu⁸.

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa 85,5% pasien DM tipe 2 memiliki penyakit penyerta. Jenis penyakit penyerta yang dialami pasien rawat inap penyakit DM tipe 2 di RSUD Kota Tangerang adalah hipertensi. Hipertensi menjadi salah satu faktor resiko terjadinya diabetes melitus. Pada DM tipe 2, hipertensi disebabkan oleh retensi natrium ginjal yang menyebabkan ekspansi volume, peningkatan resistensi vaskular yang menyebabkan berkurangnya vasodilatasi, yang diperantarai oleh *nitric oxide* dan peningkatan stimulasi simpatetik karena hiperinsulinemia. Diperkirakan terjadi predisposisi genetik yang terkait genotip *angiotensi converting enzyme* (ACE) pada pasien DM tipe 2. Hal ini mengakibatkan peningkatan aktivitas sistem renin angiotensin⁹.

Pasien DM tipe 2 yang disertai oleh penyakit penyerta, sehingga membutuhkan obat lain selama perawatan untuk mengatasi masalah penyakit tersebut. Dalam penelitian ini, jumlah penggunaan obat pasien adalah ≥ 5 jenis obat atau polifarmasi. Terjadinya polifarmasi dapat menimbulkan permasalahan obat berupa reaksi obat yang merugikan, dan interaksi obat. Namun, permasalahan obat akibat polifarmasi dapat dihindari¹⁵.

Jenis terapi antidiabetes yang paling banyak digunakan dalam penelitian ini adalah terapi kombinasi obat antidiabetes. yang terbanyak adalah penggunaan insulin aspart (Novorapid) dengan insulin detemir (Levemir). Pemberian insulin lebih awal yang dilakukan RSUD Kota Tangerang ditujukan untuk hasil klinis yang lebih baik, terutama yang berkaitan dengan masalah glukotoksitas⁵. Insulin detemir (Levemir) merupakan insulin basal, sementara insulin aspart (Novorapid) merupakan insulin prandial. Kombinasi insulin basal dan prandial digunakan ketika kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkendali¹¹.

Penggunaan kombinasi antara antihiperqlikemia sediaan injeksi (insulin) dengan antihiperqlikemia oral yang banyak digunakan adalah insulin Novorapid, insulin Levemir, dan Metformin. Penggunaan kombinasi tersebut ditujukan untuk pasien dengan HbA1c $\geq 10\%$, atau kadar GDS ≥ 300 mg/dl saat awal datang menerima pengobatan. Penggunaan kombinasi tersebut akan mampu mengontrol glukosa darah puasa, dan glukosa darah *post prandial*¹¹.

Antidiabetes yang digunakan oleh pasien JKN di RSUD Kota Tangerang sesuai dengan daftar antidiabetes dalam formularium nasional. Penggunaan metformin dalam terapi memberikan keuntungan berupa tidak menyebabkan hipoglikemia pada pasien, dan menurunkan kejadian penyakit kardiovaskular. Sementara pemberian penggunaan insulin memberikan keuntungan berupa responnya yang universal, menurunkan glukosa darah secara efektif, serta mengurangi komplikasi mikrovaskular¹¹.

Dari hasil penelitian, diketahui sebanyak 37,6% sampel mengalami DRPs selama menjalani rawat inap di RSUD Kota Tangerang. 60 kasus DRPs yang terjadi berupa efektifitas terapi. 24 kasus efektifitas terapi adalah obat antidiabetes yang tidak memberikan efek secara optimal. Hal tersebut terjadi karena pemilihan obat antidiabetes yang tidak sesuai dengan *guideline*. Pada pasien yang menderita ketoasidosis diabetikum (KAD), diberikan antidiabetes berupa metformin, novorapid, levemir, dan novomix. Seharusnya, pada pasien KAD diberikan insulin secara infus kontinyu dengan dosis 5-7UI/jam. Pada dosis tersebut, insulin dapat menurunkan kadar glukosa 50-75mg/dl/jam, serta dapat menghambat lipolisis, menghentikan ketogenesis, dan menekan proses glukoneogenesis di hati. Kecepatan infus insulin harus selalu disesuaikan.

Ketidaksesuaian pemilihan antidiabetes juga terjadi pada pasien yang mengalami sepsis. Pengontrolan glukosa darah pada pasien sepsis dilakukan dengan pemberian insulin IV, bukan OHO, dan pasien juga mendapatkan sumber glukosa kalori¹⁵. Pemilihan antidiabetes yang tidak sesuai *guideline* terjadi pula pada pasien yang memiliki kadar GDS >300 mg/dl ketika masuk rumah sakit, dan nilai HbA1c pasien yaitu $>9\%$. Antidiabetes yang diberikan untuk pasien tersebut yaitu kombinasi 2 antidiabetes OHO atau kombinasi 3 antidiabetes OHO, untuk pasien tanpa gangguan metabolik, dan pemberian insulin untuk pasien dengan gangguan metabolik^{10,11}. Terapi antidiabetes yang tidak memberikan efek secara optimal terjadi karena kombinasi obat yang tidak sesuai dengan obat lain. Penyebab ketidakefektifan antidiabetes yang lain yaitu dosis insulin yang terlalu rendah. Penggunaan insulin, baik tunggal maupun kombinasi disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan respon individu yang dinilai dari hasil pemeriksaan glukosa darah harian. Untuk pasien yang belum menggunakan insulin, dosis awal insulin basal (levemir atau lantus) yaitu 6-10 UI. Namun masih ditemukan dosis 4 UI. Untuk dosis awal insulin prandial (novorapid) yaitu 5-10 UI, namun masih ditemukan penggunaan insulin prandial dengan dosis 4 UI. Hal tersebut membuat kadar GDS tidak terkendali dengan baik. Dosis insulin juga dapat ditingkatkan 5-10 UI setiap pemberian jika kadar GDS tidak terkendali dengan dosis sebelumnya¹³.

Dari hasil penelitian ini, pasien yang tidak mendapatkan terapi untuk penyakit penyerta, diantaranya terapi untuk anemia, hipertensi, gastritis akut, ISPA akut, ISK, demam tifoid, nefropati DM, hipoalbumin, hipokalemia, tinea korporis, dan pneumonia. Dari hasil penelitian, diketahui bahwa mayoritas pasien dengan kejadian DRPs, tidak dapat mencapai kadar glukosa darah sewaktu (GDS) saat meninggalkan rumah sakit. Kadar GDS yang harus dicapai oleh pasien yaitu 140mg/dl, sesuai dengan ketentuan rumah sakit. Hal tersebut terjadi karena pemberian antidiabetes belum cukup optimal dalam mengendalikan kadar GDS

pasien, yang disebabkan oleh ketidaktepatan pemilihan obat antidiabetes, penggunaan dosis yang terlalu rendah, dan durasi pemberian obat yang terlalu singkat.

Hasil analisis *Chi-square* dengan program IMB SPSS diperoleh tidak adanya hubungan yang bermakna antara karakteristik pasien maupun jenis terapi antidiabetes dengan kejadian DRPs, dimana nilai $P > 0,05$. Penelitian ini serupa dengan penelitian oleh Nurcahya, dkk (2015). Hasil analisa *Chi-Square* antara kejadian DRPs juga tidak memiliki hubungan bermakna dengan *outcome* klinis pasien, karena nilai $P > 0,05$. Hal ini serupa dengan penelitian Samiyah (2017), sehingga walaupun terjadi DRPs pada pasien, *outcome* klinis pasien berupa kadar GDS tetap dapat terkendali.

KESIMPULAN

DRPs yang terjadi meliputi obat tanpa indikasi, terjadi efek yang tidak diharapkan, interaksi sinergis, indikasi tanpa obat, dosis terlalu rendah, ketidaktepatan pemilihan obat, dan kombinasi obat yang tidak sesuai, Kejadian DRPs tersebut tidak memiliki pengaruh terhadap pengendalian glukosa darah sewaktu ($P=0,103$).

TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada pimpinan Rumah Sakit RSUD Kota Tangerang beserta jajarannya, yang telah membantu peneliti dalam pengambilan data dan lain-lain keperluan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. 2016. *Global Report on Diabetes*. WHO Library Cataloguing in Publication Data.
2. Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Strategi dan Analisa Diabetes*. Infodatin: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
3. Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta.
4. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. 2016. *Classification for Drug Related Problems V 7.0*. Zuidlaren: Pharmaceutical Care Network Europe Foundation.
5. Adusumilli PK, & Adepu R. 2014. *Drug Related Problems: An Overview of Various Classification Systems*. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research Vol.7 Issue 4.
6. Huri, Hasniza Zaman., dan Hoo Fun Wee. 2013. *Drug Related Problems in Type 2 Diabetes Patients with Hypertension: a Cross-Sectional Retrospective Study*. Biomed Central Endocrine Disorders Journal Vol.13 (2) Malaysia.
7. Ogbonna B.O., et.al. 2014. *Drug Therapy Problems in Patients with Type 2 Diabetes in a Tertiary Hospital in Nigeria*. International Journal of Innovative Research and Development Vol.3 Issue 1, p:494-502.
8. Rumpuin, Christin Beatrix. 2013. *Analisa Drug Related Problems pada Penderita Rawat Inap dengan Diagnosa Diabetes Melitus Tipe 2 dan Stroke Iskemik di Rumah Sakit X Sidoarjo*. Calyptra: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya Vol.20, No.2.
9. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). 2015. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PERKENI.

10. Gilman, Alfred Goodman. 2014. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Edisi 10 Volume 4*. Alih Bahasa: Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. Jakarta: EGC.
11. Dipiro, Joseph T., et.al. 2015. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. US: McGraw-Hill Education.
12. Ali I, et.al. 2015. *Pharmacotherapy Evaluation of Diabetic Patients in Ward Of General Medicine, Northwest General Hospital and Research Centre, a Case Study From Khyber Pakhtunkhwa Pakistan*. *PharmacologyOnLine* Vol.1, p:104-108.
13. Hamaty,M. 2011. *Insulin Treatment for Type 2 Diabetes: When to start, Which to Use*. Diakses melalui www.ncbi.nlm.gov/pubmed/21536829.
14. Hongdiyanto, Arnold., dkk. 2014. *Evaluasi Kerasionalan Pengobatan DM Tipe 2 pada Pasien Rawat Inap di RSUP Prof. dr. R. D. Kandou Manado tahun 2013*. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi* Vol.3 (2).
15. Rahayuningsih, Nur.,dkk. 2017. *Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 pada Pasien Rawat Inap di RSUD dr.Soekardjo Tasikmalaya*. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada* Vol 17 (1).
16. Rambhade A., et.al. 2012. *A Survey on Polypharmacy and Use of Inappropriate Medication*. *Toxicol Int*. Jan-Apr,19(1): 68-73.
17. Samiyah,Miyadah. 2017. Laporan Penelitian tentang *Identifikasi Drug related Problems (DRPs) pada Pasien Diabetes Melitus yang disertai dengan Gagal Ginjal Kronik (Chronic Kidney Disease) di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Fatmawati*. Jakarta
18. Sari, Firna Dwi.,dkk. 2016. *Pola Penggunaan Obat Antihiperqlikemia Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap di Rumah Sakit X Pekanbaru tahun 2014*. *JOM FK* Volume 3 (1).

Identifikasi Potensial Drug Related Problem (DRPs) Pada Pasien Rheumatoid Arthritis Rawat Jalan Di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta 2016

***Delina Hasan¹, Nurmeilis², Najmah Mumtazah³**

^{1,2}Dosen Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jalan Kertamukti No.5 Pisangan, Ciputat 15412, Jakarta,

³Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jalan Kertamukti No.5 Pisangan, Ciputat 15412, Jakarta

*Email korespondensi: delina.hasan@uinjkt.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Rematoid arthritis merupakan penyakit autoimun yang seringkali berlangsung kronis memerlukan terapi jangka panjang, dapat menimbulkan kerusakan sendi bahkan kecacatan atau kematian. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit sendi di Indonesia berdasarkan wawancara tahun 2013 sebesar 24,7%. Dalam perjalanan penyakit biasa diikuti dengan penyakit penyerta yang membutuhkan berbagai jenis obat, sehingga berisiko menimbulkan *Drug Related Problems* (DRPs).

Tujuan: penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kejadian DRPs pada pasien Rheumatoid arthritis dan hubungan penyakit penyerta dengan kejadian DRPs pada pasien Rheumatoid arthritis rawat jalan di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Tahun 2016.

Metode: penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan penelitian Cross sectional, data dikumpulkan secara retrospektif dari rekam medis pasien sebanyak 61 penderita Rheumatoid arthritis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, periode Januari-desember 2016. Kategori DRPs yang diidentifikasi menurut PCNE V8.0 meliputi obat tidak sesuai pedoman pengobatan, obat tanpa indikasi, indikasi tanpa obat, interaksi obat, terlalu banyak obat untuk indikasi penyakit yang sama, dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi, dan frekuensi pemberian melebihi aturan pakai.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa DRPs yang teridentifikasi meliputi interaksi obat 54.3 %, kategori obat tidak sesuai pedoman pengobatan dan indikasi tanpa obat masing-masing 9.2 %, dosis terlalu rendah 7.6 %, terlalu banyak obat untuk indikasi penyakit yang sama 6.1 %, obat tanpa indikasi 4.6 %, frekuensi pemberian melebihi aturan pakai 1.5 %. Ada hubungan antara penyakit penyerta dengan kejadian DRPs namun tidak signifikan.

Kesimpulan: DRPs yang teridentifikasi adalah Interaksi obat, obat yang digunakan tidak sesuai dengan pedoman pengobatan, indikasi tanpa obat, dosis terlalu rendah, terlalu banyak obat untuk indikasi penyakit yang sama, obat tanpa indikasi, frekuensi pemberian melebihi aturan pakai. Ada hubungan antara penyakit penyerta dengan kejadian DRPs namun tidak signifikan. **Kata Kunci,** Rheumatoid arthritis, DRPs, Penyakit penyerta, Obat Anti rheumatoid arthritis, PCNE V 8.0

PENDAHULUAN

Riskesdas 2013 menyebutkan bahwa penyakit terbanyak pada lanjut usia adalah Penyakit Tidak Menular (PTM). Diantara penyakit tersebut adalah penyakit Artritis atau radang sendi yang menduduki urutan kedua setelah hipertensi¹. Prevalensi penyakit sendi di Indonesia berdasarkan wawancara tahun 2013 sebesar 24,7%, lebih rendah dari tahun 2007 (30,3%)¹. Artritis reumatoid seringkali berlangsung kronis dan disertai penyakit penyerta sehingga obat diberikan tidak hanya untuk mengatasi artritis reumatoid tetapi juga untuk mengatasi penyakit penyerta, untuk mengatasi efek samping dan untuk mengatasi interaksi obat yang terjadi akibat banyaknya obat yang dikonsumsi pasien². Penggunaan obat lebih dari satu macam dan dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan masalah dalam penggunaan obat yang disebut dengan *Drug related problems* (DRPs). Definisi DRPs adalah sebagai suatu kejadian tidak diharapkan yang dialami pasien yang diduga melibatkan terapi obat dan mengganggu pencapaian tujuan terapi, untuk itu memerlukan penilaian yang profesional untuk mengatasinya³. Pada tahun 2017 Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNEF) mengklasifikasikan DRPs menjadi 8 penyebab, antara lain adalah terkait pemilihan obat, bentuk sediaan obat, pemilihan dosis, durasi pengobatan, dispensing, proses penggunaan obat, keterkaitan pasien, dan lain-lain^{3,5}.

Tujuan penelitian ini Untuk mengetahui kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) pada pasien artritis reumatoid rawat jalan di RSUP Fatmawati tahun 2016.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*, dengan pengambilan data secara retrospektif dari rekam medis pasien Artritis reumatoid. Besar sampel dalam penelitian ini 61 pasien Artritis reumatoid yang dirawat jalan di RSUP Fatmawati Jakarta Tahun 2016. Analisa data dilakukan dengan menggunakan statistik yaitu analisis univariat dan Bivariat, berdasarkan variabel yang tercantum dalam PCNEF versi 8.0.

Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) berpedoman pada PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) V8.01 kategori penyebab (*causes*) kelompok peresepan (*prescribing*). Kelompok peresepan terdiri dari pemilihan obat (*drug selection*), bentuk sediaan obat (*drug form*), pemilihan dosis (*dose selection*), dan durasi pengobatan (*treatment duration*). Dalam penelitian ini, Kategori DRPs yang diidentifikasi meliputi obat tidak sesuai pedoman pengobatan, obat tanpa indikasi, indikasi tanpa obat, interaksi obat, terlalu banyak obat untuk indikasi penyakit yang sama, dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi, dan frekuensi pemberian melebihi aturan pakai⁴.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien Artritis reumatoid rawat jalan di RSUP Fatmawati 2016 memiliki penyakit penyerta (61,3%), antara lain osteoartritis (36,8%), penyakit Infeksi Saluran Kemih (ISK) (34,2%), hipertensi (18,4%), anemia (15,8%), dan diabetes melitus (10,5%).

Temuan hasil penelitian penggunaan obat pada pasien Artritis reumatoid golongan DMARD yang paling sering diberikan, methotrexate (85,2%), obat golongan OAINS yaitu natrium diklofenak (42,6%) dan golongan kortikosteroid yaitu methylprednisolone (24,6%). Selain

itu pasien juga mendapat obat lain, untuk mengatasi gangguan gastrointestinal seperti lansoprazol (81.9%) dan omeprazol (16.4 %) serta multivitamin yaitu asam folat (77.1%) dan neurodex (67,2 %). Jumlah obat yang dikonsumsi oleh pasien Arthritis reumatoid tersebut selama tahun 2016 paling banyak 5-16 jenis obat (polifarmasi) 93,4%.¹¹

Kategori DRPs yang terjadi;

Kategori DRPs pemilihan obat yang paling banyak terjadi adalah kombinasi yang tidak sesuai antar obat (54,2%), selanjutnya adalah kategori obat tidak sesuai pedoman pengobatan dan indikasi tanpa obat masing-masing (9,2%), terlalu banyak obat untuk indikasi penyakit sama (6,1%), obat tanpa indikasi (4,6%), duplikasi obat (1,5%), serta kontraindikasi obat (0,8%).

Kejadian DRPs berdasarkan kategori pemilihan dosis adalah dosis terlalu rendah (7,6%), frekuensi pemberian lebih jarang dari aturan pakai (5,3), frekuensi pemberian melebihi aturan pakai (1,5%), dan dosis terlalu tinggi (0%).

Kejadian DRPs hasil analisis lainnya, obat tidak sesuai pedoman pengobatan terjadi pada pemberian natrium diklofenak tanpa DMARD (50%), natrium diklofenak dan metil prednisolon diberikan bersamaan tanpa DMARD (25%). Kontraindikasi obat terjadi pada pemberian methotrexate terhadap pasien dengan gangguan fungsi hati. Pemberian obat tanpa indikasi terjadi pada pemberian ciprofloxacin (33,2%), allopurinol, HP Pro, cetirizine, dan eutyrox (16,7%). Adanya indikasi tanpa obat terjadi pada indikasi ISK (26,7%) hipertensi (25%), osteoarthritis dan tuberkulosis paru masing-masing (16,7%), dan hepatitis B (8,3%).

Kombinasi antar obat yang tidak sesuai, Tiga interaksi obat dengan frekuensi terbanyak adalah methotrexate dengan asam folat (66,2%), methotrexate dengan lansoprazole (12,7%), dan methotrexate dengan natrium diklofenak (5,7%). Duplikasi kelompok terapi obat yang tidak tepat terjadi pada pemberian lansoprazole dan omeprazole secara bersamaan. Terlalu banyak obat untuk indikasi penyakit yang sama terjadi pada pemberian metil prednisolon dengan natrium diklofenak (75%), paracetamol dengan metil prednisolon (12,5%), serta lansoprazole dengan omeprazole (12,5%).

PEMBAHASAN

Pasien arthritis reumatoid rawat jalan di RSUP Fatmawati 2016 lebih banyak disertai penyakit penyerta, ini hampir sama dengan penelitian terdahulu, yang menyebutkan bahwa sebagian besar pasien arthritis reumatoid memiliki penyakit penyerta⁷.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa obat arthritis reumatoid yang paling sering diberikan yaitu methotrexate, diikuti dengan natrium diklofenak dan methylprednisolone. Methotrexate merupakan salah satu obat arthritis reumatoid golongan DMARDs (*Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs*). Sesuai dengan Rekomendasi Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid 2014, pasien yang telah didiagnosa arthritis reumatoid harus mendapatkan DMARDs sedini mungkin kecuali ada kontraindikasi. DMARDs berpotensi mengurangi kerusakan sendi, mempertahankan integritas dan fungsi sendi.¹¹

Obat tidak sesuai pedoman pengobatan terjadi pada pasien yang diberikan natrium diklofenak, metil prednisolone, tanpa pemberian DMARDs, pemberian bersama natrium diklofenak dan metil prednisolon tanpa DMARDs. Berdasarkan Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia 2014 dan Pharmacotherapy Handbook 9th edition, dijelaskan bahwa

obat DMARDs harus diberikan sedini mungkin kepada pasien yang didiagnosis artritis reumatoid kecuali ada kontraindikasi dan seterusnya tetap diberikan DMARDs Sedangkan natrium diklofenak (OAINS) dan metil prednisolon (kortikosteroid) dapat diberikan untuk meredakan nyeri simptomatik jika diperlukan. Kontraindikasi tidak ditemukan pada pasien terkait. Oleh karena itu, kejadian tersebut termasuk dalam kategori obat tidak sesuai pedoman pengobatan.¹¹

Obat tidak tepat karena kontraindikasi terjadi pada pemberian methotrexate kepada pasien yang memiliki gangguan fungsi hati yaitu hepatitis B.

Obat yang diberikan kepada pasien artritis reumatoid namun tidak terdapat indikasi penyakit pada pasien tersebut terjadi pada pemberian ciprofloxacin, allopurinol, HP Pro, cetirize, dan euthyrox. Ciprofloxacin merupakan antibiotik yang diindikasikan untuk pasien yang terdiagnosa infeksi saluran kemih,

Indikasi tanpa obat ditemukan pada pasien dengan indikasi ISK, hipertensi, osteoarthritis, tuberkulosis paru, dan hepatitis B tanpa obat. Kejadian paling banyak terjadi pada penyakit ISK tanpa obat. Dalam keadaan ini pasien tidak diberikan terapi.

Tingkat keparahan interaksi obat yang paling banyak terjadi adalah kategori minor. Interaksi obat minor paling banyak terjadi pada penggunaan bersama methotrexate dan asam folat.¹⁰ Kategori terbanyak kedua adalah interaksi obat mayor, paling banyak terjadi pada penggunaan bersama methotrexate dan lansoprazole. Kategori yang terakhir adalah interaksi obat moderat, ada kategori moderat efek yang timbul dapat menyebabkan perburukan pada status klinis pasien, yang paling banyak terjadi pada penggunaan bersama amlodipin dan natrium diklofenak¹¹.

Kategori terlalu banyak obat untuk indikasi penyakit sama (untuk pengobatan radang dan nyeri) terjadi pada pemberian bersama metil prednisolon dan natrium diklofenak, asam mefenamat dan metil prednisolon. Hasil penelitian lainnya menunjukkan ada hubungan antara penyakit penyerta dengan DRPs namun tidak signifikan, serta ada hubungan antara jumlah obat yang dikonsumsi dengan DRPs, namun juga tidak signifikan¹².

KESIMPULAN

Jenis DRPs yang terjadi pada pasien artritis reumatoid rawat jalan di RSUP Fatmawati 2016,

Kombinasi yang tidak sesuai antar obat (54,2%)

Obat tidak sesuai pedoman pengobatan (9,2%)

Indikasi tanpa obat (9,2%)

Dosis terlalu rendah (7,7%)

Terlalu banyak obat untuk indikasi penyakit sama (6,1%)

Frekuensi pemberian lebih jarang dari aturan pakai (5,3%)

Obat tanpa indikasi (4,6%)

Duplikasi kelompok terapi atau zat aktif obat yang tidak tepat (1,5%)

Frekuensi pemberian melebihi aturan pakai (1,5%)

Obat tidak tepat karena kontraindikasi (0,8%).

Ada hubungan antara penyakit penyerta dengan kejadian DRPs namun tidak signifikan.

Ada hubungan antara jumlah obat dengan kejadian DRP namun tidak signifikan.

TERIMA KASIH:

Kami tim penelitian menyampaikan terima kasih kepada pimpinan beserta staf Rumah Sakit Fatmawati, yang telah banyak memberi bantuan, dukungan sampai penelitian ini selesai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. 2013.
2. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. *Diagnosis Dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid. Perhimpunan Reumatologi Indonesia*. Jakarta. ISBN 978-97
3. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. *PCNE Classification for Mil J.W.F.V et.al. Classification for Drug related problems. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. 2017.*
4. http://www.pcne.org/upload/files/215_PCNE_classification_V8-01.pdf (diakses pada 15 Agustus 2017 pkl. 13.08 WIB) *Drug Related Problems V8.01*. 2017. 3-5
5. Cipolle R J., Strand L., Morley P. *Pharmaceutical Care Practice: the Patient-centered Approach to Medication Management Services*, Third Edition. McGraw-Hill education. USA. 2012.
6. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=491§ionid=39674905> (diakses pada 15 Agustus 2017 pkl. 18.54 WIB)
7. Dipiro, T. Joseph. *Pharmacotherapy Handbook A Pathophysiologic Approach*. Sixth edition. McGraw-Hill Companies, Inc. USA. 2005. 671-1672
8. Al-Bishri J., et. al. *Clinical Medicine Insights : Arthritis and Musculoskeletal Disorders Comorbidity Profile Among Patients with Rheumatoid Arthritis and the Impact on Prescriptions Trend*. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* 2013;6 11-1
9. Arthritis Foundation. *Arthritis By The Numbers*. 2017
10. <https://www.arthritis.org/Documents/Sections/About-Arthritis/arthritisfacts-stats-figures.pdf> (diakses pada 25 Mei 2017 pkl. 09.30 WIB)
11. Lakshmi PM., et.al. *Prescribing Pattern and Adverse Drug Reactions Monitoring in Patients with Rheumatoid Arthritis in A Tertiary Care Hospital*. *Internasional of Basic & Clinical Pharmacology*. 2016. 5:805-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20161524>
12. Bagatini F., et.al. *Potential Drug Interactions In Patients with Rheumatoid Arthritis*. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(1):20-39
13. Tsukada, T., et.al. *Life-threatening gastrointestinal mucosal necrosis during methotrexate treatment for rheumatoid arthritis*. *Case Reports in Gastroenterology*, 7(3), 470-475. DOI: 10.1159/000356817. 2013
14. Medscape.com diakses Januari 2018.

LAMPIRAN TABEL PENELITIAN ARTRITIS REUMATOID 2017

Tabel 1. Distribusi Penyakit Penyerta pada Pasien Arthritis Reumatoid Rawat Jalan di RSUP Fatmawati 2016

Penyakit Penyerta	Jumlah Pasien (n=38)	Presentase (%)
Osteoarthritis	14	36,8
Infeksi Saluran Kemih (ISK)	13	34,2
Hipertensi	7	18,4
Anemia	6	15,8
Diabetes Melitus (DM)	4	10,5
Dislipidemia	3	7,9
Tuberkulosis Paru	2	5,3
Hipokalemia	2	5,3
<i>Systemic Lupus Erytemasus (SLE)</i>	2	5,3
Hepatitis B	1	2,6
<i>Chronic Kidney Disease (CKD)</i>	1	2,6
Dispepsia	1	2,6
<i>Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)</i>	1	2,6
Trombositosis	1	2,6
<i>Grave's Disease</i>	1	2,6
<i>Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)</i>	1	2,6

Tabel 2. Distribusi Kategori DRPs pada Pasien Arthritis Reumatoid Rawat Jalan di RSUP Fatmawati 2016

Kategori DRP	Jumlah pasien (n=61)	Persentase (%)	Frekuensi (n=131)	Persentase (%)
<i>Pemilihan obat</i>				
Obat tidak tepat sesuai pedoman pengobatan	9	14,7	12	9,2
Obat tidak tepat karena kontraindikasi	1	1,6	1	0,8
Obat tanpa indikasi	6	9,8	6	4,6
Indikasi tanpa obat	8	13,1	12	9,2
Interaksi obat	29	47,5	71	54,2
Duplikasi kelompok terapi atau zat aktif obat yang tidak tepat	1	1,6	2	1,5
Terlalu banyak obat untuk indikasi penyakit sama	5	8,2	8	6,1
<i>Pemilihan dosis</i>				
Dosis terlalu rendah	7	11,5	10	7,6
Dosis terlalu tinggi	0	0	0	0
Frekuensi pemberian lebih jarang dari aturan pakai	3	4,9	7	5,3
Frekuensi pemberian melebihi aturan pakai	1	1,6	2	1,5

Tabel 3. Distribusi DRPs Kategori Pemilihan Obat pada Pasien Arthritis Reumatoid Rawat Jalan di RSUP Fatmawati 2016

Kategori DRPs	Frekuensi	Persentase (%)
<i>Obat tidak tepat sesuai pedoman pengobatan*</i>		
Pasien arthritis reumatoid tidak diberi DMARDs	12	100
Total	12	100
<i>Obat tidak tepat karena kontraindikasi</i>		
Methotrexate kontraindikasi diberikan kepada pasien dengan gangguan fungsi hati	1	100
Total	1	100
<i>Obat tanpa indikasi</i>		
Ciprofloxacin	2	33,2
Allopurinol	1	16,7
HP Pro	1	16,7
Cetirizine	1	16,7
Eutyrox		16,7
Total	6	100
<i>Indikasi tanpa obat</i>		
Infeksi Saluran Kemih (ISK)	4	33,3
Hipertensi	3	25
Osteoarthritis	2	16,7
Tuberkulosis paru	2	16,7
Hepatitis B	1	8,3
Total	12	100%
<i>Interaksi obat</i>		
Methotrexate – Asam folat	47	66,2
Methotrexate – Lansoprazole	9	12,7
Methotrexate – Natrium diklofenak	4	5,7
Methotrexate – Ciprofloxacin	2	2,8
Amlodipin – Natrium diklofenak	2	2,8
Methotrexate – Omeprazole	2	2,8
CaCO ₃ -FeSO ₄	2	2,8
Sulfasalazine – Asam folat	1	1,4

Metil prednisolon – Amlodipin	1	1,4
Natrium diklofenak – Metil prednisolon	1	1,4
Total	71	100
<i>Duplikasi kelompok terapi atau zat aktif obat yang tidak tepat</i>		
Lansoprazole – Omeprazole	2	100
Total	2	100
<i>Terlalu banyak obat untuk indikasi penyakit sama</i>		
Metil prednisolon – Natrium diklofenak	6	75
Asam mefenamat – Metil prednisolon	1	12,5
Lansoprazole – Omeprazole	1	12,5
Total	8	100

Penggunaan Antibiotika Profilaksis Bedah di RSUP Fatmawati – Jakarta bulan Januari – Juni 2017

Debby Daniel,^{1*} Pratiwi Andayani,² dan Agnes Cindy Nathania Usman,³

¹ Komite Pencegahan dan Pengendalian Infeksi, RSUP Fatmawati, Jakarta Selatan

² Komite Pencegahan dan Pengendalian Infeksi, RSUP Fatmawati, Jakarta Selatan

³ Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok

*Email korespondensi : debbydaniel17@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang : Pembedahan merupakan komponen dasar dari sistem perawatan kesehatan, berperan dalam mengobati berbagai jenis penyakit dan mengurangi penderitaan pasien akan penyakit yang diderita. Penggunaan antibiotika profilaksis bedah pada pra bedah dapat mengurangi terjadinya Infeksi Daerah Operasi (IDO) setelah pembedahan apabila dilakukan dengan jelas sesuai standar, bijak, untuk mencegah resistensi bakteri. **Tujuan :** Mengetahui pola penggunaan antibiotika profilaksis bedah pada pasien yang dilakukan pembedahan di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RSUP Fatmawati bulan Januari – Juni 2017 dan kesesuaian penggunaannya dengan Pedoman Penggunaan Antibiotika (PPAB) RSUP Fatmawati tahun 2016 dan ASHP Guideline tahun 2013.

Metode : Penelitian deskriptif ini bersifat retrospektif menggunakan 5841 data pasien yang dilakukan pembedahan di IBS RSUP Fatmawati bulan Januari – Juni 2017 baik pembedahan elektif, cito dan bedah prima ; serta data penggunaan antibiotika profilaksis bedah yang didapat dari perincian penggunaan obat pasien di Depo Farmasi IBS dan Depo Farmasi Instalasi Gawat Darurat (IGD). **Hasil penelitian :** Berdasarkan data yang diperoleh 15,9% adalah pasien anak (≤ 18 tahun); 75,9% operasi yang dilakukan termasuk kategori pembedahan elektif dan 24,1% adalah pembedahan cito. 69,4% pembedahan menggunakan antibiotika profilaksis bedah dan 95,5% merupakan antibiotika tunggal, 4,9% menggunakan dua antibiotika dan 0,07% menggunakan tiga antibiotika. Antibiotika profilaksis bedah terbanyak digunakan adalah Sefazolin inj (sefalosporin generasi dua) sebesar 38,1% dan merupakan antibiotika profilaksis bedah tebananyak digunakan untuk operasi Bedah Orthopaedi, Bedah Saraf, Bedah Gilut, Bedah THT dan Bedah Kebidanan. Kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis bedah dengan PPAB RSUP Fatmawati tahun 2016 hanya mencapai 56,1% dan 35,7% dengan ASHP Guideline tahun 2013 . **Kesimpulan :** Kesadaran penggunaan antibiotika profilaksis bedah sesuai standar masih harus ditingkatkan. PPAB RSUP Fatmawati tahun 2016 perlu untuk diperbaharui dan dilengkapi. Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) di Rumah Sakit perlu berperan aktif dalam penggunaan antibiotika secara bijak khususnya penggunaan antibiotika profilaksis bedah.

Kata Kunci : antibiotika profilaksis bedah, program pengendalian resistensi antimikroba, pedoman penggunaan antibiotika, infeksi daerah operasi

PENDAHULUAN

Pembedahan merupakan komponen dasar dari sistem perawatan kesehatan, memiliki peran dalam mengobati berbagai jenis penyakit dan mengurangi penderitaan pasien akan penyakit

yang diderita. Sebanyak 11% dari beban penyakit di dunia berasal dari penyakit atau keadaan yang bisa diatasi dengan melakukan pembedahan². Menurut penelitian di 56 negara pada tahun 2004, jumlah tindakan pembedahan di dunia sangat besar yaitu sekitar 234 juta per tahun, jumlah ini hampir dua kali lipat melebihi angka kelahiran per tahun. Namun, lima miliar orang di seluruh dunia masih belum memiliki akses terhadap pembedahan yang aman, tepat waktu dan terjangkau. Melalui pembedahan yang aman, tepat waktu dan terjangkau, nyawa banyak orang dapat diselamatkan dan mencegah kecacatan⁶.

Penggunaan antibiotik profilaksis bedah dapat mengurangi terjadinya infeksi daerah operasi (IDO). Antibiotik profilaksis dianjurkan untuk digunakan pada tindakan operasi dengan kejadian infeksi yang tinggi dan konsekuensi yang serius. Sekitar 30-50% antibiotik yang digunakan di rumah sakit berfungsi sebagai antibiotik profilaksis. Pemilihan antimikroba profilaksis tergantung pada tipe prosedur operasi, patogen yang mungkin muncul, keamanan dan efikasi dari antimikroba, tingkat kesuksesan berdasar literatur, dan biaya. Umumnya, spektrum yang mencakup gram negatif dimasukkan dalam profilaksi antibiotik, karena organisme seperti *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis* merupakan flora normal kulit. Untuk pemberian antibiotik profilaksis ini biasa diberikan secara IV karena bisa diandalkan dalam mencapai konsentrasi jaringan yang sesuai⁵

Pemberian antibiotik profilaksis harus dilakukan dengan alasan jelas karena dapat menimbulkan resistensi bakteri jika diberikan secara tidak rasional, selain itu pemilihan antibiotik profilaksis yang tepat juga mendukung keberhasilan pencegahan IDO. Peresepan antibiotik yang tidak tepat tidak hanya terjadi di negara berkembang namun juga di negara maju. Meluasnya penggunaan antibiotik yang tidak tepat merupakan isu besar dalam kesehatan masyarakat dan keamanan pasien, dapat menimbulkan berbagai masalah, diantaranya pengobatan akan lebih mahal, lebih toksik, meluasnya resistensi dan timbulnya kejadian super infeksi yang sulit diobati.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui penggunaan antibiotik profilaksis bedah berdasarkan data demografi pasien di RSUP Fatmawati Periode Januari – Juni 2017 dan kesesuaian penggunaan antibiotika profilaksis bedah berdasarkan PPAB RSUP Fatmawati tahun 2016 dan ASHP Guidelines tahun 2013.

METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian awal, deskriptif dan bersifat retrospektif menggunakan 5841 data pasien yang dilakukan pembedahan di IBS RSUP Fatmawati bulan Januari 2017 – Juni 2017 baik pembedahan elektif (pembedahan terencana), cito (pembedahan tidak terencana/segera) dan bedah prima (pembedahan eksekutif dan terencana) ; serta data penggunaan antibiotika profilaksis bedah yang didapat dari perincian penggunaan obat pasien di Depo Farmasi IBS dan Depo Farmasi Instalasi Gawat Darurat (IGD). Sampel penelitian sama dengan populasinya yaitu seluruh data pasien yang dilakukan pembedahan di IBS RSUP Fatmawati, baik operasi elektif, cito ataupun bedah prima periode Januari – Juni 2017. Pengambilan data dilakukan bulan Maret 2017 - Nopember 2017.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Selama Januari – Juni 2017 diperoleh 5841 data pasien yang dilakukan pembedahan terdiri dari 59,3% perempuan dan 40,7% laki-laki; hanya 15,9% pasien anak-anak (≤ 18 tahun).

Tabel 1. menunjukkan jumlah pembedahan di RSUP Fatmawati bulan Januari - Juni 2017, dimana pembedahan yang direncanakan (elektif dan bedah prima) 75,9% dan pembedahan cito 24,1%

Dari keseluruhan pasien yang dioperasi hanya 69,4% yang diberikan antibiotika profilaksis bedah dan dapat dilihat pada tabel 2. Dari 69,4% yang menggunakan antibiotika profilaksis bedah 95,5% merupakan antibiotika tunggal, 4,9% menggunakan dua antibiotika dan 0,07% menggunakan tiga antibiotika.

Tabel 1. Jumlah pembedahan di RSUP Fatmawati bulan Januari - Juni 2017

Jumlah Pembedahan	Januari	Pebruari	Maret	April	Mei	Jun i	Σ	%	Rata2 per bulan
Elektif	780	674	814	633	720	522	4143	70,9	691
Cito	251	188	252	221	247	246	1405	24,1	234
Bedah Prima	37	32	50	56	67	51	293	5,0	45
Total	1068	894	1116	910	1034	819	5841		974

Tabel 2. Penggunaan Antibiotik Profilaksis pada pasien yang dilakukan pembedahan di RSUP Fatmawati bulan Januari – Juni 2017

Penggunaan Antibiotika Profilaksis	Bulan						Jumlah Operasi
	Januari	Februari	Maret	April	Mei	Juni	
Ya	761 (71,3%)	636 (71,1%)	798 (71,5%)	616 (67,7%)	709 (68,6%)	531 (64,8%)	4051 (69,4%)
Tidak	307 (28,7%)	258 (28,9%)	318 (28,5%)	294 (32,3%)	325 (31,4%)	288 (35,2%)	1790 (30,6%)
Total	1068	894	1116	910	1034	819	5841

Ada lima belas macam antibiotika tunggal yang dipergunakan, terbanyak adalah Sefazolin (38,06%) dari total jumlah operasi 4051, diikuti Sefoperazon, Seftriakson, Amoksisilin

klavulanat dan Ampisilin sulbaktam; dapat dilihat pada tabel 3. Penggunaan dua macam antibiotika ada dua puluh satu (21) kombinasi dan yang terbanyak digunakan adalah kombinasi Levofloksasin + Dibekasin 1,62% dan kombinasi Amoksisilin klavulanat dan Metronidazol sebesar 1,55%.

Sefazolin terbanyak dipergunakan pada pembedahan Orthopaedi (43,6%), Bedah Kebidanan (30,2%), Bedah THT (9,9%) Bedah Saraf (7,7%) dan Bedah Gigi mulut (2,1%) dapat dilihat pada Tabel 4. Kombinasi Levofloksasin + Dibekasin dipergunakan hanya pada pembedahan mata (33,5%); kombinasi Amoksisilin klavulanat dan Metronidazol dipergunakan pada operasi Bedah Digestive (32%).

Tabel 3. Pemakaian Antibiotika Profilaksis (tunggal) pada pembedahan di RSUP Fatmawati bulan Januari – Juni 2017

No	Antibiotika Tunggal	Jumlah pemakaian	%
1	Sefazolin	1542	38,1%
2	Sefoperazon	621	15,3%
3	Seftriakson	616	15,2%
4	Amoksisilin Klavulanat	501	12,4%
5	Ampisilin Sulbaktam	289	7,1%
6	Dibekasin	169	4,2%
7	Amikasin	9	0,2%
8	Fosfomisin	6	0,1%
9	Sefotaksim	55	1,4%
10	Meropenem	14	0,3%
11	Metronidazol	6	0,1%
12	Levovloksasin	14	0,3%
13	Seftazidim	1	0,02%
14	PP 3 Juta	6	0,1%
15	Siprofloksasin	2	0,04%

Tabel 4. Pemakaian Antibiotika profilaksis per divisi pembedahan di RSUP Fatmawati bulan Januari – Juni 2017

NO	TUNGGAL	Bdh	Bdh	Bdh	Bdh	Bdh	Bdh	Bdh	Bdh	Bdh	Bdh	Bdh	Bdh	Bdh	Bdh
		Ank	Sraf	Orth	Um	Vas	Digt	Gil	Plas	Uro	THT	Mat	Thor	Onk	Keb
1	Sefazolin	1	118	673	18	9	10	32	5	25	152		2	7	466
2	Sefoperazon	2	4	13	138	10	43	5	7	266	4	2	18	93	7
3	Seftriakson	4	47	164	46	17	2	1	8		8		1	1	311
4	Amoksisilin Klavulanat	1		3	162	2	235	3	22	10			3	45	13
5	Ampisilin Sulbaktam	123	3	3	58	55	6	2	3	19	1		3	6	6
6	Dibekasin										1	168			
7	Amikasin				8										
8	Fosfomisin			1				1	2		1		1		
9	Sefotaksim	10	5	2	15	4			16	1			1	1	
10	Meropenem				2	1	5		2						3
11	Metronidazol			1	4										1
12	Levovloksasin											13		1	
13	Seftazidim												1		
14	PP 3 Juta					1			5						
15	Siprofloksasin				2										

Kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis bedah dengan PPAB RSUP Fatmawati tahun 2016 hanya mencapai rata-rata 56,1% dan 35,7% dengan ASHP Guideline tahun 2013, dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Kesesuaian pemakaian Antibiotika Profilaksis dengan PPAB RSF tahun 2016 dan ASHP Guideline tahun 2013 pada pasien yang dilakukan pembedahan di RSUP Fatmawati bulan Januari – Juni 2017

Divisi Operasi	PPAB RSF 2016	ASHP Guideline 2013
Bedah Anak	85,10%	N/A
Bedah Saraf	1,70%	68,40%
Bedah Orthopaedi	78,60%	77,80%
Bedah Umum	N/A	N/A-
Bedah Vaskuler	64,80%	8,60%

Bedah Digestif	93,70%	4,90%
Bedah Mulut	N/A	N/A
Bedah Plastik	45,70%	11,40%
Bedah Urologi	7,70%	13,60%
Bedah THT	N/A	90,50%
Bedah Mata	N/A	N/A
Bedah Thoraks	90%	16,70%
Bedah Onkologi	37,60%	8,30%
Bedah Kebidanan	N/A	57,20%
Rata-rata	56,1%	35,7%

PEMBAHASAN

Tidak semua pembedahan diberikan antibiotika profilaksis. Pembedahan bersih (*clean*) tidak memerlukan antibiotika profilaksis. Pasien yang sedang dirawat dan sedang dalam pemberian antibiotika juga tidak lagi diberikan antibiotika profilaksis bedah. Seringkali antibiotika profilaksis diberikan bukan di kamar bedah sebelum insisi tetapi sudah diberikan waktu pasien masih dikamar perawatan dan tentu saja tidak sesuai prosedur.

Antibiotika profilaksis bedah yang direkomendasikan adalah golongan sefalosporin generasi dua karena kerjanya lebih pada bakteri gram positif yang umumnya ada di kulit seperti *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis* yang merupakan flora normal kulit. Sefazolin merupakan obat pilihan untuk profilaksis¹, sefalosporin generasi kedua dan yang terbanyak dipergunakan sebagai antibiotika profilaksis bedah di RSUP Fatmawati tetapi Sefoperazon dan Seftriakson yang merupakan generasi tiga golongan Sefalosporin masih dipergunakan. Terlihat penggunaan Seftazidim dan Meropenem untuk antibiotika profilaksis bedah, antibiotika ini tidak direkomendasikan karena merupakan antibiotika *reserved*, lini ke tiga.

Rata-rata hanya 56,1% penggunaan antibiotika profilaksis bedah yang sesuai PPAB RSUP Fatmawati tahun 2016. Bedah Umum, Bedah Mulut, Bedah THT, Bedah Mata dan Bedah Kebidanan belum tersedia acuan penggunaan antibiotika profilaksis bedah nya di PPAB RSUP Fatmawati 2016 karena itu dicoba melihat kesesuaiannya dengan ASHP 2013. Kesesuaian dengan ASHP ternyata lebih rendah lagi rata2 hanya 35,7%. Data ini menunjukkan kepatuhan penggunaan antibiotika profilaksis sesuai standar masih rendah . Adanya perbedaan kesesuaian penggunaan antibiotika profilaksis pada kedua standar tersebut karena PPAB RSUP Fatmawati 2016 masih mencantumkan golongan Sefalosporin generasi tiga, Ampisilin sulbaktam, Amoksisilin klavulanat bahkan Meropenem sebagai antibiotika profilaksis dimana hal ini tidak dijumpai pada ASHP Guideline 2013. Akibatnya juga bisa ditemukan kesesuaian dengan PPAB RSUP Fatmawati yang lebih tinggi dibandingkan dengan ASHP 2013, contohnya pada Bedah Digestive, Bedah Thoraks atau sebaliknya pada Bedah Saraf kesesuaian dengan ASHP 2013 jauh lebih tinggi dibandingkan dengan PPAB RSUP Fatmawati 2016. PPAB RSUP Fatmawati 2016 perlu untuk

diperbaharui mengingat antibiotika profilaksis bedah yang tercantum belum sesuai standar dan masih ada divisi operasi yang belum ada acuan penggunaan antibiotika profilaksisnya di PPAB.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Kesadaran penggunaan antibiotika profilaksis bedah sesuai standar masih harus ditingkatkan.
2. PPAB RSUP Fatmawati tahun 2016 perlu untuk diperbaharui dan dilengkapi sesuai standar
3. Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) di Rumah Sakit harus berperan aktif dalam penggunaan antibiotika secara bijak khususnya penggunaan antibiotika profilaksis bedah.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Society of Health-System Pharmacist. ASHP clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013; 70: 195-257
2. Kementerian Kesehatan RI. *Permenkes RI no. 8 tahun 2015 tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit, 23-24*
3. Komite Pencegahan dan Pengendalian Infeksi. 2016. *Pedoman Penggunaan Antibiotika RSUP Fatmawati.* Jakarta.
4. Kementerian Kesehatan RI. Permenkes RI no 27 tahun 2017 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi di Fasilitas Pelayanan Kesehatan.
5. Wells BG; Dipiro JT; Schwinghammer TL; Dipiro CV. (2009). *Pharmacotherapy Handbook*
6. World Health Organisation. WHO Guide Surgery . 2009. Safe surgery saves lives.1-57

IbM Peningkatan Pengetahuan Penggunaan Obat Yang Cerdas Bagi Masyarakat

Widyastuti¹⁾, Farizal²⁾, Hidayana, Vina²⁾

¹⁾Universitas Mohammad Natsir Bukittinggi

²⁾Akademi Farmasi Imam Bonjol

Corresponding author: Widyastuti* , widya_apt161@yahoo.com

ABSTRAK

Pemakaian obat tanpa resep dokter yang digunakan oleh masyarakat dapat menimbulkan resiko bila masyarakat kurang mengetahui bagaimana mendapatkan, menggunakan, menyimpan dan membuang obat yang tidak digunakan tersebut secara benar. Peningkatan pengetahuan masyarakat pada kegiatan ini diukur dengan menggunakan desain *quasi experiment*. Metode yang digunakan adalah *pre-test and post-test*. Dari 671 KK yang ada di Kelurahan Belakang Balok, diambil sampel sebesar 245 KK untuk pengisian kuesioner. Pada awal kegiatan yang dilakukan didapatkan hasil penilaian kuesioner yang benar sebesar 55,35% dan dikategorikan kurang baik dan setelah akhir kegiatan didapatkan penilaian kuesioner yang benar sebesar 76,85% dan dikategorikan baik. Berdasarkan hasil dari kegiatan dapat diambil kesimpulan masyarakat sudah baik dalam hal mendapatkan, menggunakan, menyimpan dan membuang obat yang benar serta berperan aktif untuk menanyakan obat yang digunakan kepada tenaga kefarmasian pada fasilitas pelayanan kesehatan terutama di apotek.

Kata Kunci: obat, pengetahuan, masyarakat, gemas cermat, swamedikasi

PENDAHULUAN

Berbagai masalah kesehatan, khususnya terkait obat masih ditemui di masyarakat, mulai dari penggunaan obat yang salah, penyalahgunaan obat, terjadinya efek samping obat dari yang paling ringan sampai dengan kebutaan dan kematian, beredarnya obat palsu, narkoba dan bahan berbahaya lainnya. Salah satu penyebabnya adalah kurangnya kesadaran masyarakat akan obat dan sediaan farmasi lainnya, diperparah oleh adanya oknum yang mengambil keuntungan dari kondisi ini dengan menawarkan berbagai produk yang diklaim sebagai produk kesehatan. Masyarakat masih membutuhkan upaya lebih keras dari semua pihak untuk dapat memahami obat sebagai komoditi kesehatan yang harus aman, bermanfaat dan berkualitas. Keluhan kesehatan ringan seperti pusing, demam, mag dan sebagainya seringkali dialami oleh banyak orang. Keluhan-keluhan ini dapat diatasi dengan swamedikasi, namun pengobatan sendiri menjadi tidak mudah bila tidak memiliki pengetahuan tentang hal tersebut^{1,2}.

Terdapat hubungan antara pengetahuan dan sikap tentang pengobatan sendiri, jenis kelamin, umur, tingkat pendidikan, pekerjaan dan tingkat pendapatan dengan perilaku pengobatan sendiri yang rasional. Tingkat pendidikan paling berpengaruh terhadap perilaku pengobatan sendiri yang rasional³. Rata-rata angka kerasionalan penggunaan obat belum maksimal, dimana angka terendah rasionalitas pengobatan terdapat pada keluhan obat batuk yaitu berkisar 13,4% dan hanya 76,3% masyarakat yang menyatakan pergi ke dokter jika dalam dua hari gejala tidak membaik⁴. Penelitian yang dilakukan oleh Meriati⁵ menunjukkan

adanya pengaruh penyuluhan terhadap pemilihan dan penggunaan obat batuk swamedikasi di Kecamatan Malalayang.

Pengetahuan tentang obat yang benar merupakan sesuatu hal yang penting. Dengan pengetahuan yang benar, masyarakat akan dapat memperoleh manfaat maksimal dari obat dan dapat meminimalkan segala hal yang tidak diinginkan yang dapat terjadi akibat pemakaian suatu obat⁶. Agar masyarakat dapat memiliki pengetahuan yang benar tentang obat, maka peranan tenaga farmasi dalam memberikan informasi kepada pelaku swamedikasi dapat menentukan keberhasilan terapi. Penelitian yang dilakukan Muharni⁷ menunjukkan bahwa pemberian informasi yang dilakukan tenaga kesehatan adalah baik (63,10%) dan masih bersifat pasif atau hanya akan memberikan informasi ketika ditanya. Informasi yang paling sering disampaikan yaitu cara pemakaian obat.

BAHAN DAN METODE

Peningkatan pengetahuan masyarakat dapat diukur dengan menggunakan desain *quasi experiment*. Metode yang digunakan adalah *pre-test and post-test*⁸. Kegiatan dilakukan di Kelurahan Belakang Balok yang per bulan Mei 2017 memiliki 671 KK, berdasarkan rumus:

$$n = \frac{N \cdot Z\alpha^2 \cdot p \cdot q}{d^2 (N - 1) + Z\alpha^2 \cdot p \cdot q}$$

dimana: n = Jumlah sampel, N = Jumlah populasi, p = estimator proporsi populasi (0,5), q = 1 - p, $Z\alpha^2$ = harga kurva normal yang tergantung dari α . $\alpha = 5\% = 1,96$, d = toleransi kesalahan (10%), maka diperoleh sampel sebesar 245 KK. Istrument yang digunakan adalah kuesioner. Kuesioner ini terdiri dari 3 bagian yaitu: Gema Cermat (berisi 10 pertanyaan dimana pertanyaan benar diberi nilai skor 1, salah skor 0, jumlah skor dihitung persentasenya), Pengobatan Sendiri (12 pertanyaan dengan beberapa alternatif jawaban) dan Pengetahuan Tentang Obat Dalam Swamedikasi (5 pertanyaan yang harus dijawab menurut pendapat masing-masing).

HASIL

Pengisian kuesioner bagian pertama Gema Cermat, terdiri dari 10 pertanyaan yang diajukan didapatkan nilai rata-rata jawaban yang benar pada awal kegiatan sebesar 55,35% dan pada pengisian kuesioner setelah dilakukannya beberapa penyuluhan dan simulasi didapatkan nilai rata-rata sebesar 76,85%. Hasil pengisian kuesioner kedua dan ketiga dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

PEMBAHASAN

Kuesioner pertama Gema Cermat pada awal kegiatan didapatkan hasil dalam kategori kurang baik (55,35%) dan setelah kegiatan dilaksanakan didapatkan hasil kategori baik (76,85%). Hal ini menunjukkan bahwa masyarakat telah lebih banyak mengetahui mengenai obat yang mereka gunakan, untuk itu mereka didorong agar setiap melakukan pembelian obat secara swamedikasi dapat langsung bertanya kepada tenaga kefarmasian khususnya Apoteker dan Tenaga Teknis Kefarmasian yang membantu apoteker di Apotek. Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Pranata⁹ bahwa Komunikasi merupakan hal penting

dalam menjaga dan meningkatkan kompetensi sumber daya manusia, termasuk masyarakat di bidang kesehatan. Sumber daya potensial masyarakat untuk pemberdayaan masyarakat sudah ada, hanya belum banyak dimanfaatkan. Kegiatan yang terkait dengan upaya pemberdayaan yang dilakukan Posyandu, antara lain melakukan berbagai upaya untuk meningkatkan pengetahuan melalui media penyuluhan yang dilakukan petugas kesehatan, bukan oleh kader. Kemampuan untuk cepat mengambil keputusan dan memudahkan akses terhadap pelayanan kesehatan masih berupa pengetahuan, kader belum punya kemampuan untuk menjadikannya sebagai sebuah gerakan.

Kuesioner pengobatan sendiri pada awal kegiatan juga didapatkan hasil yang kurang memuaskan, dimana masih banyak masyarakat yang menjawab tidak tahu pada adanya pembagian golongan obat, cara menanggulangi jika terjadi efek samping obat, cara menyimpan obat yang benar, penyebab obat rusak dan membuang obat serta kemasannya. Tanda-tanda penting pada kemasan seperti logo obat yang tidak pernah diperhatikan, apa itu kontraindikasi dan golongan antibiotika serta bagaimana mendapatkan antibiotika yang benar. Setelah dilakukan kegiatan hal ini dapat menambah pengetahuan masyarakat mengenai hal-hal tersebut diatas seperti yang tertera pada Tabel 1. Hal ini tidak lepas dari peran aktif kader-kader posyandu agar masyarakat selalu hadir dalam setiap kegiatan penyuluhan dan simulasi.

Posyandu merupakan wadah untuk mendapatkan pelayanan dasar terutama bidang kesehatan. Penyelenggaraannya dilaksanakan oleh kader yang anggotanya berasal dari tokoh-tokoh masyarakat. Kader kesehatan merupakan perwujudan peran serta aktif masyarakat dalam pelayanan terpadu¹⁰. Ditemukan banyak faktor penghambat yang mempengaruhi keaktifan kader posyandu dalam pembangunan kesehatan sehingga pentingnya manajemen partisipasi untuk meningkatkan partisipasi kader posyandu. Sebaiknya dilakukan *capacity building* yang lebih efektif (pendidikan, pelatihan dan *incentive*) terhadap kader posyandu sehingga kader mempunyai kekuatan dan komitmen dengan para praktisi untuk melakukan pembinaan dan konsultasi serta support dari *stakeholders*¹¹. Persepsi Posyandu, masyarakat, tenaga medis dan kader posyandu terhadap eksistensi Posyandu adalah positif. Peran aktif masyarakat sangat penting artinya bagi kelancaran dan keberhasilan program Posyandu sehingga cukup besar pengaruhnya terhadap kualitas kesehatan masyarakat. Partisipasi masyarakat terhadap Posyandu seperti tenaga, uang dan ikut dalam pelaksanaan program. Hal ini dipengaruhi oleh pengetahuan, lama tinggal, usia, pekerjaan, kebiasaan, kebutuhan, keluarga, lokasi posyandu, serta manfaat yang dirasakan dari Posyandu.

Kuesioner mengenai pengetahuan tentang obat dalam swamedikasi tidak semua responden menjawabnya. Hal ini disebabkan karena responden datang ke sarana kesehatan meminta obat yang diperlukan sesuai dengan penyakit yang diderita tanpa melihat apakah obat tersebut memang untuk gejala penyakit yang diderita. Kebanyakan responden hanya ingat pada obat untuk menghilangkan rasa sakit seperti parasetamol, selebihnya mereka sudah tidak ingat lagi dengan obat yang pernah mereka gunakan. Setelah kegiatan dilaksanakan, semua responden mengisi kuesioner ini dan menjawab semua pertanyaan pada kuesioner.

Dalam usaha untuk mendorong partisipasi masyarakat serta usaha memberikan pengarahan kepada masyarakat, peranan kepala desa/lurah sangat diperlukan, sehingga dengan ikut berpartisipasi baik dalam bentuk dana, tenaga, ide maupun pengambilan keputusan akan membuat suatu desa/kelurahan maju dalam pembangunan dengan adanya kekompakan masyarakat dan aparat pemerintahan¹², hal ini sudah terlihat di Kelurahan Belakang Balok

dimana kelompok-kelompok masyarakat secara aktif banyak melaksanakan program-program pemerintah dan dapat dikatakan sukses. Adanya masyarakat yang belum merasakan peran dari pemerintah desa/kelurahan disebabkan karena pembangunan yang dilakukan belum sepenuhnya menyentuh masyarakat dan adanya pembangunan yang tidak tepat sasaran sehingga tidak dapat dinikmati oleh masyarakat¹³.

Partisipasi masyarakat dapat berupa tenaga, harta benda dan buah pikiran untuk dapat memajukan pembangunan di desa/kelurahan masing-masing¹⁴. Kebijakan yang tepat untuk peningkatan partisipasi masyarakat adalah perencanaan partisipatif yang benar-benar melibatkan masyarakat dari tahap perencanaan, pelaksanaan dan pemanfaatan kegiatan serta peningkatan pengetahuan masyarakat. Partisipasi masyarakat akan diperoleh bila program-program tersebut benar-benar sesuai dengan kebutuhan masyarakat tersebut¹⁵.

KESIMPULAN

Pada seluruh rangkaian kegiatan yang dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa terjadi peningkatan pengetahuan masyarakat dari kategori kurang baik menjadi kategori baik dalam hal mendapatkan, menggunakan, menyimpan dan membuang obat yang benar serta berperan aktif untuk menanyakan obat yang digunakan kepada tenaga kefarmasian pada fasilitas pelayanan kesehatan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kegiatan ini terlaksana tidak lepas dari dukungan Dana Hibah Pengabdian Masyarakat Mono Tahun yang diberikan oleh KemenRistek Dikti dan instrument kuesioner yang didapatkan dari Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan Kemenkes.

DAFTAR PUSTAKA

1. *Pedoman Pelaksanaan Gerakan Keluarga Sadar Obat*, Pengurus Pusat Ikatan Apoteker Indonesia, Jakarta, 2014.
2. Menuju Swamedikasi Yang Aman, *InfoPOM*, Vol. 15, No. 1 p: 3 – 5
3. Kristina, S.A., Y.S. Prabandari & R. Sudjaswadi, Perilaku Pengobatan sendiri Yang Rasional pada Masyarakat Kecamatan Depok dan Cangkringan Kabupaten Sleman, *Majalah Farmasi Indonesia*, 2008, 19(1) p: 32 – 40
4. Rakhmawatie, M.D. & M.T. Anggraini, Evaluasi Perilaku Pengobatan Sendiri Terhadap Pencapaian program Indonesia Sehat 2010, *Prosiding Seminar Nasional Unimus 2010* p: 73 – 80
5. Meriati, N.W.E., L.R. Goenawi & W. Wiyono, Dampak Penyuluhan Pada Pengetahuan Masyarakat Terhadap Pemilihan dan Penggunaan Obat Batuk Swamedikasi di Kecamatan Malalayang, *Pharmacon*, 2013, Vol. 2, No. 03 p: 100 – 103
6. Pengetahuan Tentang Obat: Perlunya Pendekatan dari Perspektif Masyarakat, *InfoPOM*, 2008, Vol. 9, No. 4 p: 1 – 4
7. Muharni, S., F. Aryani & M. Mizanni, Gambaran Tenaga Kefarmasian Dalam Memberikan Informasi Kepada Pelaku Swamedikasi di Apotek-Apotek Kecamatan Tampan, Pekanbaru, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2015, Vol. 02 No. 01 p: 47–53

8. Aspuah, S., Kumpulan Kuesioner dan Instrumen Penelitian Kesehatan, Nuha Medika, Yogyakarta, 2013.
9. Pranata, S., N.L. Pratiwi & S. Rahanto, Pemberdayaan Masyarakat di Bidang Kesehatan, Gambaran peran Kader Posyandu Dalam Upaya Penurunan Angka Kematian Ibu dan Bayi di Kota Manado dan Palangkaraya, *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 2011, Vol. 14, No. 2: 174 – 182
10. Zulkifli,, Posyandu dan Kader Kesehatan, *e-library Universitas Sumatera Utara*, Medan 2003 p: 1 – 6
11. Budi, I.S., Manajemen Partisipatif, Sebuah Pendekatan Dalam Meningkatkan Peran Serta Kader Posyandu Dalam Pembangunan Kesehatan di Desa, *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 2011, Vol. 2 No. 3: 153 – 160
12. Mardijani, P., Partisipasi Masyarakat Terhadap Peningkatan Pembangunan Desa, *Buletin Ekonomi*, 2010, Vol. 8 No. 1: 1 – 8
13. Suangi, R.S., Peranan Pemerintah Desa Untuk Meningkatkan Partisipasi Masyarakat Dalam Pembangunan, *e-Jurnal Universitas Sam Ratulangi*, Manado, 2014.
14. Laksana, N.S., Bentuk-Bentuk Partisipasi Masyarakat Desa Dalam Program Desa Siaga di Desa Bandung Kecamatan Playen Kabupaten Gunung Kidul Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta, *Kebijakan dan Manajemen Publik*, 2013, Vol. 1 No. 1: 56 – 67.
15. Damanik, I.P.N. & M.E. Tahitu, Studi Tingkat Partisipasi Masyarakat dalam Pembangunan Desa, *Jurnal Agroforesti*, 2007, Vol. II, No. 1: 5 – 12

LAMPIRAN

Jumlah Penduduk dan Kepala Keluarga di Kelurahan Belakang Balok per Bulan Mei 2017

No.	RT-RW	Jumlah Penduduk			Jumlah KK	
		Laki-laki	Perempuan	Jumlah	Populasi	Sampel
1.	01-01	93	113	206	60	22
2.	02-01	47	47	94	25	9
3.	03-01	189	192	381	105	38
4.	01-02	53	59	112	30	11
5.	02-02	124	104	228	61	22
6.	03-02	243	245	488	134	49
7.	04-02	138	138	276	80	29
8.	01-03	127	122	249	73	27
9.	02-03	47	42	89	24	9
10.	03-03	46	54	100	31	11
11.	01-04	35	32	67	19	7
12.	02-04	50	54	104	29	11
Jumlah		1192	1202	2394	671	245

Cara perhitungan

$$n = \frac{N \cdot Z\alpha^2 \cdot p \cdot q}{d^2(N-1) + Z\alpha^2 \cdot p \cdot q}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,5(1-0,5) \times 671}{0,05^2(671-1) + 1,96^2 \times 0,5(1-0,5)}$$

$$= \frac{3,8416 \times 0,25 \times 671}{(0,0025 \times 670) + (3,8416 \times 0,0025)} = \frac{644,4284}{2,6354}$$

$$= 244,527 \quad = 245 \text{ KK}$$

Tiap RT

Contoh RT 01 RW 01

$$y = \frac{k}{nK} \times n^2$$

$$y = \frac{60}{671} \times 245 = 21,9 = 22$$



PEMERINTAH KOTA BUKITTINGGI
KANTOR KESATUAN BANGSA DAN POLITIK

Jl. Jend. Sudirman No. 27 – 29 Telp. (0752) 23976 – Bukittinggi

REKOMENDASI PENELITIAN

Nomor : 070/874/KB-KKP/2017

- Dasar** :
1. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 18 Tahun 2002 tentang Sistem Nasional Penelitian, Pengembangan dan Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi;
 2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 2014 tentang Pemerintahan Daerah;
 3. Peraturan Menteri Dalam Negeri Republik Indonesia Nomor 20 Tahun 2011 tentang Pedoman Penelitian dan Pengembangan di lingkungan Kementerian Dalam Negeri dan Pemerintahan Daerah;
 4. Peraturan Menteri Dalam Negeri Republik Indonesia Nomor 64 Tahun 2011 tentang Pedoman Penerbitan Rekomendasi Penelitian sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Dalam Negeri Nomor 7 Tahun 2014 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Dalam Negeri Republik Indonesia Nomor 64 Tahun 2011 tentang Pedoman Penerbitan Rekomendasi Penelitian.
- Menimbang** :
- a. Bahwa Sesuai Surat Dari Akademi Farmasi Imam Bonjol Bukittinggi Nomor 194.07/AFKAR—IB/VII/2017 Tanggal 14 Juli 2017 Perihal Permohonan Izin Mengadakan Kegiatan Pengabdian Kepada Masyarakat.
 - b. Bahwa untuk tertib administrasi dan pengendalian pelaksanaan penelitian serta pengembangan perlu diterbitkan Rekomendasi Penelitian.
 - c. Bahwa sesuai konsideran huruf a dan b, serta hasil Verifikasi Kantor Kesatuan Bangsa dan Politik Kota Bukittinggi, berkas Persyaratan Administrasi Surat Rekomendasi Penelitian telah memenuhi syarat.

Kepala Kantor Kesatuan Bangsa Dan Politik Kota Bukittinggi, memberikan Rekomendasi Penelitian kepada :

Nama : **HJ.WIDYASTUTI,S.SI,M.Farm,Apt**
Tempat/Tanggal Lahir : Bukittinggi, 12 April 1975
Pekerjaan : Apoteker
Alamat : Jl.Batang Masang 375 RT.004 RW.002 Kel.Belakang Balok Kec.Aur Birugo Tigo Baleh Kota Bukittinggi
Nomor Identitas : 1375035204750003
Judul Penelitian : Peningkatan Pengetahuan Penggunaan Obat Yang Cerdas Bagi Masyarakat Di Kelurahan Belakang Balok Kota Bukittinggi
Lokasi Penelitian : Kelurahan Belakang Balok Bukittinggi
Waktu Penelitian : 18 Juli 2017 s/d 31 Desember 2017
Anggota Penelitian : 1. FARIZAL,M.Farm,Apt
2. VINA HIDAYANA,M.Farm,Apt
Digunakan Untuk : Pengabdian Masyarakat

Dengan ketentuan sebagai berikut:

1. Wajib menghormati dan mentaati tata tertib di lokasi tempat Penelitian sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.
2. Pelaksanaan Penelitian jangan disalahgunakan untuk keperluan yang dapat mengganggu ketertiban dan ketentraman umum.
3. Melaporkan hasil Penelitian kepada Walikota Bukittinggi melalui Kantor Kesatuan Bangsa Dan Politik Kota Bukittinggi.
4. Apabila terjadi penyimpangan, maka Surat Rekomendasi Penelitian ini dinyatakan tidak berlaku.

Demikian Surat Rekomendasi Penelitian ini diberikan kepada yang bersangkutan untuk dapat dipergunakan sebagaimana perlunya.

Bukittinggi, 21 Juli 2017

An. **KEPALA KANTOR KESATUAN BANGSA DAN POLITIK
KOTA BUKITTINGGI**



Tembusan disampaikan kepada Yth:

1. Walikota Bukittinggi (sebagai laporan)
2. Direktur Akademi Farmasi Imam Bonjol Kota Bukittinggi
3. Camat Aur Birugo Tigo Baleh Kota Bukittinggi
4. Lurah Belakang Balok Kota Bukittinggi
5. Arsip

SOAL PRE TEST GEMA CERMAT

Waktu 10 menit

Mohon beri tanda silang (X) pada jawaban yang dianggap benar

1. GeMa CerMat merupakan singkatan dari:
 - a. Gerakan Mawas dan Berhemat
 - b. Gerakan Masyarakat Cerdas Menggunakan Obat
 - c. Gerakan Masyarakat Cerdas dan Cermat
2. Sasaran utama dari GeMa CerMat yaitu:
 - a. Tenaga Kesehatan
 - b. Masyarakat
 - c. Pemerintah
3. Tanya Lima O merupakan 5 (lima) hal yang minimal harus diketahui sebelum menggunakan obat, yaitu:
 - a. Merk obat, indikasi, dosis, harga, efek samping
 - b. Kandungan, cara menggunakan, dosis, kadaluwarsa, harga
 - c. Nama dan kandungan, indikasi, dosis, cara menggunakan, efek samping
4. Obat paten yaitu:
 - a. Obat yang hanya diproduksi oleh pabrik pemilik hak paten
 - b. Obat yang manjur dan berkhasiat
 - c. Obat generik yang diberi merk dagang
5. Obat bebas terbatas adalah:
 - a. Obat yang hanya dapat dibeli dengan Resep dokter
 - b. Obat yang dapat dibeli bebas tanpa Resep dokter
 - c. Obat keras yang masih dapat dibeli bebas tanpa resep dokter namun penggunaannya harus memperhatikan informasi obat pada kemasan
6. Obat yang hanya dapat dibeli dengan Resep dokter. Pada kemasan diberi tanda lingkaran merah dengan garis tepi berwarna hitam dan huruf K ditengah yang menyentuh garis tepi, adalah jenis obat:
 - a. Obat luar
 - b. Obat keras
 - c. Obat yang hanya dapat dibeli di rumah sakit
7. Cara minum obat yang benar jika 3 kali sehari adalah:
 - a. Pagi, siang, malam
 - b. Pagi, sore, malam
 - c. Setiap 8 (delapan) jam
8. Cara penggunaan Antibiotik yang benar:
 - a. Diminum jika ada infeksi
 - b. Diminum jika ada infeksi bakteri
 - c. Diminum jika panas
9. Cara menyimpan obat dalam bentuk sirup harus:
 - a. Sesuai petunjuk pada kemasan
 - b. Di dalam lemari pendingin
 - c. Di dalam freezer
10. Cara penyimpanan obat yang benar yaitu:
 - a. Disimpan dalam kemasan aslinya
 - b. Disimpan di tempat kering dan terhindar dari sinar matahari langsung
 - c. Semua benar

Nama : Henri Kuslioni

Instansi/Organisasi :

Tabel 1. Hasil Kuesioner Pengetahuan Pengobatan Sendiri

No.	Kriteria	Sebelum		Setelah	
		Jumlah	%	Jumlah	%
1.	Mengetahui tentang golongan obat				
	1 golongan	57	23,27	12	4,90
	2 golongan	93	37,96	24	9,80
	3 golongan	30	12,25	183	74,70
	4 golongan	9	3,67	23	9,39
	5 golongan	2	0,82	3	1,22
	Tidak tahu	54	22,04	0	0
2.	Memperhatikan adanya tanda lingkaran berwarna pada kemasan				
	Selalu	31	12,65	45	18,37
	Sering	39	15,92	156	63,67
	Kadang-kadang	70	28,57	15	6,12
	Jarang	55	22,45	29	11,84
	Tidak pernah	50	20,41	0	0
3.	Cara menanggulangi efek samping obat				
	Hentikan minum obat	82	33,47	94	38,37
	Segera periksa ke dokter	104	42,45	132	53,88
	Diam saja	29	11,84	19	7,76
	Makan obat jika ingat	15	6,12	0	0
	Makan obat terus	0	0	0	0
	Tidak tahu	15	6,12	0	0
4.	Cara penyimpanan obat yang benar				
	1 cara	57	23,27	21	8,57
	2 cara	77	31,43	34	13,88
	3 cara	29	11,84	103	42,04
	4 cara	41	16,73	87	35,51
	Tidak tahu	41	16,73	0	0
5.	Mengetahui penyebab obat rusak				
	1 sebab	63	25,71	12	4,90
	2 sebab	78	31,84	23	9,39

	3 sebab	17	6,94	159	64,90
	4 sebab	49	20,00	51	20,82
	Tidak tahu	38	15,51	0	0
6.	Mengetahui cara membuang obat yang sudah tidak digunakan/rusak				
	Dihancurkan dahulu baru dibuang	45	18,37	196	80,00
	Dibuang ke tempat sampah	154	62,86	45	18,37
	Dibuang ke got	9	3,67	0	0
	Dibiarkan saja	5	2,04	4	1,63
	Tidak tahu	32	13,06	0	0

No.	Kriteria	Sebelum		Sesudah	
		Jumlah	%	Jumlah	%
7.	Mengetahui cara membuang kemasan obat				
	Dihancurkan dahulu baru dibuang	22	8,98	12	4,90
	Dibuang ke tempat sampah	181	73,88	223	91,02
	Dibuang ke got	9	3,67	0	0
	Disimpan agar dapat digunakan kembali	4	1,63	10	4,08
	Tidak tahu	29	11,84	0	0
8.	Mengetahui bahwa obat yang ada di rumah rusak				
	1 cara	64	26,12	0	0
	2 cara	50	20,41	4	1,63
	3 cara	39	15,92	176	71,84
	4 cara	51	20,82	65	26,53
	Tidak tahu	41	16,73	0	0
9.	Mengetahui logo golongan obat bebas terbatas				
	Benar	38	15,51	232	94,69
	Salah	152	62,04	13	5,31
	Tidak tahu	55	22,45	0	0
10.	Mengetahui arti dari Kontraindikasi				
	Benar	52	21,22	221	90,20
	Salah	161	65,71	24	9,80

	Tidak Tahu	32	13,06	0	0
11.	Mengetahui mengenai golongan obat antibiotika				
	Benar	60	24,49	239	97,55
	Salah	146	59,59	6	2,45
	Tidak tahu	39	15,92	0	0
12.	Mengetahui pernyataan yang benar bahwa antibiotika dapat dibeli dengan resep dokter di apotek				
	Benar	77	31,43	216	88,16
	Salah	134	54,69	29	11,84
	Tidak tahu	34	13,88	0	0

Tabel 2. Pengetahuan Tentang Obat Dalam Swamedikasi

No.	Kriteria	Sebelum		Sesudah	
		Jumlah	%	Jumlah	%
1.	Komposisi Obat				
	Benar	63	25,71	214	87,35
	Salah	17	6,94	31	12,65
	Tidak tahu	165	67,35	0	0
2.	Indikasi Obat				
	Benar	80	32,65	232	94,69
	Salah	0	0	13	5,31
	Tidak tahu	165	67,35	0	0
3.	Dosis Obat				
	Benar	80	32,65	125	51,02
	Salah	0	0	120	48,98
	Tidak tahu	165	67,35	0	0
4.	Kontraindikasi Obat				
	Benar	10	4,08	87	35,51
	Salah	70	28,57	158	64,49
	Tidak tahu	165	67,35	0	0
5.	Efek Samping Obat				

Benar	14	5,71	161	65,71
Salah	66	26,94	84	34,29
Tidak tahu	165	67,35	0	0



Gambar 1. Kegiatan Penyuluhan dan Simulasi

Analisis Pelayanan Asuhan Kefarmasian di Instalasi Farmasi Rumah Sakit di Kota Jambi

Brata, Andy¹, Azizah, Lailan^{2*}

¹Akademi Farmasi Provinsi Jambi

²Akademi Farmasi Provinsi Jambi

Corresponding author: Andy Brata*, andesta_5@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang: Asuhan kefarmasian atau *Pharmaceutical care* merupakan bentuk optimalisasi peran yang dilakukan oleh apoteker terhadap pasien dalam melakukan terapi pengobatan sehingga dapat meningkatkan derajat kesehatan pasien. Apoteker berperan dalam memberikan konsultasi, informasi dan edukasi (KIE) terkait terapi pengobatan yang dijalani pasien, mengarahkan pasien untuk melakukan pola hidup sehat sehingga mendukung agar keberhasilan pengobatan dapat tercapai, dan melakukan monitoring hasil terapi pengobatan yang telah dijalankan oleh pasien serta melakukan kerja sama dengan profesi kesehatan lain yang tentunya bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

Tujuan: Untuk mengetahui pelaksanaan praktek apoteker di Rumah Sakit di Kota Jambi dan kesadaran apoteker terhadap implementasi asuhan kefarmasian di RS di Kota Jambi.

Metode: Sampel ditentukan 55 orang apoteker, yang dipilih secara *exhaustive sampling*.

Hasil penelitian: Hasil penelitian menunjukkan secara simultan kedua dimensi pelayanan kefarmasian berpengaruh signifikan terhadap implementasi asuhan kefarmasian; sementara secara parsial satu variabel (kesadaran apoteker tentang asuhan kefarmasian) memiliki pengaruh signifikan ($p < 0,05$), sedangkan variabel praktik apoteker saat ini di rumah sakit tidak memiliki pengaruh yang signifikan.

Kesimpulan: Pelayanan asuhan kefarmasian di instalasi farmasi rumah sakit di kota jambi tidak dipengaruhi oleh praktik farmasi saat ini di RS. Dimana Apoteker lebih mempertimbangkan kesadaran terhadap pelayanan asuhan kefarmasian sedangkan pada praktiknya tidak. Sehingga implementasi asuhan kefarmasian dipengaruhi oleh kesadaran apoteker tentang asuhan kefarmasian.

Kata Kunci: Pelayanan asuhan kefarmasian.

PENDAHULUAN

Latar Belakang Masalah

Asuhan kefarmasian atau *Pharmaceutical care* merupakan bentuk optimalisasi peran yang dilakukan oleh apoteker terhadap pasien dalam melakukan terapi pengobatan sehingga dapat meningkatkan derajat kesehatan pasien. Apoteker berperan dalam memberikan konsultasi, informasi dan edukasi (KIE) terkait terapi pengobatan yang dijalani pasien, mengarahkan pasien untuk melakukan pola hidup sehat sehingga mendukung agar keberhasilan pengobatan dapat tercapai, dan melakukan monitoring hasil terapi pengobatan yang telah dijalankan oleh pasien serta melakukan kerja sama dengan profesi kesehatan lain yang

tentunya bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien (ISFI, 2000; UU No. 36, 2009; PP No. 51, 2009). Hal tersebut menegaskan peran apoteker untuk lebih berinteraksi dengan pasien, lebih berorientasi terhadap pasien dan mengubah orientasi kerja apoteker yang semula hanya berorientasi kepada obat dan berada di belakang layar menjadi profesi yang bersentuhan langsung dan bertanggungjawab terhadap pasien.

Pelayanan kefarmasian mulai berubah orientasinya dari *drug oriented* menjadi *patient oriented*. Perubahan paradigma ini dikenal dengan nama *Pharmaceutical care* atau asuhan pelayanan kefarmasian (Kemenkes RI, 2011). *Pharmaceutical care* atau asuhan kefarmasian merupakan pola pelayanan kefarmasian yang berorientasi pada pasien. Pola pelayanan ini bertujuan mengoptimalkan penggunaan obat secara rasional yaitu efektif, aman, bermutu dan terjangkau bagi pasien (Depkes RI, 2008). Hal ini meningkatkan tuntutan terhadap pelayanan farmasi yang lebih baik demi kepentingan dan kesejahteraan pasien. Asuhan kefarmasian, merupakan komponen dari praktek kefarmasian yang memerlukan interaksi langsung apoteker dengan pasien untuk menyelesaikan masalah terapi pasien, terkait dengan obat yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien (Kemenkes RI, 2011).

Akibat dari perubahan paradigma pelayanan kefarmasian, apoteker diharapkan dapat melakukan peningkatan keterampilan, pengetahuan, serta sikap sehingga diharapkan dapat lebih berinteraksi langsung terhadap pasien. Adapun pelayanan kefarmasian tersebut meliputi pelayanan swamedikasi terhadap pasien, melakukan pelayanan obat, melaksanakan pelayanan resep, maupun pelayanan terhadap perbekalan farmasi dan kesehatan, serta dilengkapi dengan pelayanan konsultasi, informasi dan edukasi (KIE) terhadap pasien serta melakukan monitoring terkait terapi pengobatan pasien sehingga diharapkan tercapainya tujuan pengobatan dan memiliki dokumentasi yang baik (Depkes RI, 2008). Apoteker harus menyadari serta memahami jika kemungkinan untuk terjadinya kesalahan pengobatan (*Medication Error*) dalam proses pelayanan kefarmasian dapat terjadi sehingga diharapkan apoteker dapat menggunakan keilmuannya dengan baik agar berupaya dalam melakukan pencegahan dan meminimalkan masalah tentang obat (*Drug Related Problems*) dengan membuat keputusan yang tepat dan profesional agar pengobatan rasional (Depkes RI, 2008).

Standar pelayanan kefarmasian di rumah sakit dibuat bertujuan untuk digunakan sebagai acuan dalam melakukan pengawasan terhadap pelayanan kefarmasian oleh profesi apoteker, sebagai pembinaan serta meningkatkan mutu pelayanan farmasi di apotek, untuk melakukan perlindungan kepada pasien dari pelayanan yang tidak profesional, dan melakukan perlindungan profesi dari tuntutan pasien yang tidak wajar (Depkes RI, 2006). Dalam standar tersebut dipaparkan bahwa saat ini pelayanan kefarmasian mengacu pada *Pharmaceutical Care* (Asuhan Kefarmasian) yang menuntut apoteker untuk bertanggungjawab penuh atas mutu obat yang diberikan kepada pasien disertai dengan informasi yang lengkap tentang cara pemakaian dan penggunaan, efek samping hingga monitoring penggunaan obat demi meningkatkan kualitas hidup pasien.

Pelayanan kefarmasian selama ini dinilai oleh banyak pengamat masih berada di bawah standar. Kuncahyo (2004) menyebutkan bahwa apoteker belum melakukan fungsinya secara optimal dan tanggungjawab penuh apoteker dalam memberikan informasi obat kepada masyarakat, ternyata masih belum dilaksanakan dengan baik. Wiryanto (2005) juga mengungkapkan bahwa apotek telah berubah menjadi semacam toko yang berisi semua golongan obat baik obat bebas, obat keras, psikotropika dan narkotika dengan pelayanan yang tidak mengacu pada kaidah-kaidah profesi, karena tidak dilakukan oleh apoteker.

Abdelmoneim Awad et al. (2006) menyimpulkan bahwa praktek apoteker di rumah sakit perlu perbaikan lebih lanjut.

Belum maksimalnya pelayanan kefarmasian yang diberikan ditunjukkan pula dengan penelitian yang dilakukan di Provinsi NTB, tentang pelayanan kefarmasian pada Rumah Sakit Umum Daerah Kelas C di Propinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2012, penelitian tersebut menemukan bahwa pelayanan kefarmasian di rumah sakit tersebut belum terlaksana dengan baik. Persentase pencapaian standar pelayanan kefarmasian dari ketiga rumah sakit masih kurang dari 75%, yaitu 52,17% untuk Rumah Sakit A, 54,78% untuk Rumah Sakit B dan 44,35% untuk Rumah Sakit C. Penelitian ini menemukan bahwa beberapa faktor penghambat pelaksanaan layanan kefarmasian yang optimal adalah (1) lemahnya dukungan pihak manajemen rumah sakit terhadap pelayanan farmasi, (2) pengadaan sarana dan prasarana penunjang pelayanan farmasi yang masih belum memadai, (3) kurangnya jumlah tenaga kefarmasian di instalasi farmasi, (4) sistem dokumentasi instalasi farmasi yang kurang baik, (5) kurangnya evaluasi yang terus menerus dalam upaya peningkatan kinerja instalasi farmasi dalam melaksanakan pelayanan farmasi (Sidrotullah, 2012).

Karenanya, begitu penting dan kompleksnya kini fungsi dan tugas dari seorang Apoteker dalam keberlangsungan proses pengobatan pasien di Rumah Sakit. Agar seluruh fungsi dan tugas tersebut dapat berjalan sebagaimana mestinya, maka diperlukan suatu sistem yang mengatur tentang seluruh aspek yang harus diperhatikan oleh seorang Apoteker dalam menjalankan peranannya sebagai pemberi pelayanan *Pharmaceutical Care* di Rumah Sakit (Depkes, 2004).

Berdasarkan masalah diatas perlu dilakukan penelitian untuk melihat praktek apoteker dalam penerapan pelayanan asuhan kefarmasian di Rumah Sakit di Kota Jambi.

Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalahnya dalam penelitian ini adalah :

Bagaimanakah pelaksanaan praktek apoteker dalam ruang lingkup Asuhan Kefarmasian di Rumah Sakit khususnya pada pelayanan farmasi klinik ?

Bagaimanakah kepedulian apoteker terhadap pelayanan asuhan kefarmasian di RS di Kota Jambi ?

BAHAN DAN METODE

Bahan

Populasi adalah keseluruhan objek penelitian yang diteliti (Notoatmodjo, 2002). Dalam penelitian ini populasi yang dimaksudkan adalah Apoteker yang bekerja RS di Kota Jambi sebanyak 13 buah RS.

Sampel adalah seluruh Apoteker yang bekerja di RS di Kota Jambi (Notoatmodjo, 2002).

Metode

Penelitian ini adalah penelitian penjelasan (*Explanatory research*) yang akan membuktikan hubungan kausal antara variabel bebas dan variabel terikat yang dilakukan pada apoteker yang bekerja di RS di Kota Jambi. Data di kumpulkan dengan cara menyebar kuesioner

untuk menilai pelayanan asuhan kefarmasian yang dilakukan oleh apoteker terhadap pasien di Instalasi Farmasi RS di Kota Jambi.

Data penelitian ini dianalisis dengan menggunakan Statistik untuk analisis deskriptif. Sebagai ukuran hasil utama adalah variabel yang menggambarkan praktek (konseling dan pengecekan kesesuaian resep) dan kesadaran apoteker, model regresi linier digunakan untuk menilai prediktor. Prediktor ini termasuk usia, jenis kelamin. model regresi juga digunakan untuk penyediaan konseling, memeriksa kesesuaian resep, dan kesadaran tentang pelayanan farmasi, fokus utamanya, dan tujuannya.

HASIL

Dimensi pelayan kefarmasian secara simultan atau bersama-sama mempunyai pengaruh positif dan signifikan terhadap implementasi asuhan kefarmasian. Maka dapat disimpulkan bahwa variabel independen dari pelayanan kefarmasian berpengaruh secara bersama-sama terhadap implementasi asuhan kefarmasian sehingga untuk hipotesis kedua yang diajukan terbukti yaitu : kesadaran Apt tentang asuhan kefarmasian, Praktik Farmasi saat ini di RS berpengaruh simultan terhadap implementasi asuhan kefarmasian dapat diterima.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menjelaskan tentang Apoteker rumah sakit di Kota Jambi terhadap pelaksanaan pelayanan asuhan kefarmasian. Mayoritas Apoteker melakukan pemeriksaan kesesuaian resep dan intervensi resep, dimana review resep dan intervensi sangat penting dalam pelayanan asuhan kefarmasian sehingga memungkinkan Apoteker rumah sakit bekerja menjadi lebih efisien, tepat waktu dan lebih fokus pada pasien (Sara, 2001). Penelitian ini mengidentifikasi kontak Apoteker yang jarang dengan dengan dokter sehubungan dengan informasi tentang obat. Hal ini mungkin disebabkan oleh tingginya kompetensi yang ditetapkan atau kurangnya kepercayaan pada kemampuan apoteker. Pelayanan asuhan kefarmasian membutuhkan penguatan hubungan profesional antara apoteker dan dokter untuk menawarkan kemitraan yang saling menguntungkan bersama dimana keduanya berbagi tanggung jawab untuk perawatan pasien. Kolaborasi apoteker-dokter dalam proses manajemen terapi obat menghasilkan hasil pasien yang lebih baik (Gattis;Leape, 1999). Oleh karena itu efektifitas hubungan kerja kolaboratif apoteker-dokter di rumah sakit perlu ditingkatkan dalam rangka untuk memulai keberhasilan pelaksanaan pelayanan farmasi.

Tingkat pemberian konseling pasien yang sering rendah, yang dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dengan rejimen resep. Penelitian internasional secara konsisten menunjukkan tingkat konseling apoteker rendah (Carrol, 1983 - Bonnie, 2004). Konseling pasien terutama di counter farmasi, pemberian konseling yang tidak sering, dan pengetahuan Apoteker tentang petunjuk yang tepat untuk penggunaan obat menyoroti kebutuhan apoteker rumah sakit untuk mengeksplorasi cara-cara untuk menyediakan lebih banyak area konseling pribadi dan pada kebutuhan untuk meningkatkan basis pengetahuan apoteker melalui pengembangan profesional yang berkelanjutan.

Pelayanan asuhan kefarmasian memerlukan pengembangan ikatan antara apoteker dan pasien melalui komunikasi yang efektif sebagai prasyarat untuk menyediakan perawatan pasien berkualitas tinggi. Konseling adalah bagian penting dari perawatan farmasi yang tidak dapat dikompromikan. Ini tidak hanya mempromosikan kepatuhan tetapi juga

membantu mengurangi kesalahan pemberian karena obat dan pasien diidentifikasi secara terpisah dalam prosesnya. Ini juga memberdayakan pasien untuk berperan lebih aktif dalam proses perawatan.

Mayoritas Apoteker menunjukkan kesadaran mereka terhadap perawatan farmasi. Namun, kurangnya keseragaman tanggapan mereka terhadap pertanyaan tentang fokus utama pelayanan farmasi dan tujuannya menunjukkan tingkat kebingungan dan kurangnya kesadaran dan pelatihan formal yang sesuai dalam masalah ini. Deklarasi tersebut oleh mayoritas dari mereka yang mengetahui pelayanan farmasi yang telah mereka terapkan dan dipelihara dalam praktiknya memerlukan pemeriksaan lebih lanjut.

Temuan saat ini menunjukkan perlunya apoteker rumah sakit untuk meningkatkan basis pengetahuan mereka dalam farmakoterapeutika dengan pelatihan yang tepat untuk memfasilitasi penyelesaian masalah klinis. Partisipasi mereka dalam program pendidikan tentang komunikasi akan memungkinkan mereka mengembangkan keterampilan komunikasi yang lebih kuat untuk berinteraksi secara efektif dengan penyedia layanan kesehatan lainnya dan pasien, namun hal ini tidak akan cukup untuk merangsang praktik pelayanan farmasi ketika penghalang lainnya masih ada. Dengan demikian, kurangnya waktu dan kekurangan staf sebagai penghalang utama yang diidentifikasi dalam penelitian ini perlu diatasi. Kurangnya waktu adalah hambatan paling signifikan yang dihadapi penerapan praktik perawatan farmasi di seluruh dunia. Namun, disarankan agar apoteker bisa memberi lebih banyak waktu jika ada penggambaran yang lebih baik antara peran apoteker dan teknisi. Jika apoteker kurang terlibat dalam tugas pengeluaran dan persiapan, ini akan menjadi "waktu bebas" untuk pelayanan yang berfokus pada pasien (Rutter, 2002). Melalui pengorganisasian ulang tugas staf farmasi, sejumlah waktu dapat dijadwalkan secara rutin untuk kegiatan perawatan pasien. Pengelolaan uang yang baik mungkin diperlukan untuk mempekerjakan lebih banyak apoteker terutama di apotek dengan apparatus berat.

Apoteker yang secara efektif melakukan aktivitas perawatan farmasi perlu diidentifikasi sehingga mereka dapat bertindak sebagai panutan bagi orang lain. Tingginya minat dan kemauan yang ditunjukkan oleh Apoteker, selain deklarasi mereka bahwa hambatan yang dirasakan dapat diatasi akan sangat penting dalam penerapan layanan perawatan kesehatan di rumah sakit (Abdelmoneim Awad et al., 2006)

KESIMPULAN

Pelayanan asuhan kefarmasian di instalasi farmasi rumah sakit di kota jambi tidak dipengaruhi oleh praktik farmasi saat ini di RS. Dimana Apoteker lebih mempertimbangkan kesadaran terhadap pelayanan asuhan kefarmasian sedangkan pada praktiknya tidak. Sehingga implementasi asuhan kefarmasian dipengaruhi oleh kesadaran apoteker tentang asuhan kefarmasian

DAFTAR PUSTAKA

1. Abdelmoneim Awad et al. 2006. "Pharmaceutical Care Services in Hospitals of Kuwait", *J Pharm Pharmaceut Sci* (www.cspsCanada.org) 9 (2): 149-157, 2006, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy, Kuwait University, Kuwait; Ministry of Health, Kuwait.

2. Al-Arifi *et al.* 2007 “Pharmacists' Understanding And Attitudes Towards Pharmaceutical Care In Saudi Arabia”, *Saudi Pharmaceutical Journal*, Vol. 15, No.2, April 2007, King Saud University.
3. Almasdy, *dkk.* 2015. “Pengembangan Instrumen Penilaian Kepuasan Pasien terhadap Pelayanan Kefarmasian”, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis (e-ISSN: 2442-5435)* Vol. 01 No. 02 Mei 2015.
4. Arikunto, 2002, *Metodologi Penelitian*, Penerbit PT. Rineka Cipta Jakarta.
5. Azwar, A. 1996. *Pengantar Administrasi Kesehatan Edisi Ketiga*. Jakarta: Bina Rupa Aksara.
6. Amro *et al.* 2015. “Willingness of hospital pharmacists to implement Pharmaceutical care practice, and the barriers that may limit its implementation in khartoum state”, *World Journal of Pharmaceutical Research*, University of Khartoum.
7. Anna Bulajeva, 2010. “Pharmaceutical Care Services And Quality Management In Community Pharmacies – An International Study”, *Master's Thesis*, Division of Social Pharmacy, University of Helsinki.
8. Anonim, 2004. *Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 40 Tahun 2004 tentang Sistem Jaminan Sosial Nasional*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
9. _____, 2008. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 129/Menkes/SK/II/2008 Standar Pelayanan Minimal Rumah Sakit*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
10. _____, 2009. *Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
11. _____, 2009, *Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 51 Tentang Pekerjaan Kefarmasian*, Jakarta.
12. _____, 2014. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian Di Rumah Sakit*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
13. _____, 2009. *Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
14. Bertawati, 2013. “Profil Pelayanan Kefarmasian dan Kepuasan Konsumen Apotek di Kecamatan Adiwerna Kota Tegal”, *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. Vol. 2 No. 2.
15. Bonnie Svarstad. Evaluation of patient counselling in US pharmacies: effect of pharmacist characteristics, pharmacy conditions and regulation. *The Pharmaceutical Journal*, 273 (7313):266-267, 2004.
16. Carroll NV and Gagnon JP. The relationship between patient variables and frequency of pharmacist counselling. *Drug Intell Clin Pharm*, 17 (9): 648 – 52, 1983.
17. Dixie Farley. FDA proposes program to give patients better medication information. U.S Food and Drug Administration. Available at URL: http://www.fda.gov/fdac/features/995_medinof.html.
18. Eskinder Eshetu, 2010. “Quality Of Pharmaceutical Care In Government Hospitals Of Addis Ababa, Ethiopia.
19. Fauziah, Kandau. G. D dan Umboh, *Analisis Pelaksanaan Rujukan Rawat Jalan Tingkat Pertama Peserta Program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) Di puskesmas Siko dan*

- Puskesmas Kalumata Kota Ternate*, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sam Ratulangi Manado, 2014.
20. Fritsch MA and Lamp KC. Low pharmacist counselling rates in the Kana City, Missouri, metropolitan area. *Ann Pharmacother*, 31 (9):984-91, 1997.
 21. Ghozali, I. (2005). *Aplikasi Analisis Multivariat dengan Program SPSS*, Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang.
 22. Gattis WA, Hasselbald V, Whellan DJ, et al. *Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team*. *Arch Intern Med*, 159: 1939-45, 1999.
 23. Hanafi et al. 2013 "Evaluation of Community Pharmacists' Knowledge, Attitude and Practice towards Good Pharmacy Practice in Iran", *Tehran University of Medical Sciences*.
 24. Helmizar, 2013 *Evaluasi Kebijakan Jaminan Persalinan (Jampersal) dalam Penurunan Angka Kematian Ibu dan Bayi Di Indonesia*. *Jurnal Kesehatan Masyarakat* 2013.
 25. J.W.F. van Mil, 1999. "Pharmaceutical Care, the Future of Pharmacy", *Disertataion*.
 26. Kuncahyo, I. 2004. *Dilema Apoteker dalam Pelayanan Kefarmasian*. Surakarta.
 27. Leape LL, Cullen DJ, Dempsey Clapp M, et al. *Pharmacists participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit*. *JAMA*, 282: 267-70, 1999.
 28. Liu MY, Jennings JP, Samuelson WM, et al. Asthma patients' satisfaction with the frequency and content of pharmacist counselling. *J Am Pharm Assoc*, 39 (4): 493-8, 1999.
 29. Mangindara, Darmawansyah, Nurhayati, Bilqis, *Analisis Pengelolaan Obat Di Puskesmas Kampala Kecamatan Sinjai Timur Kabupaten Sinjai Tahun 2011*, *Jurnal AKK Vol 1 No 1*, September 2012.
 30. Merry Martha, *Kualitas Pelayanan Kesehatan Penerima Jamkesmas di RSUD Ibnu Sina Hersik Fakultas Ilmu Sosial dan Politik, Universitas Airlangga*, 2013.
 31. Malhotra, Naresh K. 1999. *Marketing Research: An Applied. Third Edition*. New Jersey; Prentice Hill, Inc.
 32. Mukti AG, 2013. "Pelayanan Kesehatan Untuk Semua (*Universal Health Coverage*) Kesiapan Menghadapi Jaminan Kesehatan Nasional". *Pidato Ilmiah dalam Rangka Peringatan Dies Natalis ke 67 Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada*, 5 Maret 2013, Jogjakarta. Jakarta, Kemenkes RI.
 33. Notoatmojo, S. 2005. *Metode Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
 34. Obono et al. 2015. "Knowledge and attitude of the Hospital Pharmacists towards achieving the National Health Sector Goals", *West African Journal of Pharmacy (2015) 26 (1) 62-68*.
 35. Primantika, Adista Dea, 2014. *Evaluasi Pelaksanaan Sosialisasi Program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dari Aspek Struktur dan Interaksi Sosialisasi di Rumah Sakit PermataMedika Kota Semarang Tahun 2013-2014*. Tesis Universitas Diponegoro.
 36. Purwonugroho et al. 2015. "Pengembangan Instrumen Pengukuran Kepuasan Pasien atas Layanan *Pharmaceutical Care*", *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jawa Tengah.
 37. Rutter PM. Pharmacist work patterns: Are they affected by staffing levels and prescription numbers. *International J of Pharm Pract* 10 (suuppl): R 49, 2002.

38. Purwanti, Angki dkk. 2004. *Gambaran Pelaksanaan Standar Pelayanan Farmasi di Apotek DKI Jakarta Tahun 2003 (Jurnal)*. Departemen Farmasi, FMIPA UI (Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol.1 No.2. Agustus 2004, 102-115).
39. Sidrotullah. 2012. *Evaluasi Pelaksanaan Standar Pelayanan Farmasi di Rumah Sakit Umum Daerah Kelas C di Provinsi Nusa Tenggara Barat*, Tesis. Yogyakarta : Program Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.
40. Soekamto, Hasbullah Thabrany dan Bambang Purwoko, 2006 *Reformasi Sistem Jaminan Sosial di Indonesia*, Jakarta.
41. Sulastomo, 2000, *Manajemen Kesehatan*, Jakarta, PT Gramedia Pustaka Utama.
42. Smith F. 2002. *Research Methods in Pharmacy Practice*. Pharmaceutical Press. London.
43. Sugiyono.2005. *Statistik Untuk Penelitian*. Alfabeta. Bandung.
44. Sekaran, U. (2003). *Research Methods For Business, A Skill Building Approach*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.
45. Siregar, Charles J.P. (2004). *Farmasi Rumah Sakit Teori dan Terapan*, Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
46. Sara Tulip and David Campbell. *Evaluating pharmaceutical care in hospitals*. Hosp Pharm, 8: 275-7, 2001.
47. Thabrany Hasbullah, 2015, *Jaminan Kesehatan Nasional*, edisi kedua, PT Raja Grafindo Persada Jakarta.
48. Trihono, 2005, *Manajemen Puskesmas Berbasis Paradigma Sehat*, Jakarta, Agung Seto.
49. Umar S. (2013). “Pengaruh Kualitas Pelayanan Farmasi Terhadap Kepuasan Pasien Rawat Inap di Instalasi Farmasi BLUD Rumah Sakit Kabupaten Konawe”, *Tesis Magister Kesehatan Masyarakat*, Universitas Hasanuddin, Makasar.
50. Wiryanto. 2005. Analisis Impas: Peluang Penerapan Standar di Apotek dalam Media Farmasi. An Indonesia Pharmaceutical Journal. Jakarta : Univesitas Indonesia.

Evaluasi Penggunaan Antibiotik Profilaksis Terhadap Kejadian Infeksi Luka Operasi Pada Operasi *Sectio Caesarea*

EVALUATION OF THE USE ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS TOWARD INSIDENCE SURGICAL SITE INFECTION AT SECTIO CAESAREA

Oktaviani, Fifin^{1*}, Wahyono, Djoko² dan Yuniarti, Endang.³

Postgraduate Program Faculty of Pharmacy, Gadjah Mada University

Departement of Pharmacy, Gadjah Mada University.

PKU Muhammadiyah Hospital, Yogyakarta

Corresponding author: Postgraduate Program Faculty of Pharmacy, Gadjah Mada University

*E mail : fifin.oktaviani@yahoo.com

ABSTRAK

Infeksi nosokomial merupakan penyebab utama tingginya angka kesakitan dan kematian di dunia. Pada tahun 2002 CDC memperkirakan angka kejadian infeksi nosokomial di rumah sakit 1,7 juta orang dan sekitar 99.000 orang meninggal karena infeksi ini. Infeksi luka operasi merupakan salah satu dari infeksi nosokomial mayoritas yang terjadi di rumah sakit. Penggunaan antibiotik profilaksis yang sesuai dapat mengurangi kejadian infeksi luka operasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui besarnya angka kejadian infeksi luka operasi pada operasi *sectio caesarea*, mengetahui pola dan kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis pada pasien *sectio caesarea* dengan Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik (PPAB) 2011, *American Society of Health System Pharmacist (ASHP) Therapeutic Guideline 2012*, *Drug Information Handbook 22nd Edition*. Metoda penelitian menggunakan metoda *cross sectional* melalui penelusuran data secara retrospektif terhadap rekam medik pasien yang menjalani tindakan operasi *sectio caesarea* di salah satu rumah sakit BUMN Kepulauan Riau periode Maret 2014 – Februari 2015. Analisis data berupa deskripsi angka kejadian infeksi luka operasi, pola dan kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis pada pasien *sectio caesarea* dengan pedoman. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini menunjukkan bahwa besarnya angka kejadian infeksi luka operasi akibat tindakan *sectio caesarea* sebanyak 9 pasien (6,4%) dari jumlah total 140 pasien. Pola penggunaan antibiotik profilaksis menunjukkan bahwa penggunaan ceftriaxon sebanyak 55,7%, cefuroxim sebanyak 34,3%, kombinasi ceftriaxon dan metronidazol sebanyak 10%. Kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis dengan pedoman menunjukkan bahwa dari kesesuaian rute dan interval pemberian sebesar 100% dari jumlah total 140 pasien, kesesuaian jenis antibiotik profilaksis sebesar 34,29%, kesesuaian dosis sebesar 65,71%, kesesuaian waktu pemberian sebesar 72,86%.

Kata Kunci : antibiotik profilaksis, infeksi luka operasi, *sectio caesarea*.

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting, khususnya di negara berkembang. Salah satu jenis infeksi adalah infeksi nosokomial yaitu infeksi yang muncul selama seseorang tersebut dirawat di rumah sakit setelah 2 x 24 jam

perawatan.¹ Infeksi nosocomial merupakan penyebab utama tingginya angka kematian dan kesakitan di dunia. Pada tahun 2002 Pusat *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan angka kejadian infeksi nosokomial di rumah sakit 1,7 juta orang dan sekitar 99.000 orang meninggal karena infeksi ini. Infeksi nosocomial umumnya berupa infeksi saluran kemih (ISK) 32%, infeksi luka operasi (ILO) 22%, pneumonia 15%, infeksi aliran darah primer (IADP) 14%.² Angka infeksi nosokomial di Indonesia terus meningkat, hasil survey 11 rumah sakit di DKI Jakarta yang dilakukan oleh Perhimpunan Pengendalian Infeksi Indonesia dan Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof. Dr. Suliati Saroso Jakarta pada tahun 2003 mendapatkan angka infeksi nosokomial untuk ISK 15,1%, ILO 18,9%, Pneumonia 24,5%, IADP 26,4%, infeksi saluran napas lain 15,1%.³ Infeksi luka operasi adalah infeksi yang terjadi pada luka akibat tindakan bedah invasive. ILO dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain : klasifikasi luka operasi, jenis operasi, lama operasi, komorbid, keadaan umum pasien, dan penggunaan antibiotik yang tidak rasional. Antibiotik profilaksis dapat mengurangi kejadian ILO tetapi manfaat tersebut harus dipertimbangkan dengan resiko reaksi alergi dan toksik, munculnya resistensi bakteri, interaksi obat, superinfeksi, dan biaya. Antibiotik profilaksis dianjurkan hanya untuk tindakan dengan kejadian infeksi yang tinggi dan tindakan dengan konsekuensi infeksi yang sangat serius. Antibiotik profilaksis yang tidak rasional disebabkan pemakaian spektrum luas dan digunakan sebagai terapi lanjutan tanpa rekomendasi periode waktu.^{4,5} Pada penelitian kualitas penggunaan antibiotik di berbagai bagian Rumah Sakit ditemukan 30% - 80% tidak tepat indikasi.⁶ Pada survey yang dilakukan di RS Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta 76,8% penggunaan antibiotik untuk profilaksis bedah bersifat tidak rasional dalam hal indikasi atau lama pemberian. Survey serupa juga dilakukan oleh tim *Antimicrobial Resistance in Indonesia Prevalensi and Prevention* (AMRIN) di RSUD Soetomo Surabaya dan RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2002 menunjukkan 83% pasien mendapat antibiotik dan penggunaan antibiotik yang tidak rasional sebesar 60%. Hasil penilaian kualitas penggunaan antibiotik di RSUP Dr. Kariadi antara lain 19-76% tidak tepat indikasi, 9-45% tidak tepat dosis, 1-8% tidak tepat indikasi profilaksis. Tingkat penggunaan antibiotik yang rasional di bagian bedah kurang dari 20%.⁷ Menurut Pedoman Akreditasi Rumah Sakit versi 2012 standard *Joint Commission International* (JCI), farmasis rumah sakit yang tergabung dalam Komite Pencegahan dan Pengendalian Infeksi (PPI-RS) mempunyai peranan penting dalam mengusulkan pemakaian antibiotik yang rasional di rumah sakit tersebut berdasarkan hasil pemetaan kuman dan resistensinya terhadap antibiotik, termasuk penggunaan antibiotik profilaksis bedah.³ Salah satu rumah sakit BUMN Kepulauan Riau mempunyai sarana dan prasarana yang terbatas khususnya sarana laboratorium belum mempunyai pemeriksaan bakteriologi untuk identifikasi kuman, belum ada standar pelayanan yang menjadi pedoman bagi klinisi dalam memberikan terapi dan pencegahan infeksi sehingga penggunaan antibiotik profilaksis masih berdasarkan pengalaman empirik.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan desain studi *cross sectional* melalui penelusuran data secara retrospektif terhadap rekam medik pasien yang menjalani tindakan operasi *sectio caesarea* di salah satu rumah sakit BUMN Kepulauan Riau periode Maret 2014 – Februari 2015. Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien yang menjalani tindakan *sectio caesarea* di salah satu rumah sakit BUMN Kepulauan Riau periode Maret 2014 – Februari 2015. Kriteria inklusi adalah pasien *sectio caesarea* yang

mendapatkan antibiotik profilaksis, bisa dimonitoring pasca operasi setelah 30 hari. Kriteria eksklusi : pasien yang sudah infeksi sebelum masuk rumah sakit, pasien yang tidak lengkap data rekam medisnya.

Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus (Dahlan, 2013) ⁸:

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

P = proporsi terhadap populasi pasien *sectio caesarea* di salah satu rumah sakit

BUMN (50% = 0,5) didapat jumlah sampel sebesar 140 orang. Data disajikan dalam bentuk angka kejadian ILO pada pasien operasi *sectio caesarea* di salah satu rumah sakit BUMN, pola penggunaan antibiotik profilaksis, kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis berdasarkan pedoman dianalisis menggunakan analisis deskriptif kemudian data disajikan dalam bentuk tabel dan persentasi.

HASIL & PEMBAHASAN

Karakteristik pasien selama periode penelitian, terdapat 154 pasien yang memperoleh antibiotik profilaksis. Pasien yang tidak masuk kriteria inklusi berjumlah 14 pasien dikarenakan setelah 30 pasca operasi *sectio caesarea* pasien tidak bisa di monitoring.

Tabel 1. Karakteristik Pasien yang Menjalani Operasi *Sectio Caesarea* di Rumah Sakit BUMN Kepulauan Riau.

Variabel	Jumlah (n=140)	Persentase (%)
Usia (tahun), median		
≤35	129	92
≥35	11	8
Tanpa komorbid	133	95
Komorbid :	7	5
Diabetes mellitus	1	
Hipertensi	3	
ISPA	1	
Gastritis kronis	1	
Hepatitis	1	
Skor ASA		
1	113	81
2	27	19
Penggunaan kortikosteroid		

Ada	14	10
Tidak ada	126	90
Jenis operasi		
Elektif	106	76
Cito	34	24
Lama operasi ≤60 menit	140	100
Lama rawat inap sebelum operasi ≤ 2 hari	140	100

ISPA : infeksi saluran pernapasan atas, ASA : *American Society of Anesthesiologists*

Gambaran kejadian infeksi luka operasi menunjukkan angka kejadian ILO sebanyak 9 dari 140 pasien (6,4%). Angka kejadian ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan ILO di bangsal kebidanan dan kandungan RS. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta pada prosedur operasi *sectio caesarea*, laparatomi dan onkologi sebesar (4,4%)⁹, hampir sama dengan ILO pasca *sectio caesarea* pada salah satu rumah sakit di Estonia – Eropa Utara sebesar (6,2%)¹⁰ tetapi lebih rendah jika dibandingkan dengan ILO pasca *sectio caesarea* pada 14 rumah sakit di Inggris (9,8%)¹¹. Lima pasien infeksi luka operasi jenis superficial, 4 pasien infeksi luka operasi dalam/ profunda.

Gambaran pola penggunaan antibiotik profilaksis pada operasi *sectio caesarea* di rumah sakit BUMN Kepulauan Riau mayoritas pasien mendapatkan sefalosporin generasi ke III yaitu ceftriaxon sebanyak 55,7%, sefalosporin generasi ke II yaitu cefuroxim sebanyak 34,3%, sebagian kecil pasien mendapatkan kombinasi ceftriaxon dan metronidazol sebanyak 10%.

Tabel 2. Kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis dengan pedoman dan resiko terjadinya ILO

Keseuaian Profilaksis	Antibiotik	Luka Operasi		
		Tidak ILO	ILO	%
Jenis Antibiotik				
<i>Sesuai</i>		45	3	34,29
<i>Tidak sesuai</i>		86	6	65,71
Dosis				
<i>Sesuai</i>		86	6	65,71
<i>Tidak sesuai</i>		45	3	34,29
Rute				
<i>Sesuai</i>		131	9	100
<i>Tidak sesuai</i>		-	-	
Waktu				

<i>Sesuai</i>	95	7	72,86
<i>Tidak sesuai</i>	36	2	27,14
Interval			
<i>Sesuai</i>	131	9	100
<i>Tidak sesuai</i>	-	-	

Kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis berdasarkan guideline, dari aspek pemilihan jenis antibiotik sebanyak 34,29% dari jumlah total 140 pasien. Jenis antibiotik yang direkomendasikan sefalosporin generasi ke I dan II sedangkan penggunaan antibiotik profilaksis generasi ke III dan IV tidak direkomendasikan walaupun satu golongan kemungkinan tujuannya adalah untuk meminimalkan resiko terjadinya resistensi bakteri. Kesesuaian dari pemilihan dosis sebanyak 65,71%, dosis pemberian antibiotik profilaksis yang dianggap sesuai berdasarkan DIH dan ASHP adalah cefuroxim 1,5 g dan ceftriaxon 1 g sedangkan dosis yang dianggap tidak sesuai adalah cefuroxim 1 g. Kesesuaian dari pemilihan rute pemberian antibiotik profilaksis sebanyak 100%, rute pemberian antibiotik profilaksis secara bolus intravena. Kesesuaian waktu pemberian antibiotik sebanyak 72,86%, dari data dilapangan kesalahan waktu pemberian antibiotik lebih panjang. Kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis dari aspek interval pemberian sebanyak 140 pasien (100%).

Gambaran angka kejadian infeksi luka operasi dengan kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis 6 pasien dari 9 kejadian infeksi luka operasi (67%) tidak sesuai jenis antibiotik profilaksisnya, 2 pasien (22%) tidak sesuai dosis dan waktu pemberian, 1 pasien (11%) tidak sesuai dosis.

KESIMPULAN

Besarnya angka kejadian infeksi luka operasi (ILO) pada pasien yang menjalani operasi *sectio caesarea* sebanyak 9 pasien (6,4%) dari 140 jumlah total pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi dalam penelitian ini.

Pola penggunaan antibiotik profilaksis menunjukkan bahwa penggunaan ceftriaxon sebanyak 55,7%, cefuroxim sebanyak 34,3%, kombinasi ceftriaxon dan metronidazol sebanyak 10%. Kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis dengan Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik (PPAB) 2011¹², *American Society of Health System Pharmacist (ASHP) Therapeutic Guideline 2012*¹³, *Drug Information Handbook 22nd Edition*¹⁴ menunjukkan bahwa dari aspek kesesuaian pemilihan rute dan interval pemberian sebesar 100%, kesesuaian jenis antibiotik profilaksis sebesar 34,29%, kesesuaian dosis sebesar 65,71%, kesesuaian waktu pemberian sebesar 72,86%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada bapak Prof. Dr. Djoko Wahyono, SU, Apt. dan ibu Endang Yuniarti, S.si.,Mkes.,Apt yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan konsep – konsep dan membimbing dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO, 2002. *Prevention of Hospital-Acquired Infections A Practical Guide*, 2nd edition. ed.
2. Mauger, B., Marbella, A., Pines, E., Chopra, R., Black, E.R., dan Aronson, N., 2014. Implementing quality improvement strategies to reduce healthcare-associated infections: A systematic review. *American Journal of Infection Control*, , From Science to Implementation: AHRQ's Program to Prevent HAIs – Results and Lessons 42: S274–S283.
3. Depkes, P., 2008. *Pedoman Manajerial Pencegahan Dan Pengendalian Infeksi Di Rumah Sakit Dan Fasilitas Pelayanan Kesehatan Lainnya*. Jakarta: Dirjen Bina Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
4. Haridas, M. dan Malangoni, M.A., 2008. Predictive factors for surgical site infection in general surgery. *Surgery*, 144: 496–503.
5. Olsen, M.A., Butler, A.M., Willers, D.M., Devkota, P., Gross, G.A., dan Fraser, V.J., 2008. Risk factors for surgical site infection after low transverse cesarean section. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 29: 477–484; discussion 485–486.
6. Hadi, U., Duerink, D.O., Lestari, E.S., Nagelkerke, N.J., Keuter, M., Huis in't Veld, D., dkk., 2008. Audit of antibiotic prescribing in two governmental teaching hospitals in Indonesia. *Clinical Microbiology and Infection*, 14: 698–707.
7. Dertarani, V., 2009. 'Evaluasi Penggunaan Antibiotik Berdasar Kriteria Gyssens Pasien Rawat Inap Kelas III di Bagian Bedah RSUP Dr Kariadi Periode Agustus-Desember 2008', *other*, . Medical faculty.
8. Dahlan, M.S., 2013. *Besar Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel*, 3rd ed, Evidence Based Medicine. Salemba Medika, Jakarta.
9. Wardoyo, E.H., Tjoa, E., Ocvyanty, D., dan H Moehario, L., 2011. Infeksi Luka Operasi (ILO) di Bangsal Kebidanan dan Kandungan RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM): Laporan Serial Kasus Bulan Agustus-Oktober 2011.
10. Mitt, P., MD, Lang, K., MD, MPH, Peri, A., MD, dan Maimets, M., MD, PhD, 2005. Surgical-Site Infections Following Cesarean Section in an Estonian University Hospital: Postdischarge Surveillance and Analysis of Risk Factors •. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 26: 449–454.
11. Wilson, J., Wloch, C., Saei, A., McDougall, C., Harrington, P., Charlett, A., dkk., 2013. Inter-hospital comparison of rates of surgical site infection following caesarean section delivery: evaluation of a multicentre surveillance study. *Journal of Hospital Infection*, 84: 44–51.
12. Kemenkes, 2011. *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*. Depkes, Jakarta.
13. ASHP, 2012. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *American Society of Health-System Pharmacist, USA*,
14. DIH, 2013. *Drug Information Handbook*, 22nd Edition. American Pharmacist Association.

Hubungan Antara Tingkat Kepuasan Pelayanan Dengan Tingkat Kepentingan Pelanggan Di Salah Satu Apotek Di Kota Bandung

Made Pasek Narendra, Alexander Rendi , Natalia Maryasin

Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Ahmad Yani

paseknarendra@yahoo.com

ABSTRAK

Apotek sebagai salah satu jenis bisnis pelayanan dan eceran harus memiliki daya saing dari segi pelayanan farmasi klinis dan farmasi produk. Untuk itu, perlu diadakannya peningkatan dan pembaharuan yang berkesinambungan untuk mempertahankan dan meningkatkan pelanggan. Untuk tujuan tersebut, sebuah penelitian telah dilakukan untuk mengetahui pengaruh kualitas pelayanan terhadap kepuasan dan kepentingan pelanggan di salah satu apotek di Kota Bandung.

Pada penelitian ini diambil sampel sebanyak 50 responden secara acak (*random sampling*) dari populasi pelanggan apotek yang dilakukan selama bulan. Hasil sampel ini dianalisis dengan metode *Importance-Performance Analysis (IPA)* dimana metode ini membandingkan tingkat kepuasan dengan kepentingan pelanggan menggunakan diagram Cartesius. Alat ukur yang digunakan pada penelitian ini adalah kuisisioner yang berisi daftar pertanyaan yang berkenaan dengan aspek wujud (*Tangible*), aspek keandalan (*Reability*), aspek ketanggapan (*Responsiveness*), aspek jaminan (*Assurance*), aspek empati (*Empathy*).

Hasil yang diperoleh pada penelitian ini adalah rata-rata kepuasan pelanggan (X_2) sebesar 3,83 dan rata-rata kepentingan pelanggan (Y_2) sebesar 4,50. Persentase tingkat kepentingan terhadap kepuasan pelanggan sebesar 84,93%. Hasil penelitian cukup baik, tetapi terdapat beberapa hal yang harus lebih ditingkatkan. Beberapa hal tersebut masuk ke dalam kuadran II, karena hal tersebut dianggap penting oleh pelanggan namun masih belum terpuaskan di antaranya adalah kecekatan petugas dalam melayani, ketersediaan petugas menangani keluhan secara cepat serta penampilan petugas apotek.

Kata Kunci: *random sampling*, kepuasan pelanggan, kepentingan pelanggan, diagram Cartesius, aspek wujud (*Tangible*), aspek keandalan (*Reability*), aspek ketanggapan (*Responsiveness*), aspek jaminan (*Assurance*), aspek empati (*Empathy*), kuisisioner, kuadran.

PENDAHULUAN

Fungsi kualitas dan manfaat dari suatu layanan atau produk merupakan fokus dari konsumen yang terus meningkat dan didasari oleh tingkat kekritisannya yang semakin tinggi, cenderung menuntut pelayanan secara maksimal dan ikut dilibatkan dalam suatu produk.

Kegiatan pelayanan kefarmasian yang semula hanya berfokus pada pengelolaan obat sebagai komoditi, sekarang sudah berubah menjadi pelayanan yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Adapun tujuan dari pemberian tugas khusus ini adalah untuk mengetahui kinerja kualitas pelayanan terhadap kepuasan konsumen dalam meningkatkan mutu pelayanan di salah satu apotek di Kota Bandung.

Sampel dalam penelitian ini sebanyak 50 orang responden. Data yang diperoleh dari objek penelitian dengan menggunakan daftar pertanyaan (kuesioner) yang meliputi kepuasan dan kepentingan konsumen yang berkenaan dengan fasilitas fisik, keandalan atau kemampuan perusahaan dalam menemukan pelanggan, ketepatan dan kecermatan dalam pelayanan, jaminan dan kemudahan dalam melakukan hubungan, komunikasi, perhatian dan kenyamanan yang diberikan perusahaan terhadap konsumen.

Kualitas pelayanan, keunggulan-keunggulan atas pelayanan yang diberikan kepada konsumen dengan harapan mampu memenuhi keinginan dan kebutuhan konsumen. Kualitas pelayanan meliputi:

Aspek Wujud (*Tangible*)

Kondisi fisik gedung apotek

Fasilitas lainnya (AC, parkir, toilet, TV, dll)

Kenyamanan dan kebersihan apotek

Keramahan dan kejujuran petugas

Penataan obat/ruang pajang

Aspek Keandalan (*Reability*)

Sistem antrian di *counter*

Kecepatan dalam mengerjakan resep

Ketepatan obat yang diterima

Aspek Ketanggapan (*Responsiveness*)

Kecekatan petugas dalam melayani

Ketersediaan petugas menangani keluhan secara cepat

Kemudahan menghubungi petugas yang berwenang

Aspek Jaminan (*Assurance*)

Pengetahuan petugas mengenai obat-obanya dan khasiatnya

Kelengkapan dan ketersediaan obat

Keaslian obat

Aspek Empati (*Empathy*)

Perhatian yang diberikan petugas kepada pelanggan

Pemberian konseling, informasi dan edukasi secara cepat dan tepat

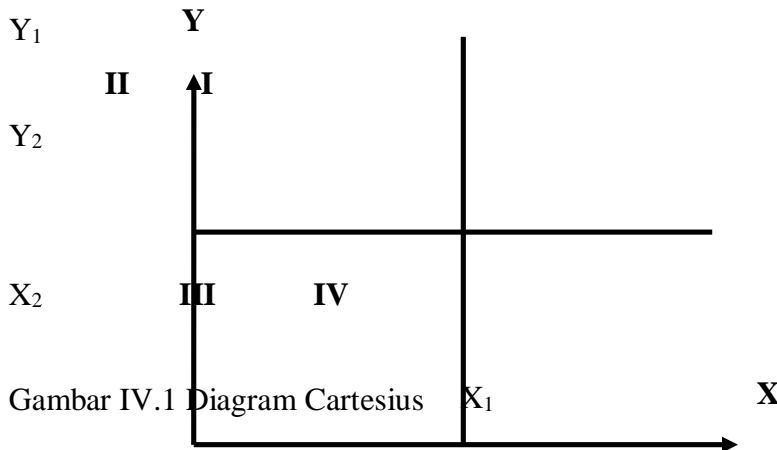
Kemudahan dalam berkomunikasi dengan petugas

Kemudahan dalam mendapatkan informasi dan keperluan lainnya

METODOLOGI PENELITIAN

Untuk menguji hipotesis, digunakan Diagram Cartesius yang dapat mengetahui tingkat kepentingan pelayanan menurut konsumen dan tingkat kepuasan konsumen terhadap pelayanan yang diberikan oleh perusahaan.

Diagram Cartesius dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar IV.1 Diagram Cartesius

Keterangan:

X = tingkat kepuasan konsumen akan layanan yang diberikan oleh perusahaan

Y = tingkat kepentingan konsumen akan layanan yang diberikan oleh perusahaan

X_1 = rata-rata tingkat kepuasan pelanggan yang diperoleh dari rata-rata hasil hitungan tingkat kepentingan konsumen

Y_1 = rata-rata tingkat kepuasan pelanggan yang diperoleh dari rata-rata hasil hitungan tingkat kepuasan konsumen

X_2 = rata-rata kedua, yg diperoleh dari jumlah rata-rata tingkat kepuasan dibagi dengan jumlah komponen yang berkaitan dengan pelayanan

Y_2 = rata-rata kedua, yang diperoleh dari jumlah rata-rata tingkatkepentingan dibagi dengan jumlah komponen yang berkaitan dengan pelayanan.

Dalam hal ini, digunakan skala 5 tingkat yang terdiri dari:

X = kepuasan

Y= kepentingan

1 = sangat tidak puas

1 = sangat tidak penting

2= tidak puas

2= tidak penting

3= netral

3= netral

4 = puas

4 = penting

5 = sangat puas

5 = sangat penting

Kelima penilaian tersebut diberikan bobot sebagai berikut:

Jawaban sangat penting/sangat puas diberi bobot 5

Jawaban penting/puas diberi bobot 4

Jawaban netral diberi bobot 3

Jawaban tidak penting/tidak puas diberi bobot 2

Jawaban sangat tidak penting/sangat tidak puas diberi bobot 1

Dalam penelitian ini terdapat 2 variabel yang diwakilkan oleh variabel X dan variabel Y, dimana variabel X adalah tingkat kepuasan dan variabel Y adalah tingkat kepentingan. Selanjutnya sumbu X akan diisi oleh skor tingkat kepuasan, sedangkan untuk sumbu Y diisi oleh skor tingkat kepentingan.

Kriteria hipotesis:

Kuadran I : item yang terdapat dalam kuadran ini dianggap sangat penting oleh konsumen dan pelayanannya sangat memuaskan sehingga perusahaan harus mempertahankan kualitas pelayanannya.

Kuadran II : item yang terdapat dalam kuadran ini dianggap sangat penting oleh pelanggan tetapi pelayanannya tidak memuaskan sehingga perusahaan harus meningkatkan kualitas pelayanannya. Hal ini perlu mendapat perhatian pimpinan perusahaan secara serius.

Kuadran III : item yang terdapat dalam kuadran ini dianggap kurang atau tidak penting oleh pelanggan dan pelayanan yang sudah ada kurang memuaskan sehingga tidak perlu dipersoalkan

Kuadran IV : item yang terdapat dalam kuadran ini dianggap kurang atau tidak penting oleh pelanggan tetapi pelayanan yang sudah ada sangat memuaskan.

Hasil Penelitian

Analisis yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan diagram Cartesius yang dapat digunakan untuk mengetahui tingkat kepuasan dan tingkat kepentingan kualitas pelayanan yang diterima oleh pelanggan.

Tabel 4. Hasil Kuesioner Pelayanan Pelanggan di salah satu Apotek di Kota Bandung

No	Kriteria Penilaian Pelayanan Apotek	Kepuasan (X)					Kepentingan (Y)				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
<i>Tangible</i>											
1	Kondisi fisik gedung apotek	0	4	12	23	11	0	0	2	24	24
2	Fasilitas lainnya (AC, parkir, toilet, TV)	1	6	12	19	12	0	0	2	26	22
3	Kenyamanan & kebersihan apotek	0	2	9	23	16	0	0	0	17	33
4	Penampilan petugas apotek	1	3	12	23	11	0	0	0	20	30

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

No	Kriteria Penilaian Pelayanan Apotek	Kepuasan (X)					Kepentingan (Y)				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
5	Keramahan dan kejujuran petugas	0	2	15	19	14	0	0	0	18	32
6	Penataan obat/ruang pajang	0	2	11	25	12	0	0	3	24	23
<i>Reability</i>											
7	Sistem antrian di <i>counter</i>	1	5	16	23	5	0	0	4	28	18
8	Kecepatan dalam mengerjakan resep	0	1	18	20	11	0	0	4	18	28
9	Ketepatan obat yang diterima	0	1	10	29	10	0	0	2	19	29
<i>Responsiveness</i>											
10	Kecepatan petugas dalam melayani	0	2	17	24	7	0	0	4	10	36
11	Ketersediaan petugas menangani keluhan secara cepat	0	4	17	22	7	0	0	3	16	31
12	Kemudahan menghubungi petugas yang berwenang	0	3	18	24	5	0	0	4	18	28
<i>Assurance</i>											
13	Pengetahuan petugas mengenai obat-obatan dan khasiatnya	0	1	11	24	14	0	0	3	12	35
14	Kelengkapan dan ketersediaan obat	0	0	15	23	12	0	0	3	17	30
15	Keaslian obat	0	1	9	27	13	0	0	2	18	30
<i>Empathy</i>											
16	Perhatian yang diberikan petugas kepada pelanggan	0	2	17	21	10	0	0	4	21	25
17	Pemberian konseling, informasi, dan edukasi secara cepat dan tepat	0	1	18	21	10	0	0	3	22	25
18	Kemudahan dalam berkomunikasi dengan petugas	0	2	17	22	9	0	0	4	22	24

19	Kemudahan dalam mendapatkan informasi dan keperluan lainnya	0	1	15	25	9	0	0	1	25	24
----	---	---	---	----	----	---	---	---	---	----	----

Tabel 4.2 Hasil Kuesioner Kualitas Pelayanan pada Kepuasan (X) Pelanggan di salah satu Apotek di Kota Bandung

No	Kriteria Penilaian Pelayanan Apotek	Kepuasan (X)					Total Skor	Rata-Rata (X ₁)
		1	2	3	4	5		
<i>Tangible</i>								
1	Kondisi fisik gedung apotek	0	8	36	92	55	191	3,82
2	Fasilitas lainnya (AC, parkir, toilet, TV)	1	12	36	76	60	185	3,7
3	Kenyamanan & kebersihan apotek	0	4	27	92	80	203	4,06
4	Penampilan petugas apotek	1	6	36	92	55	190	3,8
5	Keramahan dan kejujuran petugas	0	4	45	76	70	195	3,9

No	Kriteria Penilaian Pelayanan Apotek	Kepuasan (X)					Total Skor	Rata-Rata (X ₁)
		1	2	3	4	5		
6	Penataan obat/ruang pajang	0	4	33	100	60	197	3,94
<i>Reability</i>								
7	Sistem antrian di <i>counter</i>	1	10	48	92	25	176	3,52
8	Kecepatan dalam mengerjakan resep	0	2	54	80	55	191	3,82
9	Ketepatan obat yang diterima	0	2	30	116	50	198	3,96
<i>Responsiveness</i>								
10	Kecepatan petugas dalam melayani	0	4	51	96	35	186	3,72

11	Ketersediaan petugas menangani keluhan secara cepat	0	8	51	88	35	182	3,64
12	Kemudahan menghubungi petugas yang berwenang	0	6	54	96	25	181	3,62
<i>Assurance</i>								
13	Pengetahuan petugas mengenai obat-obatan dan khasiatnya	0	2	33	96	70	201	4,02
14	Kelengkapan dan ketersediaan obat	0	0	45	92	60	197	3,94
15	Keaslian obat	0	2	27	108	65	202	4,04
<i>Empathy</i>								
16	Perhatian yang diberikan petugas kepada pelanggan	0	4	51	84	50	189	3,78
17	Pemberian konseling, informasi, dan edukasi secara cepat dan tepat	0	2	54	84	50	190	3,8
18	Kemudahan dalam berkomunikasi dengan petugas	0	4	51	88	45	188	3,76
19	Kemudahan dalam mendapatkan informasi dan keperluan lainnya	0	2	45	100	45	192	3,84
	Total							72,68
	Rata-Rata (X_2)							3,83

Tabel 4.3 Hasil Kuesioner Kualitas Pelayanan pada Kepentingan (Y) Pelanggan di salah satu Apotek di Kota Bandung

No		Kepentingan (Y)		
----	--	-----------------	--	--

	Kriteria Penilaian Pelayanan Apotek	1	2	3	4	5	Tota l Scor	Rata- Rata (Y₁)
<i>Tangible</i>								
1	Kondisi fisik gedung apotek	0	0	6	96	120	222	4,44
2	Fasilitas lainnya (AC, parkir, toilet, TV)	0	0	6	104	110	220	4,4
3	Kenyamanan & kebersihan apotek	0	0	0	68	165	233	4,66
4	Penampilan petugas apotek	0	0	0	80	150	230	4,6
5	Keramahan dan kejujuran petugas	0	0	0	72	160	232	4,64
6	Penataan obat/ruang pajang	0	0	9	96	115	220	4,4
<i>Reability</i>								
7	Sistem antrian di <i>counter</i>	0	0	12	112	90	214	4,28
8	Kecepatan mengerjakan resep dalam	0	0	12	72	140	224	4,48
9	Ketepatan obat yang diterima	0	0	6	76	145	227	4,54
<i>Responsiveness</i>								
10	Kecepatan petugas dalam melayani	0	0	12	40	180	232	4,64
11	Ketersediaan petugas menangani keluhan secara cepat	0	0	9	64	155	228	4,56
12	Kemudahan menghubungi petugas yang berwenang	0	0	12	72	140	224	4,48
<i>Assurance</i>								
13	Pengetahuan petugas mengenai obat-obatan dan khasiatnya	0	0	9	48	175	232	4,64
14	Kelengkapan dan ketersediaan obat	0	0	9	68	150	227	4,54

15	Keaslian obat	0	0	6	72	15 0	228	4,56
<i>Empathy</i>								
16	Perhatian yang diberikan petugas kepada pelanggan	0	0	12	84	12 5	221	4,42
17	Pemberian konseling, informasi, dan edukasi secara cepat dan tepat	0	0	9	88	12 5	222	4,44
18	Kemudahan dalam berkomunikasi dengan petugas	0	0	12	88	12 0	220	4,4
19	Kemudahan dalam mendapatkan informasi dan keperluan lainnya	0	0	3	10 0	12 0	223	4,46
Total								85,58
Rata-Rata (Y ₂)								4,50

Persentase tingkat kepentingan terhadap kepuasan Pelanggan setelah dilakukan kuisisioner, didapat dengan rumus:

$$\text{Kepuasan (X1)/Kepentingan (Y1) x 100\%}$$

Tabel 1V.4 Hasil Persentase Tingkat Kepentingan-Kepuasan Pelanggan di salah satu Apotek di Kota Bandung

No	Kriteria Penilaian Pelayanan Apotek	Rerata Skor Kepuasan (X ₁)	Rerata Skor Kepentingan (Y ₁)	Persentase (%)
<i>Tangible</i>				
1	Kondisi fisik gedung apotek	3,82	4,44	86,04
2	Fasilitas lainnya (AC, parkir, toilet, TV)	3,7	4,4	84,09
3	Kenyamanan & kebersihan apotek	4,06	4,66	87,12
4	Penampilan petugas apotek	3,8	4,6	82,61
5	Keramahan dan kejujuran petugas	3,9	4,64	84,05
6	Penataan obat/ruang pajang	3,94	4,4	89,55
<i>Reability</i>				

7	Sistem antrian di <i>counter</i>	3,52	4,28	82,24
8	Kecepatan dalam mengerjakan resep	3,82	4,48	85,27
9	Ketepatan obat yang diterima	3,96	4,54	87,22
<i>Responsiveness</i>				
10	Kecepatan petugas dalam melayani	3.72	4.64	80.17
11	Ketersediaan petugas menangani keluhan secara cepat	3.64	4.56	79.82
12	Kemudahan menghubungi petugas yang berwenang	3.62	4.48	80.80
<i>Assurance</i>				
13	Pengetahuan petugas mengenai obat-obatan dan khasiatnya	4,02	4,64	86,64
14	Kelengkapan dan ketersediaan obat	3,94	4,54	86,78
15	Keaslian obat	4,04	4,56	88,60
<i>Empathy</i>				
16	Perhatian yang diberikan petugas kepada pelanggan	3,78	4,42	85,52

No	Kriteria Penilaian Pelayanan Apotek	Rerata Skor Kepuasan (X ₁)	Rerata Skor Kepentingan (Y ₁)	Persentase (%)
17	Pemberian konseling, informasi, dan edukasi secara cepat dan tepat	3,8	4,44	85,59
18	Kemudahan dalam berkomunikasi dengan petugas	3,76	4,4	85,45
19	Kemudahan dalam mendapatkan informasi dan keperluan lainnya	3,84	4,46	86,10
	Total	72,68	85,58	1613,67
	Rata-Rata	X₂	Y₂	Persentase (%)
		3,83	4,50	84,93

Keterangan:

X₁ = jumlah skor/jumlah responden

- Y_1 = jumlah skor/jumlah responden
 X_2 = jumlah total X_1 /jumlah kuisioner
 Y_2 = Jumlah total Y_1 /jumlah kuisioner

Dari tabel tersebut, tingkat kepuasan dan tingkat kepentingan kualitas pelayanan menurut pelanggan dapat ditampilkan dalam diagram Cartesius sebagai berikut :



Gambar IV.2 Hasil survei tingkat kepuasan dan kepentingan pelanggan

Di salah satu Apotek di Kota Bandung

Keterangan :

1. Kondisi fisik gedung apotek
2. Fasilitas lainnya (AC, parkir, toilet, TV)
3. Kenyamanan & kebersihan apotek
4. Penampilan petugas apotek
5. Keramahan dan kejujuran petugas
6. Penataan obat/ruang pajang
7. Sistem antrian di *counter*
8. Kecepatan dalam mengerjakan resep
9. Ketepatan obat yang diterima
10. Kecepatan petugas dalam melayani
11. Ketersediaan petugas menangani keluhan secara cepat
12. Kemudahan menghubungi petugas yang berwenang
13. Pengetahuan petugas mengenai obat-obatan dan khasiatnya
14. Kelengkapan dan ketersediaan obat
15. Keaslian obat
16. Perhatian yang diberikan petugas kepada pelanggan

- 17 Pemberian konseling, informasi, dan edukasi secara cepat dan tepat
- 18 Kemudahan dalam berkomunikasi dengan petugas
- 19 Kemudahan dalam mendapatkan informasi dan keperluan lainnya

PEMBAHASAN

Dari diagram tersebut dapat dianalisis sebagai berikut:

Kondisi fisik gedung apotek : terletak pada kuadran III dengan koordinat (3,82 : 4,44).Hal ini mengindikasikan bahwa responden secara umum menganggap kondisi fisik gedung di salah satu Apotek di Kota Bandung kurang memuaskan walaupun hal tersebut tidak terlalu penting bagi mereka. Namun yang harus diperhatikan untuk kriteria ini adalah gedung apotek harus menunjukkan ciri khas Apotek dengan logo dan tampilannya.

Fasilitas lainnya (AC, parkir, toilet,TV, dll) : terletak pada kuadran III dengan koordinat (3,7 : 4,4).Hal ini mengindikasikan bahwa secara umum, responden menganggap bahwa fasilitas pelengkap di salah satu Apotek di Kota Bandung tidak begitu penting dan tidak begitu memuaskan. Ini adalah hasil secara umum, namun beberapa responden menyampaikan dalam kolom kritik dan saran bahwa ada baiknya untuk memperluas lahan parkir sehingga bisa menampung kendaraan dari pelanggan dan dari staff di salah satu Apotek di Kota Bandung. Selain itu pula, ada baiknya WC diperluas dan dibuat lebih terang agar lebih nyaman. Untuk fasilitas yang lain, diharapkan TV di ruang tunggu ditambah agar pasien bisa menunggu antrian dengan lebih nyaman.

Kenyamanan dan kebersihan apotek : terletak pada kuadran I dengan koordinat (4,06 : 4,66).Hal ini mengindikasikan bahwa kenyamanan dan kebersihan dianggap sangat penting bagi responden dan kenyamanan dan kebersihan di salah satu Apotek di Kota Bandung sudah memuaskan. Namun terdapat responden yang mengisi kolom kritik dan saran, dimana pihak apotek sebaiknya lebih meningkatkan kenyamanan ruang tunggu dan kenyamanan parkir, mengingat lahan parkir yang terbatas dan jumlah kursi di ruang tunggu yang terbatas pula.

Penampilan petugas apotek: terletak pada kuadran II dengan koordinat (3,8 : 4,6) menunjukkan bahwa penampilan petugas di salah satu Apotek di Kota Bandung merupakan hal yang penting karena menunjang estetika dan profesionalitas namun ternyata penampilan petugas di salah satu Apotek di Kota Bandung kurang memuaskan. Hal ini perlu lebih diperperhatikan karena mengingat penampilan yang baik pun akan meningkatkan kepercayaan pelanggan untuk bisa mendapatkan produk yang berkualitas di salah satu Apotek di Kota Bandung. Beberapa pelanggan seringkali tidak mengenali antara petugas apotek dengan SPG (*Sales Promotion Girl*). Maka dari itu, sangatlah penting untuk petugas apotek untuk memiliki dan mengenakan seragam yang sama setiap hari untuk mempertegas kesan dari penampilan.

Keramahan dan kejujuran petugas: terletak pada kuadran I dengan koordinat (3,9 : 4,64).Hal ini mengindikasikan bahwa keramahan dan kejujuran petugas di salah satu Apotek di Kota Bandung sudah memuaskan dan hal ini sangatlah penting untuk dipertahankan karena meningkatkan kenyamanan dan keamanan pelanggan dalam upaya untuk tetap sehat.

Penataan obat/ ruang pajang : terletak pada kuadran IV dengan koordinat (3,94 : 4,4) menunjukkan bahwa penataan obat/ ruang pajang di salah satu Apotek di Kota Bandung sudah memuaskan walaupun menurut responden hal tersebut tidak begitu penting. Setelah

dianalisa, hal ini tidak begitu penting karena di salah satu Apotek di Kota Bandung terdapat banyak SPG yang siap membantu pelanggan mendapatkan item produk yang mereka butuhkan sehingga mereka tidak perlu sibuk mencari.

Sistem Antrian di *counter* : terletak pada kuadran III dengan koordinat (3,53 : 4,28) menunjukkan bahwa sistem antrian di *counter* di salah satu Apotek di Kota Bandung tidak memuaskan dan dianggap tidak penting oleh pelanggan. Namun beberapa responden menuliskan pada kolom kritik dan saran bahwa sistem antrian di *counter* kurang tertata, bahkan seringkali resep yang datang terakhir dilayani pertama. Menanggapi hal ini, sepertinya terdapat kendala kurangnya komunikasi dari petugas di apotek dimana resep yang dilayani adalah racikan atau bukan. Karena apabila racikan dan jumlahnya banyak, tentunya akan memakan waktu lebih lama daripada resep dengan item obat yang sedikit dan tidak perlu diracik.

Kecepatan dalam mengerjakan resep : terletak pada kuadran III dengan koordinat (3,82 : 4,48) menunjukkan bahwa kecepatan mengerjakan resep di salah satu Apotek di Kota Bandung dianggap kurang memuaskan dan kurang penting. Namun beberapa pelanggan, menuliskan dalam kotak kritik dan saran bahwa kecepatan dalam pelayanan resep haruslah ditingkatkan agar tidak menyita waktu. Namun dalam pelayanan apotek, sebisa mungkin dituntut untuk melayani secara cepat dan tepat. Namun yang harus diutamakan adalah tepatnya, jangan sampai ada kesalahan baik itu secara administrasi, farmasetik, klinis maupun pengentrian data di komputer (segi ekonomis). Maka dari itu, ada baiknya dipasangkan tulisan di ruang tunggu “Mohon bersabar, obat anda sedang kami siapkan dan kami periksa kembali” ataupun kata-kata lain yang memberikan pengertian kepada pasien atau yang menebus resep untuk bersabar dan tidak membuat petugas tergesa-gesa dalam melayani resep.

Ketepatan obat yang diterima : terletak pada kuadran I dengan koordinat (3,96 : 4,54) menunjukkan bahwa ketepatan obat yang diterima oleh pelanggan di salah satu Apotek di Kota Bandung sudah memuaskan dan dianggap penting oleh pelanggan. Hal ini tentu saja karena diterapkannya sistem *crosscheck* dari saat obat akan disiapkan hingga obat hendak diberikan kepada pasien. Hal ini perlu dipertahankan untuk meminimalisir *medication error* dan *drug related problem (DRP)*.

Kecekatan petugas dalam melayani : terletak pada kuadran II dengan koordinat (3,72 : 4,64) menunjukkan bahwa kecekatan petugas di salah satu Apotek di Kota Bandung dalam melayani pelanggan sangatlah penting namun kurang memuaskan. Hal ini kemungkinan dikarenakan beberapa faktor, diantaranya adalah kurangnya komunikasi kepada pelanggan bahwa resepnya harus diracik atau antrian sedang banyak, namun ada kalanya terdapat gangguan dalam sistem komputer terkait gangguan pada *server* sehingga prosesnya menjadi lama. Selain itu pula, sering kali terdapat ketidaksesuaian jumlah saldo barang di komputer dengan stok fisik karena barang sudah datang namun jumlahnya belum diinput oleh BM.

Ketersediaan petugas menangani keluhan secara cepat : terletak pada kuadran II dengan koordinat (3,64 : 4,56) menunjukkan bahwa kesediaan petugas menangani keluhan secara cepat di salah satu Apotek di Kota Bandung kurang memuaskan padahal responden menganggap hal ini cukup penting. Hal ini kemungkinan karena petugas apotek sedang berusaha menganalisa resep serta petugas apotek sedang sibuk dan terburu-buru akibat keterbatasan karyawan. Namun, bisa juga keluhan terlayani kurang cepat karena petugas harus menggali informasi yang lebih banyak dari literatur agar tidak keliru dalam memberikan informasi atau menanggapi keluhan dari pelanggan.

Kemudahan menghubungi petugas yang berwenang : terdapat pada kuadran III dengan koordinat (3,62 : 4,48) menunjukkan bahwa kemudahan menghubungi petugas yang berwenang di salah satu Apotek di Kota Bandung merupakan hal yang tidak begitu penting dan pelayanannya dianggap kurang memuaskan. Berdasarkan beberapa komentar responden pada kolom kritik dan saran, ketidakpuasan ini lebih dikarenakan sulitnya menghubungi telepon apotek. Kemungkinan lain, yaitu dikarenakan seringnya pelanggan menelepon pada saat telepon sedang digunakan sehingga telepon pelanggan yang bersangkutan tidak bisa terhubung dengan telepon di salah satu Apotek di Kota Bandung.

Pengetahuan petugas mengenai obat-obatan dan khasiatnya : terletak pada kuadran I dengan koordinat (4,02 : 4,64), dimana pengetahuan petugas mengenai obat-obatan dan khasiatnya merupakan hal yang penting bagi responden dan pengetahuan petugas mengenai obat-obatan dan khasiatnya di salah satu Apotek di Kota Bandung sudah memuaskan. Setelah kami mengamati, hal ini penting karena meminimalisir pelanggan untuk memeriksakan diri ke dokter. Tentu saja petugas di salah satu Apotek di Kota Bandung memberikan informasi kepada pelanggan secukupnya dan menyarankan pelanggan ke dokter apabila terdapat gejala lain yang tidak spesifik dan beresiko tinggi. Kelengkapan dan ketersediaan obat : terletak pada kuadran I dengan koordinat (3,94 : 4,54) menunjukkan bahwa kelengkapan dan ketersediaan obat di salah satu Apotek di Kota Bandung merupakan hal yang penting di mata responden dan selama ini obat di salah satu Apotek di Kota Bandung sudah tersedia cukup lengkap, sehingga pelanggan merasa puas walaupun beberapa responden mengharapkan harga jual obat dapat lebih rendah. Maka dari itu, sangat penting di salah satu Apotek di kota Bandung menjaga dengan benar kualitas dan ketersediaan obatnya agar tetap dapat menjadi mitra pilihan dari pelanggannya untuk tetap sehat.

Keaslian Obat : terletak pada kuadran I dengan koordinat (4,04 : 4,56), dimana hal ini menunjukkan bahwa keaslian obat di salah satu Apotek di Kota Bandung merupakan hal yang penting bagi pelanggan dan keaslian obat di salah satu Apotek di kota Bandung sudah memuaskan. Keaslian obat merupakan kualitas yang perlu dijaga untuk menjaga kepercayaan dari pelanggan akan obat yang dibelinya, terkait dengan kriteria nomor 14, beberapa pasien saat ini sudah mulai mengedepankan kualitas dan kuantitas disamping harga, maka dari itu, di salah satu Apotek di Kota Bandung tidak perlu khawatir dengan selisih harga dengan apotek lain selama di salah satu Apotek di kota Bandung bisa menjaga kualitas dari keaslian dan ketersediaan perbekalan farmasinya untuk menunjang kebutuhan pelanggan untuk tetap sehat terutama dalam mewujudkan masyarakat yang cerdas dalam swamedikasi.

Perhatian yang diberikan petugas kepada pelanggan : terletak pada kuadran III dengan koordinat (3,78 : 4,08) menunjukkan bahwa perhatian yang diberikan petugas kepada pelanggan kurang memuaskan walaupun responden menganggap hal tersebut kurang begitu penting. Walaupun hal tersebut dianggap kurang penting, namun kepuasan pelanggan harus tetap diperhatikan karena dengan perhatian yang tulus, pasien akan lebih merasa nyaman dan percaya kepada kita terutama pasien-pasien yang geriatri dan bukan dari golongan kelas atas yang bisa dengan mudahnya ke dokter. Dengan perhatian yang tulus yang bisa kita berikan, minimal dengan 6 S (Senyum, Salam, Sapa, Sopan, Santun dan Sabar). Seringkali saat pelanggan sedang banyak, kita mengesampingkan pelanggan swamedikasi yang banyak bertanya tentang keluhan penyakitnya dan tentang obat yang akan dibelinya. Padahal seorang pelanggan atau pasien berharap bisa mendapatkan obat yang lebih murah dan mendapat informasi yang lebih rinci dan jelas untuk bisa kembali sehat. Kita sebagai

farmasis harus bisa lebih sabar dan tulus dalam menanggapi pasien seperti itu, karena mungkin saja, beliau sangat mempercayakan kepada kita untuk bisa mengatasi sakitnya karena mungkin, beliau tidak memiliki cukup biaya untuk berobat ke dokter.

Pemberian Konseling, Informasi dan Edukasi (KIE) secara cepat dan tepat : terletak pada kuadran III dengan koordinat (3,8: 4,44) menunjukkan bahwa pemberian konseling, informasi dan edukasi secara cepat dan tepat kepada pelanggan di salah satu Apotek di Kota Bandung dianggap tidak begitu penting dan kurang memuaskan. Memang pemberian KIE yang tepat cukup menyita waktu, terutama apabila yang menebus obat bukanlah pasien yang bersangkutan, sehingga menyepelkan KIE, Namun kita harus tetap memberikan KIE yang baik dan tepat agar dapat turut serta meningkatkan keberhasilan pengobatan pasien.

Kemudahan dalam berkomunikasi dengan petugas : terletak pada kuadran III dengan koordinat (3,76 : 4,4), dimana hal ini menunjukkan bahwa kemudahan dalam berkomunikasi dengan petugas di salah satu Apotek di Kota Bandung dianggap tidak terlalu penting oleh pelanggan namun pelanggan merasa kurang puas dengan kemudahan dalam berkomunikasi dengan petugas. Hal ini perlu ditingkatkan untuk menjaga keakraban dengan pelanggan. Karena apabila kita mengenal pelanggan kita, maka kita dapat memberikan pelayanan yang terbaik untuknya.

Kemudahan dalam mendapatkan informasi dan keperluan lainnya : terletak pada kuadran IV dengan koordinat (3,84 : 4,46), dimana hal ini menunjukkan bahwa kemudahan dalam mendapatkan informasi dianggap kurang penting oleh responden namun responden sudah cukup puas dalam mendapatkan informasi dan keperluan lainnya. Hal ini tentu harus tetap dipertahankan untuk meningkatkan kepercayaan pelanggan untuk dapat mengandalkan petugas di salah satu Apotek di Kota Bandung.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil pengamatan, umumnya pelanggan yang datang di salah satu Apotek di Kota Bandung sudah merasa cukup puas dengan pelayanan di Apotek. Hal ini ditunjukkan dengan tingkat kepuasan total yaitu 84,93 % hal ini sudah merupakan hal yang cukup membanggakan. Namun, sebisa mungkin hal ini perlu ditingkatkan kembali. Dalam hal ini terdapat beberapa hal yang harus lebih diperhatikan, diantaranya adalah hal-hal yang masuk kedalam kuadran II karena pada kuadran ini hal tersebut dianggap penting oleh pelanggan namun masih belum terpuaskan oleh pelayanan di salah satu Apotek di kota Bandung. Hal-hal tersebut mencakup kecekatan petugas dalam melayani, ketersediaan petugas menangani keluhan secara cepat serta penampilan petugas apotek. Apabila diperhatikan, ketiga hal ini masuk kedalam kinerja petugas. Maka dari itu, perlu adanya peningkatan kinerja petugas.

Hal ini dapat dilakukan dengan beberapa cara, diantaranya :

Meningkatkan rapat koordinasi, dimana petugas bisa leluasa menyampaikan keluhan dan aspirasinya kepada manager dan kepada petugas yang lain. Terkadang setiap personel petugas memiliki suatu masalah atau keluhan perlu diselesaikan secara bersama, sehingga masalah tersebut dapat selesai dengan cepat dan tepat. Dengan penyelesaian masalah secara bersama tentu saja akan meningkatkan kebersamaan dan kekompakan yang bisa membuat petugas lebih nyaman satu sama lain dan lebih profesional dalam bekerja karena terjalin *sharing* informasi.

Diadakannya kegiatan *outdoor*, seperti kegiatan bersama secara berkala setiap minggu atau setiap bulan yang dibiayai dari iuran bersama. Adapun tujuan dari kegiatan ini adalah untuk menurunkan kejenuhan dari rutinitas yang ada serta meningkatkan keakraban antar petugas, sehingga semangat kerja dapat diperbaharui dan kinerja dapat lebih ditingkatkan.

Diadakannya semacam penghargaan (*award*) yang mampu meningkatkan kinerja petugas untuk lebih baik, dimana petugas yang mendapat penghargaan sebagai “*employee of the month*” berhak mendapatkan sesuatu sebagai imbalannya. Hal ini tentu akan memacu petugas untuk bekerja lebih baik dan lebih giat. Namun dalam hal ini perlu adanya seseorang yang mampu menilai secara objektif dengan kriteria yang tentunya telah disepakati dan divalidasi.

Untuk penampilan petugas, ada baiknya hal ini ditinjau lebih lanjut di rapat koordinasi karena untuk membuat seragam tentunya butuh biaya yang tidak sedikit. Namun, hal ini bisa diantisipasi dengan membuat blazer (untuk wanita) atau rompi (untuk pria) yang seragam yang bisa didobel dengan baju primer saat bekerja. Selain lebih praktis dan mudah dilepas (terutama saat hendak makan atau istirahat), blazer atau rompi bisa digunakan untuk 3 hari kerja sehingga meminimalisir cucian dari petugas apotek. Namun agar blazer atau rompi tetap dalam keadaan yang tetap segar, perlu ditunjang dengan AC (Air Conditioner) dimana dengan suhu ruangan yang terkendali, akan meningkatkan kenyamanan kerja dan meminimalisir keringat yang bisa mengurangi estetika dan umur pakai dari blazer atau rompi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wan-Yu Liu, Yen-Hsiang Liu, Shing-Yi Huang, and Hao-Zhi Wen, 2010. Measuring the Relationship between Customers' Satisfaction and Cognitions: A Case of Janfusun Fancyworld in Taiwan. World Academy of Science, Engineering and Technology. 47: 856-862
2. Kuan-Yu Hu, 2013. “Application Of Importance-Performance Analysis To Improve Cold Logistics Services Quality”. Department of Marketing Management, Shu-Te University Taiwan. Bali Business and Information. F186-F193.
3. Yu-Kai Huang, Yi-Wei Kuo and Shi-Wei Xu, 2009. “Applying Importance-Performance Analysis To Evaluate Logistics Service Quality For Online Shopping Among Retailing Delivery”. Institute of Publishing and Culture Enterprise Management, Nanhua University Taiwan. International Journal of Electronic Business Management, Vol. 7, No. 2, pp. 128-136.
4. Angelo Riviezzo, Alessandro de Nisco and Maria Rosaria Napolitano, 2008. “Importance-performance analysis as a tool in evaluating town centre management effectiveness”. Department of Analysis of Social and Economic Systems, University of Sannio, Benevento, Italy. International Journal of Retail & Distribution Management Vol. 37 No. 9, pp. 748-764.
5. Meng Seng Wong, Nishimoto Hideki And Philip George, 2011. “The Use Of Importance-Performance Analysis (IPA) In Evaluating Japan's E-Government Services. Nottingham University, Business School, Malaysia, Journal of Theoretical and Applied Electronic Commerce Research. Vol. 6 , No. 2, pp. 17-30.

Profil *Anticholinergic Burden* Akibat Penggunaan Antipsikotik Pada Pasien Psikogeriatri di RS Jiwa Dr. Radjiman Wediodiningrat Lawang (RSJ Lawang)

Angga Gyzanda,^{1*}

¹Instalasi Farmasi RS Jiwa Dr. Radjiman Wediodiningrat Lawang, Malang 65208, INDONESIA

*Email korespondensi: angga.gyzanda@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Apoteker yang melakukan praktik kefarmasian di Rumah Sakit Jiwa berperan dalam mengurangi risiko jatuh akibat penggunaan antipsikotik.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengukur profil *anticholinergic burden* pada pasien psikogeriatri yang mendapatkan antipsikotik di unit Psikogeriatri RSJ Lawang pada rentang Oktober s.d. Desember 2017.

Metode: Metode penelitian yang digunakan adalah metode penelitian deskriptif dengan studi restropektif di unit Psikogeriatri RSJ Lawang. Data diambil dari catatan rekam medik pasien. Analisis mengacu pada aplikasi *medichec.com/assessment* serta jurnal pendamping *Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients (Pfistermeister et al,2017)*. Sampel penelitian adalah pasien psikogeriatri penderita skizofrenia & alzeimer di unit Psikogeriatri RSJ Lawang periode Oktober s.d. Desember 2017.

Hasil penelitian: Objek penelitian sejumlah 57 pasien dengan gangguan jiwa skizofrenia dan alzeimer di ruang rawat inap unit Psikogeriatri RSJ Lawang. Antipsikotik seperti triheksifenidil, quetiapin, clozapin, dan chlorpromazin banyak digunakan dan memberikan angka *anticholinergic burden* tinggi. Hasil analisis menunjukkan kombinasi antipsikotik tersebut memberikan angka *anticholinergic burden* tinggi dengan skor di atas 2 (dua). Hasil analisis menunjukkan 47,37% pasien memiliki angka *anticholinergic burden* di atas 2 (dua) yang berarti memiliki risiko jatuh dan 52,63% memiliki angka *anticholinergic burden* 0-2 yang relatif aman.

Kesimpulan: Antipsikotik dengan skor *anticholinergic burden* tinggi masih sering digunakan dalam terapi kondisi skizofrenia & alzeimer di RSJ Lawang yang memberikan angka *anticholinergic burden* di atas 2 (dua) bagi pasien psikogeriatri. Penggunaan antipsikotik tersebut di unit Psikogeriatri RSJ Lawang masih sering diberikan secara kombinasi. Perlu disarankan agar mengurangi kombinasi penggunaan antipsikotik dengan angka *anticholinergic burden* tinggi.

Kata Kunci: *anticholinergic burden*, antipsikotik, apoteker, pasien psikogeriatri.

PENDAHULUAN

Obat-obat antikolinergik sering diresepkan untuk pasien geriatri. Pada penelitian di Australia akhir-akhir ini, 42% pasien dengan usia di atas usia 75 tahun mendapatkan obat-obat golongan antikolinergik. Pada umumnya pasien psikogeriatri lebih sensitif terhadap efek samping dari obat-obat golongan antikolinergik. Obat-obat dengan efek antikolinergik

digunakan untuk kondisi klinis yang luas, antara lain inkontinensia urin, demam hay, depresi, psikotik, penyakit ginjal kronis, dan penyakit parkinson. Bila memungkinkan, pasien geriatri sebaiknya menghindari mendapatkan obat-obat antikolinergik karena obat-obat ini memiliki efek samping yang cukup berisiko bagi pasien geriatri, antara lain konstipasi, mulut kering, mata kering, retensi urin, takikardi, dan gangguan kognitif seperti delirium dan kebingungan. Selain itu, banyak obat yang pada umumnya memiliki efek samping antikolinergik seperti antihistamin, antiaritmia, antidepresan, dan antipsikotik. Penggunaan obat-obat antikolinergik pada pasien psikogeriatric membutuhkan perhatian khusus karena adanya efek samping akibat potensi antikolinergik sentral dan perifer. Karena multi morbiditas dan polifarmasi, pasien psikogeriatric memiliki risiko tinggi terpapar efek samping antikolinergik sehingga perlu perhatian khusus pada pasien psikogeriatric yang mendapatkan obat-obat antikolinergik.

Pasien psikogeriatric adalah pasien geriatri yang juga memiliki gangguan psikotik. Pasien psikogeriatric ini memiliki frekuensi tinggi mendapatkan obat-obat golongan antikolinergik yang tentunya berpotensi memiliki risiko jatuh lebih tinggi karena potensi efek antikolinergik dari obat-obat golongan antikolinergik. Gangguan kognitif akibat efek samping dari obat-obat golongan antikolinergik seperti delirium terutama pada pasien psikogeriatric dapat menghadirkan risiko jatuh karena adanya gangguan koordinasi gerak dan pemusatan perhatian. Kondisi ini tentu berbahaya pada keselamatan pasien.

Potensi antikolinergik pada obat-obat antipsikotik bervariasi yang potensi tiap jenis obat ditentukan dalam suatu skala *anticholinergic burden*. Berdasarkan skala *anticholinergic burden*, tiap obat antikolinergik ditentukan dalam kategori level 1 (potensi rendah) hingga level 3 (potensi tinggi). Obat-obat antipsikotik memiliki potensi tinggi adanya potensi antikolinergik seperti clozapin dan chlorpromazin. Potensi antikolinergik semakin tinggi bila antipsikotik dengan potensi antikolinergik tinggi diberikan secara kombinasi kepada pasien psikogeriatric.

Salah satu metode klasifikasi yang sering digunakan dalam mengidentifikasi dampak obat-obat antipsikotik yang memiliki efek antikolinergik terhadap pasien psikogeriatric adalah dengan menggunakan skala *Anticholinergic Burden*. Metode skala *Anticholinergic Burden* ini mengklasifikasi obat-obat antikolinergik dalam tiga kategori.

Gangguan kognitif akibat adanya efek samping penggunaan obat-obat antikolinergik pada pasien geriatri telah banyak dibahas di berbagai macam literatur dan penelitian. Dalam dua tahun terakhir, dilakukan penelitian pada 13.004 komunitas dan pasien geriatri dengan hasil penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan antara penggunaan antikolinergik dengan peningkatan risiko kumulatif gangguan kognitif. *The longitudinal German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe)* menunjukkan adanya peningkatan risiko demensia pada penggunaan kronis antikolinergik pada penelitian cohort dengan sampel 2.605 pasien. Penting untuk dicatat bahwa penggunaan bersama beberapa antikolinergik berakibat efek antikolinergik kumulatif. Mate *et al.* mencatat pada penelitian 1,044 komunitas geriatri penderita *community-dwelling elderly* dalam analisis multivarian bahwa kondisi demensia terkait erat dengan angka *anticholinergic burden*. Penggunaan obat-obat dengan efek antikolinergik menyebabkan penurunan kondisi psikiatri sebanyak 0,33 poin dengan metode pengukuran menggunakan *Mini-Mental State Examination (MMSE)* dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan obat-obat antikolinergik.

Sepanjang pengetahuan peneliti, masih saja ada data terbatas untuk menjelaskan hubungan antara penggunaan obat-obat antikolinergik dan gangguan kognitif yang rentan

menghadirkan risiko jatuh sebagaimana didokumentasikan dalam penelitian-penelitian di Eropa. Secara umum, juga didapatkan data terbatas penggunaan obat-obat antikolinergik pada pasien psikogeriatri. Karena itu, peneliti melakukan penelitian epidemiologi *anticholinergic burden* hubungannya dengan gangguan kognitif dengan sample sebanyak 57 pasien dengan gangguan jiwa skizofrenia dan alzeimer di ruang rawat inap unit Psikogeriatri RSJ Lawang, menggunakan metode penelitian deskriptif dengan studi restropektif di ruang rawat inap unit Psikogeriatri RSJ Lawang.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Data status pasien di Rekam Medis Elektronik dalam Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIM RS).

Metode

a. Penelitian epidemiologi *anticholinergic burden* hubungannya dengan gangguan kognitif dengan sample sebanyak 57 pasien dengan gangguan jiwa skizofrenia dan alzeimer di ruang rawat inap unit Psikogeriatri RSJ Lawang, menggunakan metode penelitian deskriptif dengan studi restropektif di ruang rawat inap unit Psikogeriatri RSJ Lawang.

b. Analisis menggunakan aplikasi *medichec.com/assessment* untuk menentukan skor *anticholinergic burden* tiap pasien. Kemudian dilakukan pengukuran profil skoring akumulatif pada penggunaan skala *anticholinergic burden* semua pasien psikogeriatri di RSJ Lawang.

HASIL

Hasil analisis menunjukkan kombinasi antipsikotik yang diberikan kepada total 57 sampel di ruang rawat inap psikogeriatri di RSJ Lawang memberikan profil *anticholinergic burden* tinggi dengan skor di atas 2 (dua).

Hasil analisis menunjukkan 45,71% pasien jenis kelamin laki-laki memiliki angka *anticholinergic burden* di atas 2 (dua) yang berarti memiliki risiko jatuh dan 54,29% memiliki angka *anticholinergic burden* 0-2 yang relatif aman. (Tabel 1 dan Gambar 1)

Hasil analisis menunjukkan 50% pasien jenis kelamin perempuan memiliki angka *anticholinergic burden* di atas 2 (dua) yang berarti memiliki risiko jatuh dan 50% memiliki angka *anticholinergic burden* 0-2 yang relatif aman. (Tabel 2 dan Gambar 2)

Hasil analisis menunjukkan 47,37% total pasien psikogeriatri memiliki angka *anticholinergic burden* di atas 2 (dua) yang berarti memiliki risiko jatuh dan 52,63% memiliki angka *anticholinergic burden* 0-2 yang relatif aman. (Tabel 3 dan Gambar 3)

Antipsikotik dengan potensi tinggi (skor *anticholinergic burden* di atas 2) yang banyak diberikan kepada pasien psikogeriatri di RSJ Lawang yaitu Clozapin (5 pasien) dan Chlorpromazin (4 pasien) yang semuanya diberikan secara kombinasi dengan obat lain yang juga memiliki skor *anticholinergic burden*. (Tabel 4 dan Gambar 4)

PEMBAHASAN

Pasien psikogeriatry adalah pasien geriatry yang juga memiliki gangguan psikotik. Pasien psikogeriatry ini memiliki frekuensi tinggi mendapatkan obat-obat golongan antikolinergik yang tentunya berpotensi memiliki risiko jatuh lebih tinggi karena potensi efek antikolinergik dari obat-obat golongan antikolinergik. Gangguan kognitif akibat efek samping dari obat-obat golongan antikolinergik seperti delirium terutama pada pasien psikogeriatry dapat menghadirkan risiko jatuh karena adanya gangguan koordinasi gerak dan pemusatan perhatian. Kondisi ini tentu berbahaya pada keselamatan pasien.

Potensi antikolinergik pada obat-obat antipsikotik bervariasi yang potensi tiap jenis obat ditentukan dalam suatu skala *anticholinergic burden*. Berdasarkan skala *anticholinergic burden*, tiap obat antikolinergik ditentukan dalam kategori level 1 (potensi rendah) hingga level 3 (potensi tinggi). Obat-obat antipsikotik memiliki potensi tinggi adanya potensi antikolinergik seperti clozapin dan chlorpromazin. Potensi antikolinergik semakin tinggi bila antipsikotik dengan potensi antikolinergik tinggi diberikan secara kombinasi kepada pasien psikogeriatry.

Pada penelitian ini, dilakukan perhitungan skor *Anticholinergic Burden* dengan sampel 57 pasien rawat inap psikogeriatry di ruangan rawat inap di unit psikogeriatry RSJ Lawang pada rentang waktu Oktober s.d. Desember 2017. Hasil analisis menunjukkan 45,71% pasien jenis kelamin laki-laki memiliki angka *anticholinergic burden* di atas 2 (dua) yang berarti memiliki risiko jatuh dan 54,29% memiliki angka *anticholinergic burden* 0-2 yang relatif aman. Hasil analisis menunjukkan 50% pasien jenis kelamin perempuan memiliki angka *anticholinergic burden* di atas 2 (dua) yang berarti memiliki risiko jatuh dan 50% memiliki angka *anticholinergic burden* 0-2 yang relatif aman. Hasil analisis menunjukkan 47,37% total pasien psikogeriatry memiliki angka *anticholinergic burden* di atas 2 (dua) yang berarti memiliki risiko jatuh dan 52,63% memiliki angka *anticholinergic burden* 0-2 yang relatif aman.

Kondisi ini menunjukkan bahwa persentase pasien psikogeriatry di RSJ Lawang cukup tinggi yang memiliki risiko jatuh akibat penggunaan antipsikotik dengan potensi antikolinergik risiko tinggi. Selain itu, penggunaan kombinasi antipsikotik dan golongan lain yang memiliki potensi antikolinergik tinggi juga menyebabkan skor *anticholinergic burden* pasien menjadi tinggi.

Apoteker berperan dalam melakukan analisis perhitungan skor potensi *anticholinergic burden* ini dan memberikan rekomendasi kepada dokter untuk mengurangi penggunaan obat-obat dengan potensi *anticholinergic burden* tinggi atau mengurangi kombinasi terlalu banyak obat dengan skor *anticholinergic burden* tinggi.

KESIMPULAN

Profil persentase pasien psikogeriatry dengan skor *anticholinergic burden* tinggi (skor di atas 3) di RSJ Lawang masih tergolong tinggi yaitu hasil analisis menunjukkan 47,37% total pasien psikogeriatry memiliki angka *anticholinergic burden* di atas 2 (dua) yang berarti memiliki risiko jatuh dan 52,63% memiliki angka *anticholinergic burden* 0-2 yang relatif aman. Sehingga perlu perhatian khusus kolaborasi profesi pemberi asuhan kepada pasien psikogeriatry terutama dokter dan apoteker agar mengurangi penggunaan obat-obat dengan potensi *anticholinergic burden* tinggi atau mengurangi kombinasi terlalu banyak obat dengan skor *anticholinergic burden* tinggi.

Apoteker berperan dalam memberikan pelayanan kesehatan berorientasi keselamatan pasien dalam hal ini risiko jatuh yaitu memberikan rekomendasi kepada dokter agar mengurangi penggunaan obat-obat dengan potensi *anticholinergic burden* tinggi atau mengurangi kombinasi terlalu banyak obat dengan skor *anticholinergic burden* tinggi untuk mengurangi efek samping delirium yang berakibat kemungkinan risiko jatuh terutama pada pasien psikogeriatrici.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan syukur kepada Allah SWT atas segala karunia Nya sehingga peneliti mampu menjalankan penelitian dengan baik

Kepada kedua orang tua saya tercinta, atas doa restu untuk kelancaran penelitian ini.

Kepada istri saya tercinta, Dian Rismawati, atas segala dukungannya yang tanpa kenal lelah.

Kepada Direktur Utama dan jajaran direksi RS Jiwa Dr. Radjiman Wediodiningrat Lawang atas fasilitas yang diberikan untuk terselenggaranya penelitian ini.

Kepada Kepala Instalasi Farmasi RSJ Lawang, atas segala masukannya yang luar biasa terhadap penelitian ini.

Penelitian ini belum pernah dipresentasikan sebelumnya dengan Surat Pernyataan Klirens Etik terlampir.

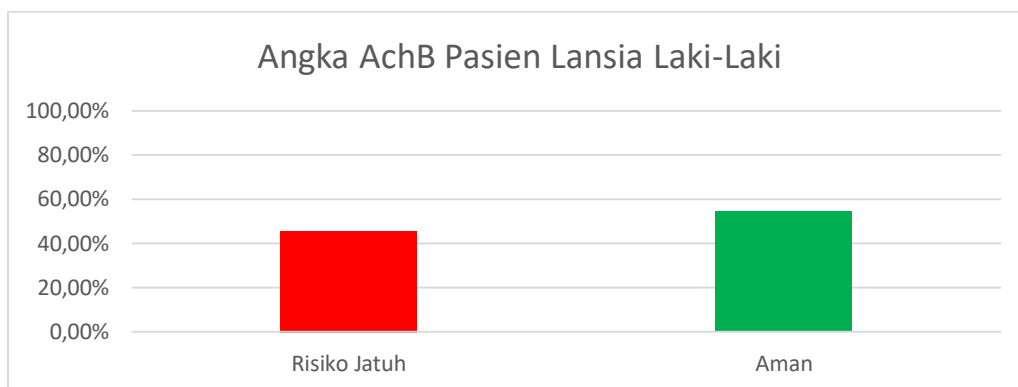
DAFTAR PUSTAKA

1. Pfistermeister, Barbara, Thomas Tu ¨mna², Karl-Gu ¨nter Gaßmann^{2,3}, Renke Maas, Martin F. Fromm¹. *Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients*. 2017. Nurnberg, Germany
2. Buku
3. Dipiro, Joseph T., et al. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach, 7th edition*. 2008. United States of America. p. 1051-1066, 1099-1122
4. Liebermann, Jeffrey A. and Allan Tasman. *Handbook of Psychiatric Drugs*. 2006. West Sussex, England

LAMPIRAN

Tabel 1. Profil *Anticholinergic Burden* Pasien Psikogeriatric Laki-Laki

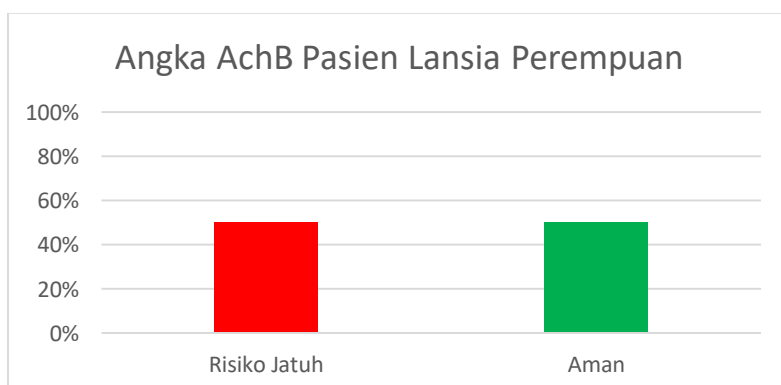
	Risiko Jatuh	Aman
Angka AchB Pasien Lansia Laki-Laki	45,71%	54,29%



Gambar 1. Profil *Anticholinergic Burden* Pasien Psikogeriatric Laki-Laki

Tabel 2. Profil *Anticholinergic Burden* Pasien Psikogeriatric Perempuan

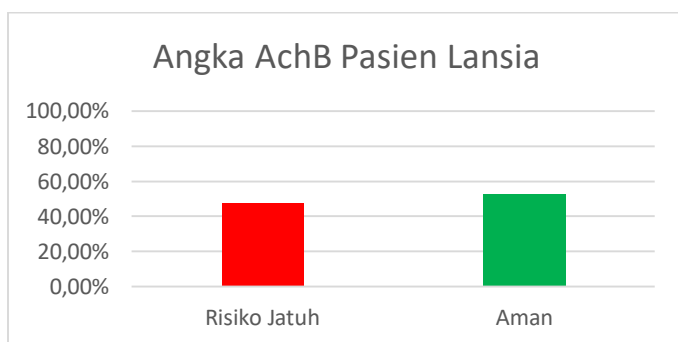
	Risiko Jatuh	Aman
Angka AchB Pasien Lansia Perempuan	50%	50%



Gambar 2. Profil *Anticholinergic Burden* Pasien Psikogeriatric Laki-Laki

Tabel 3. Profil *Anticholinergic Burden* Pasien Psikogeriatri Laki-Laki & Perempuan

	Risiko Jatuh	Aman
Angka AchB Pasien Lansia	47,37%	52,63%

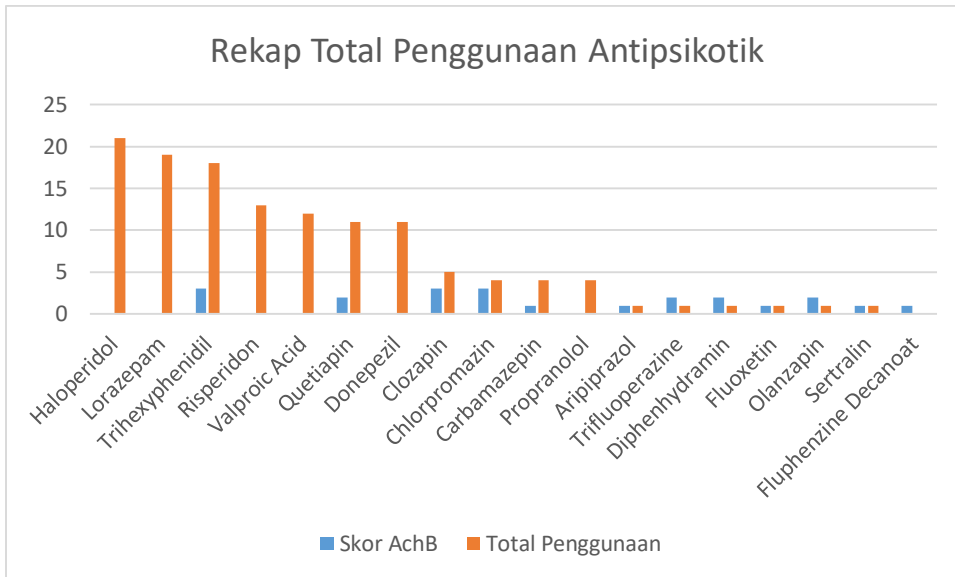


Gambar 3. Profil *Anticholinergic Burden* Pasien Psikogeriatri Laki-Laki & Perempuan

Tabel 4. Rekap Penggunaan Obat-Obat Antikolinergik di ruang rawat inap Psikogeriatri RSJ Lawang

Rekap Antipsikotik	Skor AchB	Total Penggunaan
Haloperidol	0	21
Lorazepam	0	19
Trihexyphenidil	3	18
Risperidon	0	13
Valproic Acid	0	12
Quetiapin	2	11
Donepezil	0	11
Clozapin	3	5
Chlorpromazin	3	4
Carbamazepin	1	4
Propranolol	0	4
Aripiprazol	1	1
Trifluoperazine	2	1
Diphenhydramin	2	1
Fluoxetin	1	1

Olanzapin	2	1
Sertralin	1	1
Fluphenzine Decanoat	1	0



Gambar 4. Rekap Penggunaan Obat-Obat Antikolinergik di ruang rawat inap Psikogeriatri RSJ Lawang

Aplikasi *Pillbox Reminder* Meningkatkan Kepatuhan Minum Obat Pasien Rawat Jalan Di Apotek Appo Farma1 Banjarbaru

Susanto Yugo¹, Alfian Riza¹, Abdullah Ibrahim², Rianto Leonov³

¹Akademi Farmasi ISFI Banjarmasin, Banjarmasin 70123, INDONESIA

²Management and Science University 40100, MALAYSIA

³Akademi Farmasi IKIFA, Jakarta 13470, INDONESIA

Korespondensi : yugosusanto@akfar-isfibjm.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Penyakit kronis dapat menimbulkan masalah dalam manajemen pengobatan dan perawatan pasien. Kepatuhan pasien sangat diperlukan untuk mencapai keberhasilan terapi, sehingga diperlukan intervensi untuk membantu meningkatkan kepatuhan pasien terhadap terapi.

Tujuan: Tujuan penelitian untuk mengetahui tingkat kepatuhan dan pengaruh pemanfaatan aplikasi *digital pillbox reminder* terhadap kepatuhan minum obat pada pasien penyakit kronis BPJS Program Rujuk Balik (PRB).

Metode: Penelitian dilakukan dengan rancangan kuasi-eksperimental. Pengambilan data secara prospektif selama periode 07 Maret – 07 April 2017. Subyek yang mengikuti penelitian dari awal sampai akhir penelitian sebanyak 42 pasien dengan intervensi berupa aplikasi *digital pillbox reminder*. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan kondisi tuli, buta huruf dan pasien dewasa berusia antara 18-65 tahun yang memiliki *smartphone*, namun tidak bisa mengoperasikannya. Pengumpulan data dengan wawancara dan pengisian kuesioner kepatuhan MMAS *pre* dan *post* intervensi aplikasi *digital pillbox reminder*.

Hasil penelitian: Tingkat kepatuhan minum obat sebelum intervensi: kepatuhan tinggi 7,14%, sedang 38,09%, dan rendah 54,76%. Sesudah intervensi : kepatuhan tinggi 47,61%, sedang 33,33%, dan rendah 19,04%. Terdapat perbedaan bermakna ($p=0,000$) kepatuhan minum obat sebelum ($5,45\pm 1,97$) dan sesudah ($7,24\pm 0,99$). Rata-rata perubahan adalah $1,79\pm 0,98$. Hasil uji regresi menunjukkan bahwa aplikasi *digital pillbox reminder* berpengaruh terhadap kepatuhan minum obat ($p=0,000$; $R Square 0,272$).

Kesimpulan: Penggunaan aplikasi *digital pillbox reminder* pada pasien penyakit kronis BPJS Program Rujuk Balik (PRB) dapat meningkatkan dan mempengaruhi kepatuhan minum obat pasien dalam menjalani terapi obat.

Kata Kunci: kepatuhan, *pillbox reminder*, pasien penyakit kronis

ABSTRACT

Background: Chronic illness can cause problems in the management of treatment and patient care. Patient compliance is necessary to achieve therapeutic success, so interventions are needed to help improve patient adherence to therapy.

Aim: The purpose of this study was to determine the level of medication adherence and the effect of digital pillbox reminder application on medication adherence in patients with chronic diseases BPJS Referral Program (PRB).

Method: The study was conducted with a quasi-experimental design, prospective data retrieval during the period from March 7 to April 7, 2017. Subjects who followed the study from the beginning to the end of the study of 42 patients with intervention in the form of digital pillbox reminder applications. Exclusion criteria are patients with deaf, illiterate and adult patients between 18-65 years old who own a smartphone but can not operate it. Data collection by interviewing and completing the MMAS adherence question pre and post digital pillbox reminder application intervention.

Results: Based on the results of the study, the level of adherence to taking medication before the intervention are: high adherence of 7.14%, moderate adherence 38.09%, and low adherence 54.76%. Levels of adherence after medication intervention were: high adherence 47.61%, moderate adherence 33.33%, and low adherence 19.04%. There was a significant difference ($p = 0,000$) of medication adherence before (5.45 ± 1.97) and after (7.24 ± 0.99). The average change is 1.79 ± 0.98 . Regression test results show that digital pillbox reminder application has an effect on medication adherence ($p = 0,000$; R Square 0,272)

Conclusion: The results concluded that the use of digital pillbox reminder application in patients with chronic diseases BPJS Referral Program (DRR) can improve and influence patient's medication adherence in undergoing drug therapy.

Key words: the adherence, pillbox reminder, chronic illness patients

PENDAHULUAN

Jumlah pasien penderita penyakit kronis dan membutuhkan pengobatan jangka panjang terus meningkat. Namun **kepatuhan pasien minum obat masih rendah**. Diperkirakan 125.000 kematian di Amerika disebabkan oleh ketidakpatuhan minum obat.⁽¹⁾ Kepatuhan rata-rata pasien pada terapi jangka panjang terhadap penyakit kronis di negara maju hanya sebesar 50%, sedangkan di negara berkembang jumlah tersebut bahkan lebih rendah.⁽²⁾ Kepatuhan pasien sangat diperlukan untuk mencapai keberhasilan terapi, terutama pada terapi penyakit tidak menular. Seperti diabetes, hipertensi, asma, kanker, gangguan mental, penyakit infeksi HIV/AIDS, dan tuberculosis. Penyakit kronis berupa penyakit jantung, stroke, kanker, PPOK (Penyakit Paru Obstruksi Kronis), dan diabetes menempati urutan tertinggi sebesar di Indonesia sebagai penyebab kematian.⁽³⁾ Prevalensi ini terus meningkat jika tidak diberikan tindakan nyata berupa pencegahan.

Beberapa intervensi yang dapat digunakan untuk membantu meningkatkan kepatuhan minum obat pada pasien antara lain konseling, Pelayanan Informasi Obat (PIO), pemberian *leaflet* edukasi, pemberian pesan singkat (SMS) pengingat dan motivasi, dan aplikasi yang terbaru yaitu *Digital Pillbox Reminder* yang berupa alarm pengingat waktu minum obat.

Penggunaan internet juga telah meningkat pada beberapa tahun terakhir, seperti pada tahun 2011, 26% penduduknya telah memiliki akses internet dan 79% diantaranya memiliki

mobile phone atau berlangganan.⁽⁴⁾ Teknologi komunikasi terbaru telah berkembang ke arah “*mobile health*” atau “*m-health*” atau dikenal juga dengan “*electronic health*” atau “*e-health*” yang menggunakan *mobile phone* untuk meningkatkan tujuan kesehatan yang ingin dicapai.

Menurut Alfian dan Wardati (2016) dalam penelitian tentang penggunaan aplikasi *Digital Pillbox Reminder* untuk meningkatkan kepatuhan pada penderita hipertensi menunjukkan bahwa kriteria kepatuhan tinggi pada *post* kelompok *digital pillbox reminder* setelah intervensi (46,67%) meningkat dibanding data *pre* yang hanya (20,00%).⁽⁵⁾ Sedangkan menurut Agustianuri (2015) pada penelitian dengan intervensi yang sama namun pada penderita penyakit diabetes melitus menunjukkan kepatuhan tinggi pada *post* perlakuan setelah intervensi sebesar (52,63%) jauh meningkat dibanding data *pre* yang hanya (5,27%).⁽⁶⁾ Hal ini menunjukkan bahwa aplikasi *digitalpillbox reminder* yang diaturkan oleh tenaga kefarmasian dapat memberikan dampak positif dalam peningkatan kepatuhan pasien minum obat. Hal ini didukung oleh penelitian Tan *et al.*, (2013), bahwa aplikasi berupa alarm otomatis pada telepon genggam dapat membantu mengingatkan pasien untuk meminum obat dan meningkatkan kepatuhan pasien.⁽⁷⁾

Apotek APPO Farma I Banjarbaru merupakan apotek yang melayani resep BPJS Program Rujuk Balik (PRB) dengan jenis obat rutin yang dikonsumsi selama 1 bulan, atau resep obat bagi pasien yang sudah terkontrol/stabil namun masih memerlukan pengobatan dalam jangka panjang. Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui tingkat kepatuhan minum obat pada pasien penyakit kronis dan pengaruh pemanfaatan *Digital Pillbox Reminder* terhadap kepatuhan minum obat pasien penyakit kronis BPJS PRB.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kuasi-eksperimental dengan rancangan *One group pretest-posttest design*. Jarak Antara *pre test* dan *post test* adalah 30 hari dan intervensi pemasangan aplikasi *digital pillbox reminder* di *smartphone* sampel dilakukan pada hari yang sama setelah pasien menjalani fase *pre test*. Penelitian dilakukan pada periode bulan Maret sampai April 2017 di Apotek APPO Farma I Banjarbaru. Populasi target adalah pasien penyakit kronis BPJS Program Rujuk Balik yang mengambil obat di Apotek APPO Farma I Banjarbaru. Populasi terjangkau adalah pasien penyakit kronis BPJS rawat jalan Program Rujuk Balik yang mengambil obat pada periode penelitian. Sejumlah 42 sampel berpartisipasi pada penelitian ini. Pengambilan sampel dengan teknik *consecutive sampling* dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dewasa usia 18-65 tahun dengan jenis penyakit kronis yang termasuk Program Rujuk Balik yang mendapat jenis obat oral, minimal satu kali sudah mendapat terapi pengobatan dari jenis penyakit tersebut, memiliki *handphone* berbasis *smartphone*, dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang tuli, buta huruf, dan tidak bisa mengoperasikannya *smartphone*.

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini adalah tingkat kepatuhan minum obat yang diukur menggunakan kuesioner MMAS yang sudah valid dan reliabel. Tingkat kepatuhan minum obat dikategorikan sebagai tingkat kepatuhan tinggi dengan skor 8, tingkat kepatuhan sedang dengan skor 6 sampai kurang dari 8, dan tingkat kepatuhan rendah dengan skor

kurang dari 6. Data dianalisis menggunakan uji statistika *Paired T-test*. Data hasil penelitian diekspresikan dalam bentuk Mean \pm SD dengan tingkat signifikansi $<0,05$.

HASIL

Hasil penelitian yang didapatkan berupa data tingkat kepatuhan sebelum dan setelah diberikan intervensi berdasarkan skor kuesioner MMAS yang diisi oleh sampel penelitian. Data tersebut tersaji pada Tabel 1 dan II.

Tabel 1. Persentase tingkat kepatuhan *pre* dan *post* penggunaan aplikasi *digital pillbox reminder*.

Fase	Skor MMAS					
	Kepatuhan Tinggi		Kepatuhan Sedang		Kepatuhan Rendah	
	N	%	N	%	N	%
<i>Pre</i>	3	7,14	16	38,09	23	54,76
<i>Post</i>	20	47,61	14	33,33	8	19,04

Tabel 2 Skor MMAS *Pre* dan *Post* Pada Sampel (*Mean \pm SD*)

Fase Penelitian	Mean \pm SD	p	Δ
<i>Pre Study</i>	5,45 \pm 1,97	0,000	1,79 \pm 0,98
<i>Post Study</i>	7,24 \pm 0,99		

Keterangan : p adalah nilai signifikansi dan Δ adalah selisih

Hasil penelitian selanjutnya yang didapatkan adalah alasan ketidakpatuhan pasien untuk meminum obat. Data ini didapatkan berdasarkan jawaban sampel pada kuesioner MMAS sebelum diberikan intervensi. Data tersebut tersaji pada Tabel 3.

Tabel 3. Alasan Ketidakpatuhan Minum Obat

No	Alasan Ketidakpatuhan	N= 39	%
1	Lupa	23	54,76
2	Sengaja tidak minum obat	14	33,33
3	Merasa Kondisi Memburuk	8	19,04
4	Lupa Membawa ketika Bepergian	9	21,42
5	Merasa Kondisi Membaik	14	33,33
6	Terganggu Keharusan Minum Obat	22	52,38

PEMBAHASAN

Populasi pada penelitian ini berjumlah 415 pasien. Sampel pada penelitian ini berjumlah 42 pasien penyakit kronis program rujuk balik. Adapun 373 pasien tidak bisa menjadi sampel karena tidak memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diantaranya 124 pasien karena faktor usia, 31 pasien baru pertama kali menjalani pengobatan penyakit kronis, 26 pasien tidak mendapatkan obat dengan sediaan oral, 53 pasien tidak memiliki *smartphone*, 79 pasien menolak berpartisipasi, dan 61 pasien terlewat untuk diminta mengikuti proses penelitian. Penyakit kronis yang diderita sampel adalah diabetes mellitus, hipertensi, jantung, asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), epilepsy, *schizophrenia*, stroke, dan *systemic lupus erythematosus*.

Persentase hasil tingkat kepatuhan menggunakan MMAS sebelum dan sesudah diberikan intervensi berupa aplikasi *digital pillbox reminder* pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Tabel 1 menunjukkan kepatuhan tinggi pada *post study* setelah pemberian intervensi aplikasi *digital pillbox reminder* sebesar (47,61 %) jauh meningkat dibanding data *pre* yang hanya (7,14 %). Hal ini menunjukkan bahwa aplikasi *digital pillbox reminder* yang diberikan dan dipasangkan pada *smartphone* oleh tenaga kefarmasian dapat memberikan dampak positif dalam peningkatan kepatuhan pasien penyakit kronis minum obat. Hal ini didukung oleh penelitian sejenis Tan *et al.*, (2013) menyatakan bahwa penggunaan *Mobile Application* yang di berikan oleh tenaga kefarmasian dapat meningkatkan kepatuhan minum obat dan para responden merasa puas dalam penggunaan aplikasi yang diberikan.⁽⁷⁾ Hal ini dikarenakan sistem pengingat menggunakan visual dan audio yang dapat lebih membantu pasien untuk mengingat. Selain itu, penelitian oleh Perdana (2016) menyatakan bahwa tingkat penerimaan aplikasi “pil anti lupa” (aplikasi *Pillbox* versi Bahasa Indonesia) pada pasien kronis secara keseluruhan sangat baik dengan skor rata-rata 4,31 dengan persentase 86,13%.⁽⁸⁾

Hasil uji normalitas data menggunakan uji *Kolmogrov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal sehingga dilakukan uji *parametrik* berupa uji *Paired T-test*. Hasil uji yang diperoleh menunjukkan nilai *significancy* $p < 0,05$. Nilai tersebut mengindikasikan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara skor kepatuhan pada *pre* intervensi dengan *post* intervensi aplikasi *digital pillbox reminder*. Hasil rata-rata *pre* dan *post* skor MMAS tersaji pada Tabel 2. Berdasarkan data pada Tabel 2 dapat terlihat peningkatan kepatuhan dari skor kepatuhan pada *pre* intervensi dengan *post* intervensi aplikasi *digital pillbox reminder* dimana pada *pre* nilai skor kepatuhan $5,45 \pm 1,97$ dan setelah mendapat intervensi meningkat menjadi $7,24 \pm 0,99$. Rata-rata perubahan nilai kepatuhan pada *pre* dan *post* intervensi Aplikasi *digital pillbox reminder* adalah $1,79 \pm 0,98$. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan Alfian & Wardati (2016) yang menjelaskan bahwa intervensi menggunakan aplikasi digital pengingat minum obat yang dipasangkan ke *smartphone* pasien hipertensi efektif meningkatkan kepatuhan minum obat secara signifikan.⁽⁵⁾ Penelitian lain untuk melihat efek penggunaan aplikasi digital pengingat minum obat terhadap kepatuhan minum obat pasien diabetes mellitus juga menunjukkan bahwa intervensi pemasangan aplikasi tersebut secara positif dapat meningkatkan kepatuhan minum obat dan menurunkan kadar gula darah sampel penelitian.⁽⁹⁾ Intervensi pemasangan aplikasi digital pengingat minum obat yang diberikan dapat meningkatkan mengingatkan dan meningkatkan kesadaran pasien untuk minum obat sehingga tujuan terapi yang diinginkan dapat tercapai maksimal.

Saat ini telah dikembangkan cara pengukuran untuk mengevaluasi kepatuhan pasien dalam pengobatan yaitu kuesioner MMAS. Kuesioner MMAS menyediakan informasi mengenai

kebiasaan yang berhubungan dengan rendahnya kepatuhan. Hal ini yang mungkin disebabkan oleh ketidaksengajaan (contohnya kelalaian atau terlupa minum obat), sengaja (tidak minum obat saat merasa penyakitnya bertambah parah atau membaik dan atau mengubah dosis atau jadwal minum obat), dan kurangnya pengetahuan tentang penyakit kronis dan tujuan pengobatannya.^(10, 11, 12)

Pada penelitian ini terdapat berbagai alasan pasien yang menyebabkan ketidakpatuhan minum obat yang diambil dari data *pre* pengukuran, data tersaji pada Tabel 3. . Tiga sampel penelitian memiliki tingkat kepatuhan tinggi sehingga hanya 39 sampel yang bisa diketahui alasan ketidakpatuhan minum obatnya berdasarkan jawaban pada kuesioner MMAS (alasan ketidakpatuhan nomor 1 sampai 7). Hasil penelitian menunjukkan bahwa alasan ketidakpatuhan pasien yang diketahui berdasarkan butir pertanyaan kuesioner nomor 1 dengan alasan lupa minum obat sebesar 54,76 %, alasan ketidakpatuhan pasien berdasarkan butir pertanyaan kuesioner nomor 2 dengan alasan sengaja tidak minum obat sebesar 33,33 %, alasan ketidakpatuhan pasien berdasarkan butir pertanyaan kuesioner nomor 3 dengan alasan merasa kondisi lebih buruk sebesar 19,04 %, alasan ketidakpatuhan pasien berdasarkan butir pertanyaan kuesioner nomor 4 dengan alasan lupa membawa obat ketika bepergian sebesar 21,42%, alasan ketidakpatuhan pasien berdasarkan butir pertanyaan kuesioner nomor 6 dengan alasan merasa kondisi lebih baik sebesar 33,33 %, dan terakhir alasan ketidakpatuhan pasien berdasarkan butir pertanyaan kuesioner nomor 7 dengan alasan terganggu oleh keharusan minum obat sebesar 52,38 %.

Kepatuhan yang rendah merupakan hal berisiko tinggi meningkatkan risiko kematian. Pasien juga seringkali merasa penyakitnya sudah terkontrol sehingga merasa tidak perlu melanjutkan minum obat. Pengobatan yang tidak optimal bisa berpengaruh buruk terhadap perkembangan penyakit dan kualitas hidup pasien penyakit kronis.^(13,14) Tenaga kefarmasian berupaya untuk membantu meningkatkan kepatuhan pasien pada pengobatan jangka panjang. Intervensi Aplikasi *Digital Pillbox Reminder* diharapkan mampu untuk mengatasi alasan-alasan ketidakpatuhan minum obat .

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa penggunaan aplikasi *digital pillbox reminder* pada pasien penyakit kronis BPJS Program Rujuk Balik (PRB) dapat meningkatkan kepatuhan minum obat pasien dalam menjalani terapi obat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bosworth, H.B., Bradi, B., Granger, R.N., Mendys, P., Brindis, R., Burkholder, R., Czajkowski, S.M., Daniel, J.G., Ekman, I., 2011, Medication Adherence: A Call for Action, *Am Heart J.*, 162(3): 412–424.
2. Mackay, J., Mensah, G.A., 2011. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, World Health Organization, Geneva Swiss.
3. WHO, 2010, *Global Status Report On Noncommunicable Diseases 2010*, World Health Organization, Geneva Swiss
4. Thirumurthy, H., & Lester, R. T. (2012). *M-health for health behaviour change in resource-limited setting : Applications to HIV care and beyond*. World Health Organization. *Bulletin of the World Health Organization*, 90(5), 390-2.

5. Alfian, R., Wardati, Z., 2016, Perbandingan Pengaruh Penggunaan Layanan Pesan Singkat Peningkat dan Aplikasi Digital Pillbox Reminder Terhadap Kepatuhan Minum Obat Pasien Hipertensi RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin, *Jurnal Pharmascience*, Vol 3, No. 1
6. Agustianuri, 2015, Perubahan Kepatuhan Konsumsi Obat dan Kadar Gula Darah Setelah Penggunaan *Aplikasi Digital Pillbox Reminder* Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan Di Depo Farmasi BPJS RSUD Ulin Banjarmasin, *Karya Tulis Ilmiah*, Akademi Farmasi ISFI , Banjarmasin.
7. Tan, J. X., Chan, S., Lau, C. T., A User Frindly Mobile Application to Promote Medication Adherence, 2013, *Proceedings*, International Multi Conference of Engineers and Computer Scientist 2013 Vol. II.
8. Perdana, R. R., 2016, Tingkat Penerimaan Aplikasi Pil Anti Lupa (Pillbox versi Indonesia) Pada Pasien Kronis Di Depo Rawat Jalan RSUD DR. H. Moch Ansari Saleh Banjarmasin, *Karya Tulis Ilmiah*, Akademi Farmasi ISFI , Banjarmasin.
9. Alfian, R., Putra, A.M.P., 2017, Pengaruh Penggunaa Aplikasi Digital Peningkat Minum Obat Terhadap Kepatuhan Minum Dan Keberhasilan Terapi Pasien Diabetes Mellitus, *Prosiding*, Seminar Nasional Asosiasi Pendidikan Tinggi Farmasi Indonesia (APTFI II) : Pendidikan Farmasi dan Apoteker Yang Paripurna Untuk Mencapai Kompetensi Dalam Menghadapi Persaingan Global.
10. Alfian, R., 2015, Layanan Pesan Singkat Peningkat Untuk Meningkatkan Kepatuhan Minum Obat Dan Kontrol Glikemik Pasien Diabetes Melitus Di RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin, *Media Farmasi*, Vol 12 No.1
11. Alfian, R., 2016, Hubungan Antara Pengetahuan Dengan Kepatuhan Tentang Penggunaan Insulin Pada Pasien Diabetes Mellitus Di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD. Dr. H. Moch. Ansari saleh Banjarmasin, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 1(1), 9-18
12. Susanto, Y., Alfian, R., Riana, R., Rusmana, I., 2017, Pengaruh Layanan Pesan Singkat Peningkat Terhadap Kepatuhan Konsumsi Obat Pasien DM Tipe 2 Di Puskesmas Melati Kabupaten Kapuas, *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 3(1), 34-42
13. Qiu, S.H., Sun, Z.L., Cai, X., Liu, L., Yang, B., 2012, Improving Patients' Adherence to Physical Activity in Diabetes melitus: A Review, *Diabetes Metab J*, 36(1)
14. Alfian, R., Susanto, Y., Khadizah, S., 2017, Kualitas Hidup Pasien Hipertensi Dengan Penyakit Penyerta Di Poli Jantung RSUD Ratu Zalecha Martapura, *Jurnal Pharmascience*, Vol. 04 , No.01

Penerapan Analisis ABC Obat Pasien BPJS Depo Farmasi Rawat Jalan RSUD A.M Parikesit Tenggarong Tahun 2017

Heri Wijaya,^{1*} Muhamad Suhada Nur,¹ Eka Siswanto Syamsul.¹

¹Akademi Farmasi Samarinda, Jl.A.W.Syahrani, No.226 Samarinda, Kalimantan Timur

*Email korespondensi: pusam_12@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang: Keanggotaan BPJS yang terus meningkat menyebabkan penggunaan obat juga semakin meningkat sehingga perlu dianalisis persediaannya. Analisis terhadap obat dilakukan untuk mencegah terjadinya kekosongan dalam persediaan. Metode yang dapat digunakan yaitu metode analisis ABC. Metode analisis ABC merupakan metode pengklasifikasian barang berdasarkan peringkat nilai dari nilai tertinggi hingga terendah, dan dibagi menjadi kelompok A, B, dan C.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengklasifikasian obat pasien BPJS dengan menggunakan metode analisis ABC di depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong periode Januari-Maret 2017.

Metode: Desain penelitian yang dilakukan adalah non-eksperimental dengan analisis secara deskriptif. Data obat dikelompokkan berdasarkan harga jual dan banyaknya pemakaian. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan *Microsoft Excel2007* dan diklasifikasikan ke dalam kategori ABC.

Hasil penelitian: Jumlah *item* obat pasien BPJS di depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong selama periode Januari-Maret 2017 sebanyak 431 *item*, dengan jumlah pemakaian obat sebanyak 483.929 dan total nilai pemakaian Rp. 1.069.501.113,-. Klasifikasi A berjumlah 86 *item* (20%) dengan nilai pemakaian Rp. 870.110.113,- (81,36%), klasifikasi B sebanyak 129 *item* (30%) dengan nilai pemakaian Rp. 162.492.266,- (15,19%), dan klasifikasi C sebanyak 216 *item* (50%) dengan nilai pemakaian Rp. 36.898.734,- (3,45%).

Kesimpulan: Obat klasifikasi kelompok A adalah obat mahal pada beberapa kasus merupakan obat yang sering digunakan, atau kelompok obat yang memiliki jumlah pemakaian yang banyak namun harganya murah dan juga sebaliknya. Obat Klasifikasi B adalah obat murah dengan jumlah pemakaian yang banyak. Obat Klasifikasi C adalah obat murah dengan jumlah pemakaian sedikit. Analisis Metode VEN sangat direkomendasikan untuk mengetahui tingkat prioritas obat dari segi farmasetik, dan metode EOQ untuk dapat menentukan jumlah minimal obat yang dipesan tiap kali pengadaannya.

Kata Kunci: Pareto ABC, rawat jalan, RSUD A.M. Parikesit Tenggarong,

PENDAHULUAN

Sediaan farmasi, khususnya obat memiliki nilai yang tinggi dikarenakan banyaknya jenis dan tingginya nilai produk farmasi tersebut. Hal ini menyebabkan manajemen persediaan sangat penting¹. Tahapan penting dalam melakukan pengelolaan terhadap persediaan farmasi dimulai dari perencanaan yang baik⁴. Perencanaan yang tepat merujuk pada proses pemilihan obat sesuai kebutuhan. Proses pemilihan obat sebaiknya diawali dengan dasar-

dasar seleksi kebutuhan obat, yaitu obat dipilih berdasarkan seleksi ilmiah serta memberikan efek terapi jauh lebih baik dibanding efek samping yang ditimbulkan, jenis obat dipilih seminimal mungkin, menghindari terjadinya duplikasi obat, obat merupakan *drug of choice* dari penyakit yang prevalensinya tinggi, melaksanakan evaluasi kontra indikasi serta efek samping secara cermat, dan harga terjangkau. Biaya merupakan faktor pertimbangan utama pada pemilihan obat. Obat yang secara klinis memberikan efek penyembuhan yang sama sebaiknya dalam proses pemilihannya didasarkan pada obat generik yang tercantum dalam Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN) dengan berpedoman pada harga yang ditetapkan oleh Menteri Kesehatan yang masih berlaku².

Manajemen persediaan yang efektif akan berdampak kepada tercapainya keseimbangan antara biaya penyimpanan dan pembelian, serta biaya terjadi karena kekurangan pasokan. Sistem manajemen persediaan yang lemah dapat menyebabkan beberapa masalah, antara lain terjadinya kekurangan pada obat-obat yang esensial, terjadinya penumpukan stok obat-obat yang kurang esensial yang dapat menyebabkan kadaluarsa, dan terjadinya penurunan kualitas perawatan pada pasien⁷. Jaminan kesehatan adalah jaminan berupa perlindungan kesehatan agar peserta memperoleh manfaat pemeliharaan kesehatan dan perlindungan dalam memenuhi kebutuhan dasar kesehatan yang diberikan kepada setiap orang yang telah membayar iuran atau iurannya dibayar oleh pemerintah. Upaya jaminan kesehatan di Indonesia dilaksanakan oleh badan hukum yang berwenang untuk menyelenggarakan program jaminan kesehatan, yang disebut Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS)³.

Metode analisis ABC merupakan metode pengklasifikasian barang berdasarkan peringkat nilai dari nilai tertinggi hingga terendah, dan dibagi menjadi 3 kelompok besar yang disebut kelompok A, B, dan C⁹. Kelompok A mewakili 20% obat dalam persediaan dan 70% total penjualan. Kelompok B mewakili 30% obat dalam persediaan dan 20% total penjualan. Kelompok C mewakili 50% obat dalam persediaan dan 10% total penjualan⁸. Analisis ABC dapat membantu manajemen dalam menentukan pengendalian yang tepat serta dapat menentukan barang mana yang harus diprioritaskan untuk meningkatkan efisiensi dan mengurangi biaya⁹. Prinsip penting dari pendekatan ABC yaitu adanya dua sisi ekstrem, yaitu di satu sisi sedikit satuan barang yang signifikan dengan pengendalian yang ketat dan di satu sisi lainnya sejumlah besar satuan barang yang relatif signifikan dengan pengendalian lebih longgar⁶. Peramalan, kontrol fisik, keadaan pemasok dan reduksi pada persediaan pengaman yang lebih baik dapat dihasilkan dari kebijakan-kebijakan manajemen persediaan yang tepat. Analisis ABC membimbing pengembangan kebijakan tersebut⁵.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Data obat pasien BPJS di depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong periode Januari-Maret 2017, meliputi nama obat, harga jual, dan banyaknya pemakaian obat.

Metode

Desain penelitian yang dilakukan adalah non-eksperimental dengan analisis secara deskriptif. Data obat dikelompokkan berdasarkan harga jual dan banyaknya pemakaian. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan *Microsoft Excel2007* dan diklasifikasikan ke dalam kategori ABC

HASIL

Jumlah *item* obat pasien BPJS di depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong selama periode Januari-Maret 2017 sebanyak 431 *item*. Berdasarkan data jumlah pemakaian obat pasien BPJS di depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong periode Januari-Maret 2017 diperoleh pemakaian obat sebanyak 483.929 dengan total nilai pemakaian Rp. 1.069.501.113,-. Klasifikasi A obat pasien BPJS di depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong berjumlah 86 *item* obat dari total 431 *item* dengan nilai pemakaian Rp. 870.110.113,- dan memiliki nilai pemakaian sebanyak 81,36% dari total seluruh nilai pemakaian.

Klasifikasi B obat pasien BPJS di depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong berjumlah 129 *item* obat dari total 431 *item* dengan nilai pemakaian Rp. 162.492.266,- dan memiliki nilai pemakaian sebanyak 15,19% dari total seluruh nilai pemakaian. Klasifikasi C obat pasien BPJS di depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong berjumlah 216 *item* obat dari total 431 *item* dengan nilai pemakaian Rp. 36.898.734,- dan memiliki nilai pemakaian sebanyak 3,45% dari total seluruh nilai pemakaian.

PEMBAHASAN

Tabel 1. Klasifikasi obat berdasarkan analisis ABC

Kelompok	Jumlah	% Total Item (%)	Nilai Pemakaian (Rp)	% Nilai Pemakaian (%)
A	86	20	870.110.113	81,36
B	129	30	162.492.266	15,19
C	216	50	36.898.734	3,45
	431	100	1.069.501.113	100

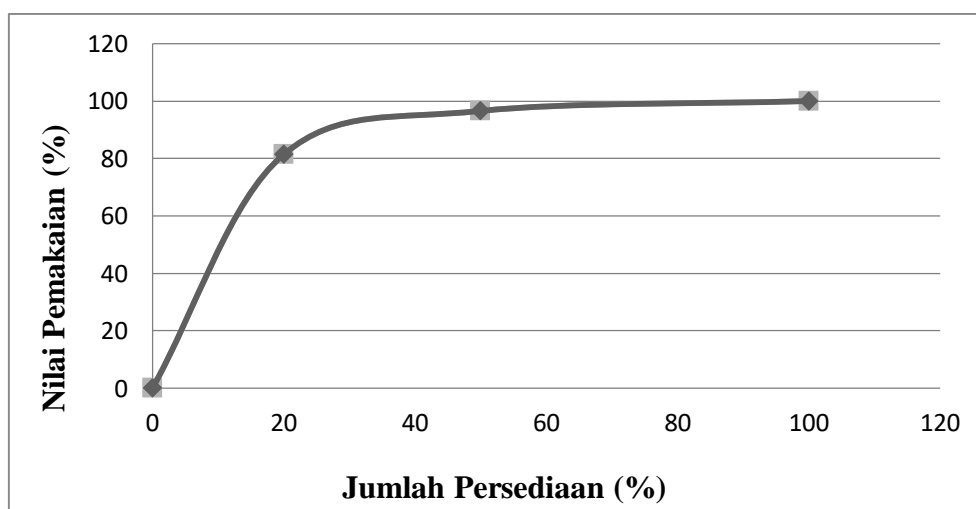
Berdasarkan tabel 1 obat yang termasuk dalam kategori pareto A merupakan obat yang memiliki harga yang lebih mahal dan pada beberapa kasus merupakan obat yang sering digunakan, atau kelompok obat yang memiliki jumlah pemakaian yang banyak namun harganya murah dan juga sebaliknya. Berdasarkan data penelitian obat yang termasuk dalam kategori pareto A antara lain obat mata, antidiabetik parenteral, antidot, antiasma, obat topikal, dan obat antialergi, obat antihipertensi, antiangina, antikoagulan, penurun kolestrol, antiasma, antiinfluenza, obat untuk tulang, antiepilepsi, antibiotik, suplemen, obat untuk hormon kelamin, antasida dan antiulkus, antidiabetik, obat untuk relaksan perifer, analgetik, diuretik, serta vitamin dan mineral. Obat kardiovaskuler merupakan salah satu contoh kelompok obat yang jumlah pemakaiannya banyak dan merupakan kelompok obat yang penting dalam persediaan, sehingga untuk kelompok obat ini pemesanannya ke gudang farmasi harus dilakukan dengan cepat, dan stoknya dalam persediaan harus selalu tercukupi.

Pengawasan yang dilakukan oleh pihak depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong terhadap kelompok obat kategori A ini yaitu dilakukan sebanyak dua kali dalam satu minggu. Hal ini menunjukkan bahwa dari sisi pengawasan sudah lebih baik.

Kegiatan pengawasan yang dilakukan meliputi pengendalian pengeluaran obat dengan menggunakan kartu stok dan Sistem Informasi Manajemen (SIM), penyimpanan obat dalam persediaan, serta *stock opname* yang dilakukan tiap satu bulan sekali untuk mengevaluasi persediaan obat dengan menghitung jumlah obat yang dikeluarkan serta sisa stok dalam persediaan, yang kemudian hasilnya dilaporkan rinci sebagai dasar perencanaan periode berikutnya.

Obat pada kategori B dengan jumlah pemakaian yang banyak, yaitu lebih dari seribu pemakaian selama periode Januari-Maret 2017 namun memiliki harga yang sangat murah. Kelompok obat tersebut antara lain obat antihipertensi, antiangina, antikoagulan, penurun kolesterol, diuretik, antiepilepsi, antitiroid, mukolitik dan ekspektoran, antitusif, antibiotik, antiparkinson, kortikosteroid, antidiabetik, analgetik, psikofarmaka, antivertigo, antasida dan antiulkus, antispasmodik, antiemetik, antialergi, antimikroba, suplemen, serta vitamin dan mineral. Obat-obat yang termasuk kategori B ini juga harus dikontrol, namun tidak perlu seketat seperti obat-obat pada kategori A, umumnya cukup dilakukan tiap satu sampai dengan tiga bulan sekali. Pengawasan yang dilakukan oleh pihak depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong terhadap kelompok obat kategori B ini dilakukan sebanyak satu kali dalam satu minggu

Obat pada kategori pareto C merupakan kelompok obat dengan harga yang murah dan sebagian besar merupakan obat yang jumlah pemakaiannya sedikit, karena hanya terdapat beberapa obat saja pada kategori C dan ini merupakan obat yang sering digunakan. Kelompok obat tersebut antara lain obat antipirai, antihipertensi, glikosida jantung, analgetik, antialergi, psikofarmaka, antiepilepsi, antiemetik, mukolitik dan ekspektoran. Secara umum pengawasan yang dilakukan terhadap kelompok obat pada kategori C ini tidak perlu seketat dibandingkan dengan kategori lainnya, hanya dilakukan tiap dua sampai dengan enam bulan sekali. Kegiatan pengawasan yang dilakukan terhadap kelompok obat kategori C di depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong dilakukan dua minggu sekali.



Gambar 1. Kurva Analisis ABC Obat Pasien BPJS di Depo Farmasi Rawat Jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong Periode Januari-Maret 2017

Analisis obat dengan model analisis ABC ini dapat digunakan sebagai tahapan dalam merencanakan persediaan obat di depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong. Metode analisis ABC juga dapat membantu pihak manajemen untuk

memfokuskan perlakuan terhadap *item* obat berdasarkan kategorinya. Obat di depo farmasi rawat jalan harus terjamin ketersediaannya karena pelayanan kefarmasian di instalasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong memiliki standar waktu pelayanan yang harus dilakukan dengan cepat, mengingat jumlah pasien yang banyak, khususnya pasien dengan kategori BPJS. Ketidaktersediaan obat di depo farmasi rawat jalan dapat menyebabkan pelayanan terhadap pasien menjadi terhambat.

KESIMPULAN

Jumlah *item* obat pasien BPJS di depo farmasi rawat jalan RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong selama periode Januari-Maret 2017 sebanyak 431 *item* dengan jumlah pemakaian obat 483.929 dan total nilai pemakaian Rp. 1.069.501.113,-. Klasifikasi A berjumlah 86 *item* (20%) dengan nilai pemakaian Rp. 870.110.113,- (81,36%). Klasifikasi B berjumlah 129 *item* (30%) dengan nilai pemakaian Rp. 162.492.266,- (15,19%), serta klasifikasi C berjumlah 216 *item* (50%) dengan nilai pemakaian Rp. 36.898.734,- (3,45%). Obat klasifikasi kelompok A adalah obat mahal dan pada beberapa kasus merupakan obat yang sering digunakan, atau kelompok obat yang memiliki jumlah pemakaian yang banyak namun harganya murah dan juga sebaliknya. Obat Klasifikasi B adalah obat murah dengan jumlah pemakaian yang banyak. Obat Klasifikasi C adalah obat murah dengan jumlah pemakaian sedikit. Analisis Metode VEN sangat direkomendasikan untuk mengetahui tingkat prioritas obat dari segi farmasetik, dan metode EOQ untuk dapat menentukan jumlah minimal obat yang dipesan tiap kali pengadaannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dessele, S.P., Zgarrick, D.P. *Pharmacy Management Essential for All Practice Setting*. New York. McGraw-Hill Company. 2009.
2. Depkes RI. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1121/Menkes/SK/XII/2008 Tentang Pedoman Teknis Pengadaan Obat Publik dan Perbekalan Kesehatan untuk Pelayanan Kesehatan Dasar*. Jakarta. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008.
3. Depkes RI. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 71 Tahun 2013 Tentang Pelayanan Kesehatan pada Jaminan Kesehatan Nasional*. Jakarta. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013.
4. Depkes RI. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit*. Jakarta. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2016.
5. Heizer, J., Render, B. *Manajemen Operasi*. Jakarta. Salemba Empat. 2010.
6. Muhandi. *Manajemen Operasi: Suatu Pendekatan Kuantitatif untuk Pengambilan Keputusan*. Bandung. PT. Refika Aditama. 2012.
7. Quick, J.D. Rankin., Dias., Vimal. *Inventory Management in Managing Drug Supply*. Third Edition, *Managing access to Medicines and Health Technologies*. Airlington. Management Sciences for Health. 2012.
8. Seto, S. *Manajemen Apoteker*. Surabaya. Airlangga University Press. 2001.
9. Wahyuni, T. "Penggunaan Analisis ABC untuk Pengendalian Persediaan Barang Habis Pakai: Studi Kasus di Program Vokasi UI". *Jurnal Vokasi Indonesia*. Vol. 3 hal: 1-20. 2015.

Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Community Acquired Pneumonia (CAP) Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo Jakarta

Pahriyani, Ani^{1*}, Priyanto², Hindayani, Ade Novi³

^{1,2,3}Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta

Corresponding author: Ani Pahriyani*, anipahriyani@uhamka.ac.id

ABSTRAK

Community Acquired Pneumonia (CAP) adalah peradangan akut pada parenkim paru yang diperoleh di masyarakat. Beberapa penelitian sebelumnya tentang penggunaan obat pada pasien CAP menunjukkan masih ada ketidaktepatan penggunaan obat pada pasien CAP. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui ketepatan penggunaan obat pada pasien CAP non ICU di RSAL Dr. Mintohardjo Jakarta. Penelitian menggunakan metode deskriptif retrospektif dari rekam medis pasien CAP yang dirawat inap di RSAL Dr. Mintohardjo Mei 2016 – Juni 2017. Parameter ketepatan penggunaan obat meliputi pemilihan jenis, dosis, dan lama pemberian dengan menggunakan *toolkit* AHFS *Drug Information* 2011, Persatuan Dokter Paru Indonesia (PDPI) 2014, pdr.net, *Drug Information Handbook (DIH)* 2009, Informatorium Obat Nasional Indonesia 2017. Hasil penelitian pada 39 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diperoleh ketepatan pemilihan obat non antibiotik sebanyak 94,74% dan antibiotik sebanyak 71,11%, ketepatan dosis obat non antibiotik sebesar 96,05% dan antibiotik sebesar 93,33%, serta ketepatan lama pemberian antibiotik mencapai 95,56%.

Kata Kunci: pneumonia, CAP, evaluasi penggunaan obat

PENDAHULUAN

Pneumonia adalah infeksi akut pada jaringan paru-paru (alveoli) yang dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti virus, jamur dan bakteri. Gejala penyakit pneumonia antara lain demam, sakit kepala, batuk, mengeluarkan dahak, dan sesak napas (Kemenkes 2015). Terdapat beberapa klasifikasi pneumonia berdasarkan asal patogennya, yaitu *Healthcare Associated Pneumonia* (HCAP), *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP), *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP), dan *Community Acquired Pneumonia* (CAP) (PDPI 2014). Di Indonesia, CAP termasuk dalam 10 besar penyakit rawat inap di rumah sakit. Penatalaksanaan CAP terdiri dari tindakan simptomatik dan kuratif. Tindakan simptomatik dilakukan dengan memberikan koreksi kalori dan elektrolit, terapi oksigen, pemasangan infus untuk rehidrasi, serta pemberian obat antara lain antipiretik dan mukolitik. Sedangkan tindakan kuratif yang dilakukan seperti pemberian antibiotik. Pada penderita CAP, pemberian antibiotik sebaiknya berdasarkan data mikroorganisme dan hasil uji kepekaannya, akan tetapi untuk mengetahui hasil data mikroorganisme akan memakan waktu lama, sehingga untuk pemberian antibiotik pada penderita CAP dapat diberikan terapi secara empiris (PDPI 2014).

Astuti dkk (2016) melaporkan penelitiannya tentang evaluasi penggunaan obat pada pasien CAP pediatri yang dilakukan di RSUD Madani Sulawesi Tengah periode November 2015 hingga Februari 2016, dari 60 sampel yang dianalisa, terdapat lebih dari 98% penggunaan

obat yang tepat dan sesuai indikasi dan 40% obat tidak tepat dosis. Sementara itu, Azmi (2016) melaporkan hasil penelitiannya tentang evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien CAP di RSUD Koja Jakarta pada periode tahun 2014, dari 103 sampel hanya 23,30% antibiotik yang dikategorikan tepat dalam pemilihan jenis antibiotik, 89,32% tepat dosis, dan 78,65% tepat lama pemberian.

Berdasarkan uraian di atas, perlu dilakukan penelitian tentang evaluasi penggunaan obat pada terapi CAP di rumah sakit sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan di rumah sakit dan meminimalisir terjadinya DRP terhadap pasien rawat inap CAP di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo Jakarta periode Mei 2016–Juni 2017. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui ketepatan penggunaan obat pada pasien rawat inap CAP di Rumah Sakit Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo Jakarta periode Mei 2016–Juni 2017 berdasarkan ketepatan pemilihan jenis obat, dosis obat, dan lama pemberian antibiotik. Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi peningkatan kualitas pengobatan CAP.

BAHAN DAN METODE

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di bagian rekam medik Rumah Sakit Angkatan Laut (RUMKITAL) Dr. Mintohardjo Jakarta dan dilaksanakan pada bulan Juni–Juli 2017.

Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian yang bersifat deskriptif dan pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Sumber data berasal dari data rekam medik pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP) rawat inap non ICU di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo Jakarta periode Mei 2016–Juni 2017.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Sampel yang diambil harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria Inklusi pada penelitian ini adalah pasien CAP rawat inap non ICU yang berusia >18 tahun dan mendapatkan terapi obat periode Mei 2016–Juni 2017. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien CAP dengan kondisi hamil, data rekam medik yang tidak lengkap atau tidak terbaca dengan jelas, serta pasien CAP yang juga menderita penyakit keganasan atau infeksi lain.

Teknik Pengumpulan Data

Data diambil secara retrospektif selama periode Mei 2016–Juni 2017. Data yang digunakan bersumber dari rekam medik pasien yang terdiagnosa CAP di ruang rawat inap non ICU Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo Jakarta dalam bentuk lembar pengumpul data (LPD) yang berisi: Demografi pasien seperti jenis kelamin dan usia; Gejala klinis *Community Acquired Pneumonia* (CAP); Hasil laboratorium meliputi pemeriksaan SGPT, SGOT, SCr, ClCr; Obat yang digunakan dalam terapi mencakup jenis obat yang digunakan, dosis obat, dan lama pemberian antibiotik.

Analisa Data

Data yang telah dikumpulkan kemudian dianalisa secara deskriptif. Data-data tersebut dianalisa berdasarkan ketepatan pemilihan jenis obat, dosis obat, dan lama pemberian antibiotik dengan menggunakan *toolkit* sebagai berikut:

Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia (PDPI): Pneumonia Komunitas tahun 2014 sebagai *toolkit* untuk melihat ketepatan pemilihan jenis antibiotik, dosis antibiotik, dan lama pemberian antibiotik.

pdr.net sebagai *toolkit* untuk melihat ketepatan pemilihan jenis antibiotik, dosis antibiotik, dan lama pemberian antibiotik.

Drug Information Handbook (DIH) 17th Edition tahun 2009 sebagai *toolkit* untuk melihat ketepatan dosis antibiotik dan obat simptomatik, serta lama pemberian antibiotik.

AHFS Drug Information Essentials Point-of-Care Drug Information for Health Care Professional's tahun 2011 sebagai *toolkit* untuk melihat ketepatan dosis antibiotik dan obat simptomatik, serta lama pemberian antibiotik.

Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI) tahun 2017 untuk melihat ketepatan pemilihan obat simptomatik dan dosis obat simptomatik.

HASIL

Sampel pada penelitian ini adalah pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP) yang menerima terapi antibiotik dan obat-obat simptomatik (non antibiotik) di Rumah Sakit Angkatan Laut (RUMKITAL) Dr. Mintohardjo Jakarta periode Mei 2016–Juni 2017 dengan metode pengambilan sampel *total sampling*. Berdasarkan pengamatan terhadap data rekam medik pasien CAP rawat inap non ICU yang dirawat pada bangsal perawatan Pulau Tarempa dan Pulau Sangeang, diperoleh sampel sebanyak 39 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan 121 jumlah obat yang akan dianalisa berdasarkan demografi pasien (jenis kelamin dan usia), ketepatan obat, ketepatan dosis obat, dan ketepatan lama pemberian untuk antibiotik.

Karakteristik Pasien

Berdasarkan pengamatan terhadap 39 pasien CAP non ICU didapatkan hasil 18 orang (46,15%) penderita CAP berjenis kelamin laki-laki dan 21 orang (53,85%) penderita CAP berjenis kelamin perempuan. Sedangkan berdasarkan umur terdapat 11 orang (18-44 tahun), 10 orang (45-59 tahun) dan 18 orang (di atas 60 tahun).

Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien CAP

Evaluasi Ketepatan Obat pada Pasien CAP

Berdasarkan evaluasi ketepatan obat pada pasien CAP (table 1), dari 39 pasien, keseluruhan jumlah obat yang digunakan adalah 121 obat yang terdiri dari 45 antibiotik dan 76 non antibiotik dengan persentase ketepatan tepat untuk obat antibiotik sebesar 32 (71%) dan non antibiotik sebesar 72(94.74%).

Evaluasi Ketepatan Dosis Obat pada Pasien CAP

Berdasarkan analisa ketepatan dosis obat pada terapi CAP (table 2), dari 39 pasien, keseluruhan jumlah obat yang digunakan adalah 121 obat yang terdiri dari 45 antibiotik dan 76 non antibiotik. Persentase ketepatan yakni 42 (93.33%) tepat dosis untuk obat antibiotik dan 73 (96.05%) untuk dosis obat non antibiotik

Evaluasi Ketepatan Lama Pemberian Antibiotik pada Pasien CAP

Berdasarkan analisa ketepatan lama pemberian antibiotik (table 3), jumlah keseluruhan antibiotik yang digunakan oleh 39 pasien sebanyak 45 antibiotik. Persentase tepat lama pemberian antibiotik sebesar 95%.

PEMBAHASAN

Penilaian ketepatan pada antibiotik tersebut berdasarkan *toolkit* pdr.net dan PDPI 2014 yang menyatakan bahwa dalam penatalaksanaan pasien CAP rawat inap non ICU, pasien diberikan kombinasi β laktam dengan makrolida atau fluorokuinolon tunggal (PDPI 2014). Antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien CAP rawat inap di RUMKITAL Dr. Mintohardjo adalah fluorokuinolon tunggal (levofloxacin atau ciprofloxacin), yaitu sebanyak 32 pasien (82,05%), β laktam tunggal (cefotaxime) sebanyak 1 pasien (2,57%), serta kombinasi β laktam dengan β laktam (ceftriaxone+cefixime atau ceftriaxone+meropenem) sebanyak 6 pasien (15,38%). Artinya, mengacu pada *toolkit* yang digunakan, sebanyak 32 pasien tepat pemilihan antibiotik karena diberikan fluorokuinolon tunggal (levofloxacin atau ciprofloxacin) dan 7 pasien lainnya dinyatakan tidak tepat karena menggunakan kombinasi antibiotik β laktam dengan β laktam (ceftriaxone+cefixime atau ceftriaxone+meropenem) ataupun β laktam tunggal (cefotaxime). Untuk menilai ketepatan obat non antibiotik digunakan *toolkit* IONI 2017 yang ditinjau dari gejala klinis yang dialami oleh pasien. Terdapat 4 obat non antibiotik yang dinyatakan tidak tepat pemilihan obat. Ketidaktepatan tersebut dikarenakan ketidaksesuaian obat yang diberikan dengan gejala yang dialami pasien.

Rentang dosis terapi untuk antibiotik dilihat berdasarkan pustaka yaitu pdr.net, PDPI 2014, DIH tahun 2009 dan AHFS tahun 2011. Sedangkan untuk melihat ketepatan dosis obat non antibiotik dilihat dari pustaka Informatorium Obat Nasional Indonesia tahun 2017, DIH tahun 2009 dan AHFS tahun 2011. Ketiga antibiotik yang dikategorikan tidak tepat disebabkan karena pasien yang menerima antibiotik tersebut mengalami gangguan fungsi ginjal ditinjau dari nilai *clearance creatinine* (CICr) pasien, yaitu pasien dengan nomor subjek 16, 34, dan 36 Penggunaan antibiotik pada usia lanjut harus diperhatikan karena pasien usia lanjut dianggap memiliki gangguan fungsi ginjal ringan sehingga dapat mengalami gangguan mekanisme eliminasi antibiotik (Kemenkes 2011).

Pencapaian terapi optimal pada seorang pasien dapat dicapai dengan pemberian jumlah obat yang tepat. Pemberian jumlah obat yang tepat dapat dilihat dari pemberian dosis obat yang diberikan. Jika jumlah obat yang masuk ke dalam tubuh kurang dari rentang dosis terapi maka efikasi terapi pada pasien tidak tercapai. Pemberian obat di bawah rentang dosis terapinya dapat menyebabkan efek farmakologisnya tidak tercapai. Tidak tercapainya efek farmakologis dapat menyebabkan kegagalan terapi pada pasien dan dapat menyebabkan kematian akibat tidak tertanganinya penyakit dari pasien tersebut (Brunton 2008).

Berdasarkan analisa ketepatan lama pemberian antibiotik pada Tabel 9 didapatkan sebanyak 2 antibiotik (4,44%) yang dikategorikan tidak tepat. Menurut keempat *toolkit* tersebut, lama pemberian antibiotik untuk terapi CAP non ICU adalah selama 5–10 hari untuk antibiotik ceftriaxone, cefixime, dan meropenem. Sedangkan untuk antibiotik levofloxacin, ciprofloxacin, dan cefotaxime, lama pemberian yang dianjurkan adalah selama 5–14 hari. Lama pemberian antibiotik dapat diperpanjang apabila terdapat infeksi ekstra paru (meningitis dan endokarditis) dan disebabkan oleh kuman *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* dan *Legionella sp* (PDPI 2014).

KESIMPULAN

Evaluasi penggunaan obat pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP) rawat inap non ICU di Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Mintohardjo Jakarta periode Mei 2016–Juni 2017 berdasarkan *toolkit* dari 39 sampel didapatkan hasil ketepatan obat untuk antibiotik sebesar 71,11% dan untuk obat non antibiotik sebesar 94,74%, ketepatan dosis untuk antibiotik sebesar 93,33% dan obat non antibiotik sebesar 96,05%, serta ketepatan lama pemberian antibiotik sebesar 95,56%.

DAFTAR PUSTAKA

1. AHFS. 2011. *Drug Information Essentials Point-of-Care Drug Information for Health Care Professionals*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists
2. Astiti PME, Mukaddas A, Safarudin. 2016. Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) pada Pasien Pediatri Pneumonia Komunitas di Instalasi Rawat Inap RSD Madani Provinsi Sulawesi Tengah. Dalam: *Galenika Journal of Pharmacy*. Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Tadulako, Palu. Hlm. 58, 60–61
3. Azmi VPN. 2016. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Rawat Inap Community-Acquired Pneumonia (CAP) di RSUD Koja Periode Tahun 2014. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta. Hlm. 24–28
4. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2017. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: Sagung Seto
5. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton L. 2008. *Goodman & Gilman: Manual Farmakologi dan Terapi*. Terjemahan: Sukanda YE, dkk. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hlm. 671–680, 687–710, 727–734
6. Kementerian Kesehatan RI. 2011. *Permenkes Nomor 2406/ MENKES/ PER/ XII/ 2011 Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Hlm. 34–43
7. Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Profil Kesehatan Indonesia 2015*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. Hlm. 172–174
8. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lanca LL. 2009. *Drug Information Handbook 17th Edition*. American Pharmacists Association
9. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2014. *Pneumonia Komunitas: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: PDPI. Hlm. 3–28
10. www.pdr.net. Diakses 2 November 2017

Gambar dan Tabel

Tabel 1. Distribusi Ketepatan Obat pada Pasien CAP

Penilaian obat	Ketepatan	Jumlah Obat	Persentase (%)
Tepat	Antibiotik	32	71,11
	Non Antibiotik	72	94,74
Tidak Tepat	Antibiotik	13	28,89
	Non Antibiotik	4	5,26
TOTAL		121	

Tabel 2. Distribusi Ketepatan Dosis Obat pada Pasien CAP

Penilaian Dosis Obat	Ketepatan	Jumlah	Persentase (%)
Tepat	Antibiotik	42	93,33
	Non Antibiotik	73	96,05
Tidak Tepat	Antibiotik	3	6,67
	Non Antibiotik	3	3,95
TOTAL		121	

Tabel 3. Distribusi Ketepatan Lama Pemberian Antibiotik pada Pasien CAP

Penilaian Ketepatan Lama Pemberian Antibiotik	Jumlah Antibiotik	Persentase (%)
Tepat	43	95,56
Tidak Tepat	2	4,44
TOTAL	45	100

Analisis *Cost-Effectiveness* Penggunaan Kombinasi 2 Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan Di Salah Satu Rumah Sakit Di Kabupaten Bandung

Priyadi, Akhmad¹, Iskandar, Deni², Sonjaya, Yogi Gusthiaman³

¹²³Rumpun Unit Bidang Ilmu Farmasi Klinik dan Komunitas, Sekolah Tinggi Farmasi Bandung

Corresponding author: Akhmad Priyadi, akhmadpriyadi@yahoo.com

ABSTRAK

Latar Belakang. Diabetes merupakan suatu kelompok penyakit dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Penyakit ini merupakan salah satu penyakit yang membutuhkan terapi pengobatan yang lama dan biaya yang besar. **Tujuan.** Mengetahui pola kombinasi terapi manakah yang paling *cost-effective* berdasarkan nilai *Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER) dan *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) pada pasien DM tipe 2 rawat jalan di salah satu Rumah Sakit di Kabupaten Bandung. **Metode.** Penelitian observasional non eksperimental dirancang dengan metode studi deskriptif secara retrospektif dari rekam medik pasien. **Hasil.** Kombinasi yang paling banyak digunakan yaitu kombinasi pioglitazone[®]-glimepirid (69,12%). Yang memiliki efektivitas tertinggi yaitu kombinasi pioglitazone[®]-metformin (26,26%). Biaya obat terendah yaitu kombinasi glimepirid-metformin dengan biaya rata-rata Rp. 19.043. Kombinasi dengan nilai ACER terkecil adalah kombinasi glimepirid-metformin, Rp. 1.294. Kombinasi dengan nilai ICER terkecil yaitu pioglitazone[®]-metformin dengan nilai ICER Rp. 11.104. **Kesimpulan.** Pola terapi yang paling *cost-effective* berdasarkan ACER yaitu kombinasi glimepirid-metformin. Sementara pola terapi yang paling *cost-effective* berdasarkan ICER yaitu kombinasi antara pioglitazone[®]-metformin.

Kata Kunci : diabetes melitus tipe 2, antidiabetik oral, analisis efektivitas biaya

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (*American Diabetes Association*, 2016). Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* menunjukkan bahwa jumlah penderita DM di dunia pada tahun 2015 mencapai 415 juta, dan diperkirakan akan terus meningkat pada tahun 2040 sekitar 642 juta (55%) (*International Diabetes Federation*, 2015). Sementara di Indonesia menurut *International Diabetes Federation* jumlah penderita diabetes di tanah air telah mencapai 10 juta orang di tahun 2015. Jumlah penderita diabetes sebanyak ini membuat Indonesia menjadi negara dengan populasi penderita diabetes terbanyak ke-7 di dunia pada tahun 2015 setelah China, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia dan Meksiko (*International Diabetes Federation*, 2015).

Diabetes merupakan salah satu penyakit yang membutuhkan biaya yang besar untuk mengatasinya. Pada tahun 2015 pengeluaran biaya untuk terapi diabetes mellitus mencapai lebih dari USD 500 miliar, dan diperkirakan akan meningkat sebesar > USD 750 miliar pada

tahun 2040 atau terjadi kenaikan sebanyak 19 % (*International Diabetes Federation*, 2015). Biaya obat umumnya mencapai 30-40% dari total biaya pelayanan kesehatan dan cenderung untuk terus meningkat (Budiharto, M. dan Kosen, S, 2008).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tri Murti Andayani pada tahun 2006 tentang analisis biaya terapi diabetes mellitus di Rumah Sakit Dr. Sardjito Yogyakarta, biaya obat menyumbang sekitar 59,5 % dan merupakan tertinggi dari total biaya pengobatan. Sehingga hal yang terpenting adalah bagaimana memberikan obat yang efektif dengan dana yang tersedia secara efisien. Salah satu metode yang dapat digunakan yaitu metode analisis efektivitas biaya dimana metode ini dapat menetapkan bentuk intervensi kesehatan yang paling efisien membutuhkan biaya termurah untuk hasil pengobatan yang menjadi tujuan intervensi tersebut. (KEMENKES RI,2013).

Penelitian tentang *cost-effectiveness* ini dirasa dapat memberi masukan kepada farmasis untuk menyeimbangkan biaya dan *outcome* pasien yang menguntungkan baik bagi pasien maupun *health care system*, sehingga dapat meningkatkan efisiensi dan memobilisasi sumber dana yang telah disediakan oleh pemerintah secara efektif. Besarnya keefektifan dalam penelitian *cost-effectiveness* dapat dilihat dari besarnya *cost-effectiveness ratio* yang dapat dihitung berdasarkan biaya terapi langsung (*Direct Medical Cost*) dibandingkan dengan *outcome*.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pola terapi kombinasi manakah yang paling *cost-effective* berdasarkan nilai ACER dan ICER pada pasien DM tipe 2 di salah satu Rumah Sakit di Kabupaten Bandung.

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Bahan

Rekam medik pasien DM tipe 2 pada periode Oktober-Desember 2016.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional non eksperimental yang dirancang dengan metode studi deskriptif secara cross sectional digunakan untuk menggambarkan penggunaan kombinasi dua obat antidiabetik oral dari rekam medik pasien rawat jalan secara retrospektif berdasarkan farmakoekonomi menurut prinsip *analysis cost-effectiveness* yang meliputi penetapan kriteria pasien, sumber data, pengumpulan data, pengkajian data, identifikasi efektivitas dan biaya obat, analisis data dan pengambilan kesimpulan.

HASIL

Berdasarkan hasil studi dari bagian rekam medik salah satu Rumah Sakit di Kabupaten Bandung periode Oktober – Desember 2016 terdapat 1009 pasien Diabetes Melitus tipe 2 rawat jalan. Di dapat sebanyak 136 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan menggunakan kombinasi 2 obat antidiabetik oral. Pasien kemudian dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, serta diagnosis. **Tabel 1 perhitungan ACER kombinasi 2 obat antidiabetik oral pada pasien DM tipe 2 rawat jalan di salah satu Rumah Sakit di Kabupaten Bandung periode Oktober-Desember 2016**

Golongan obat	Nama obat	biaya obat rata2 (Rp) C	Efektivitas (%) E	ACER (Rp) (C/E)
tiazolidindion-sulfonilurea	pioglitazone®- glimepirid	171.116	11,25	15.210
tiazolidindion-biguanida	pioglitazone®- metformin	173.460	26,26	6.605
Tiazolidindion-alfa glukosidase inhibitor	pioglitazone®- acarbose	233.580	11,96	19.530
	pioglitazone®- acarbose	296.310	17,7	16.740
sulfonilurea-alfa glukosidase inhibitor	glimepirid- acarbose	79.515	17,88	4.447
	glimepirid- acarbose®	142.477	7,88	18.080
sulfonilurea-biguanida	glimepirid- metformin	19.043	14,71	1.294
biguanida-alfa glukosidase inhibitor	metformin- acarbose	81.720	5,18	15.776
	metformin- acarbose®	144.450	6,99	20.665

Keterangan : ® : obat dengan nama dagang

Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat nilai ACER yang paling kecil adalah pada pasien yang menggunakan kombinasi glimepirid-metformin dengan ACER sebesar Rp 1.294.

Tabel 2 perhitungan ICER kombinasi obat antidaibetik oral

Golongan obat	Nama kombinasi obat	biaya obat rata2 (Rp)	efektivitas E	ΔC	ΔE	ICER (Rp) $\Delta C / \Delta E$
sulfonilurea-biguanida	Glimepirid - metformin	19.043	14,71	-	-	-
sulfonilurea-alfa glukosidase inhibitor	glimepirid- acarbose	79.515	17,8	60.47 2	3,09	19.57 0

tiazolidindi	pioglitazone [®]	173.460	26,26	93.94	8,46	11.10
on-	-			5		4
biguanida	metformin					

Keterangan : [®] : obat dengan nama dagang

Berdasarkan tabel 2 yang memiliki nilai ICER terkecil adalah kelompok pasien yang menggunakan kombinasi pioglitazone[®]-metformin dengan nilai ICER yaitu Rp 11.104

PEMBAHASAN

Berdasarkan jenis kelamin dari 136 orang pasien yang masuk kriteria inklusi, 85 (62,5%) diantaranya adalah perempuan dan 51 (27,5%) pasien laki-laki. Berdasarkan rentang usia diperoleh pasien yang paling banyak berada pada rentang usia 56-65 tahun yaitu sebanyak 58 pasien (42,65%). Berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA) usia diatas 45 tahun merupakan salah satu faktor resiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 (ADA,2016). Dari 136 orang pasien yang masuk kriteria inklusi terdapat 8 orang pasien (5,88%) yang hanya di diagnosis diabetes melitus tipe 2, sisanya sekitar 128 pasien (94,12%) disertai dengan penyakit penyerta yaitu hipertensi (89,71 %) dan hipertensi dengan osteoarthritis (4,41). Hipertensi merupakan komplikasi yang umum terjadi pada pasien diabetes melitus, juga merupakan faktor risiko utama terjadinya penyakit jantung dan komplikasi mikrovaskuler (*American Diabetes Association, 2014*).

Perhitungan Efektivitas Biaya berdasarkan ACER

ACER atau *Average Cost- Effectiveness Ratio* merupakan suatu metode dalam analisis efektivitas biaya yang bertujuan untuk membandingkan total biaya suatu program atau alternatif pengobatan dibagi dengan keluaran klinik untuk menghasilkan perbandingan yang mewakili biaya tiap hasil klinik yang spesifik. Dalam hal ini keluaran kliniknya yaitu berupa penurunan kadar glukosa darah. Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat nilai ACER yang paling kecil adalah pada pasien yang menggunakan kombinasi glimepirid-metformin dengan ACER sebesar Rp 1.294. Maksud dari angka-angka yang tercantum dalam ACER ini menunjukkan bahwa setiap peningkatan 1% efektivitas dari kombinasi tersebut membutuhkan biaya sebesar ACER. Dalam ACER, semakin kecil nilai ACER maka semakin cost-effective pula obat tersebut sehingga dapat disimpulkan bahwa berdasarkan ACER kombinasi glimepirid-metformin (kombinasi golongan sulfonilurea-biguanid) adalah kombinasi paling *cost- effective* untuk terapi DM tipe 2.

Perhitungan Efektivitas Biaya berdasarkan ICER

ICER atau *Incremental Cost Effectiveness Ratio* merupakan rasio perbedaan biaya antara 2 alternatif terapi dengan perbedaan efektivitas antara 2 alternatif tersebut. Analisis efektivitas biaya dengan menggunakan metode ICER dapat digunakan untuk mengetahui besarnya biaya tambahan untuk setiap perubahan satu unit efektivitas biaya, juga dapat digunakan untuk memberikan beberapa pilihan alternatif yang dapat digunakan.

Berdasarkan tabel 2 yang memiliki nilai ICER terkecil adalah kelompok pasien yang menggunakan kombinasi pioglitazone[®]-metformin dengan nilai ICER yaitu Rp 11.104. Berdasarkan Tri Murti Andayani (2013) semakin rendah nilai ICER maka semakin *cost effective* terapi tersebut. Sehingga dapat disimpulkan kombinasi obat paling *cost effective* berdasarkan ICER yaitu kombinasi antara pioglitazone[®]-metformin dengan nilai ICER

terkecil yaitu Rp.11.104. Sehingga kombinasi tersebut dapat dijadikan alternatif dalam terapi diabetes mellitus tipe 2.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan mengenai analisis *cost-effectiveness* penggunaan kombinasi 2 obat antidiabetik oral pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 rawat jalan di salah satu Rumah Sakit di Kabupaten Bandung periode Oktober-Desember 2016 dapat disimpulkan sebagai berikut :

Pola terapi yang paling *cost-effective* berdasarkan ACERYaitu kombinasi antara glimepirid-metformin dengan nilai ACER Rp. 1.294.

Pola terapi yang paling *cost-effective* berdasarkan ICERYaitu kombinasi antara pioglitazone[®]-metformin dengan nilai ICER Rp. 11.104.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes*.
2. *Diabetes Care*. Vol. 37 (1): S14. 2014.
3. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes Volume*
4. *39 Supplement 1*. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2016.
5. Andayani, Tri Murti. *Farmakoekonomi Prinsip dan Metodologi*, Yogyakarta:
6. Bursa Ilmu; 2013.
7. Budiharto, M. dan Kosen, S. *Peran Farmako Ekonomi Dalam Sistem*
8. *Pelayanan Kesehatan*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Sistem dan
9. Kebijakan kesehatan: Buletin Penelitian Sistem Kesehatan; Vol. 11 No. 4; 2008. p. 337- 340.
10. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Seventh Edition*. 2015.
11. Kemenkes RI. *Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi*. Kementrian
12. Kesehatan Republik Indonesia. 2013.

Tingkat Kepuasan Pasien Terhadap Pelayanan Kefarmasian Di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat

Pristianty Liza¹ , Hidayati Ika Ratna² , Siregar Faradila Vebrial²

¹ Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

² Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang

Corresponding author: Liza Pristianty , liza_ffua@yahoo.com

ABSTRAK

Kualitas pelayanan kesehatan khususnya di puskesmas sebagai tempat pelayanan pratama bagi masyarakat perlu terus ditingkatkan, termasuk pelayanan kefarmasian yang menjadi bagian dari tahapan pelayanan kesehatan di puskesmas. Kualitas layanan kefarmasian yang baik akan mempengaruhi kepuasan pasien yang mendapatkan pelayanan di puskesmas sehingga dapat meningkatkan kepercayaan pasien terhadap puskesmas. Upaya untuk mengetahui kualitas pelayanan kefarmasian di puskesmas dapat dilakukan dengan mengukur kepuasan pasien terhadap pelayanan yang dilakukan. Pada penelitian ini ingin diketahui tingkat kepuasan pasien terhadap pelayanan kefarmasian di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat. Metode penelitian deskriptif cross-sectional dengan jumlah sampel 98, teknik pengambilan sampel *accidental*. Data diperoleh melalui kuesioner yang mencakup 5 dimensi kepuasan yaitu tangibles, reliability, responsiveness, assurance dan empathy. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada analisis servqual dihasilkan nilai rata-rata kinerja (4,09) lebih rendah dibandingkan nilai rata-rata harapan (4,40), dengan demikian dapat dinyatakan pasien belum merasa puas terhadap pelayanan kefarmasian di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat. Pada analisis Important Performance Analysis terdapat beberapa indikator yang harus dipertahankan maupun ditingkatkan kinerjanya.

Kata Kunci : Tingkat Kepuasan Pasien, Kualitas Pelayanan, Puskesmas

PENDAHULUAN

Kesehatan merupakan hak asasi manusia dan salah satu unsur kesejahteraan yang harus diwujudkan. Setiap masyarakat berhak memperoleh pelayanan kesehatan secara adil, merata dan bermutu yang menjangkau seluruh masyarakat Indonesia (Depkes RI, 2016). Pelayanan kesehatan adalah upaya yang diselenggarakan sendiri atau secara bersama-sama dalam suatu organisasi untuk memelihara kesehatan, mencegah dan menyembuhkan penyakit serta memulihkan kesehatan perorangan, keluarga, kelompok dan ataupun masyarakat (Depkes RI, 2009). Dalam melakukan upaya kesehatan diperlukan adanya tempat untuk menyelenggarakan pelayanan kesehatan yang disebut sarana kesehatan. Sarana kesehatan berfungsi untuk melakukan upaya kesehatan dasar atau upaya kesehatan rujukan dan atau upaya kesehatan penunjang. Puskesmas adalah Unit Pelaksana Teknis Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota yang langsung memberikan pelayanan secara menyeluruh kepada masyarakat dalam satu wilayah tertentu dalam bentuk usaha-usaha kesehatan pokok (Ismainar, 2015).

Pengguna jasa pelayanan kesehatan di Puskesmas mengharapkan pelayanan yang berkualitas tidak hanya menyangkut kesembuhan dari penyakit secara fisik akan tetapi juga menyangkut kepuasan terhadap sikap, pengetahuan dan keterampilan petugas dalam

memberikan pelayanan serta tersedianya sarana dan prasarana yang memadai dan dapat memberikan kenyamanan. Dengan semakin meningkatnya kualitas pelayanan maka fungsi pelayanan di puskesmas perlu di tingkatkan agar menjadi lebih efektif dan efisien serta memberikan kepuasan terhadap pasien dan masyarakat (Khusnawati, 2010). Kualitas layanan dapat diwujudkan melalui pemenuhan kebutuhan dan keinginan pasien serta ketepatan penyampaiannya untuk mengimbangi harapan pasien. Dengan demikian terdapat dua faktor utama yang mempengaruhi kualitas layanan, yaitu layanan yang diharapkan dan layanan yang dirasakan (Tjiptono, 2005).Kepuasan adalah perasaan senang atau kecewa seseorang yang timbul karena membandingkan kinerja yang dipersepsikan dari pelayanan kesehatan terhadap ekspektasi pasien (Sugiarto, 2002).

Menurut Zeithaml (2009) tentang konsep *Servqual (service quality)*, terdapat 5 dimensi penentu kualitas pelayanan didalam memberikan jasa pelayanan yang baik, yaitu: berwujud, kehandalan, ketanggapan, keyakinan, dan empati. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di puskesmas Surabaya Utara tingkat kepuasan pelayanan kefarmasian dinilai cukup puas oleh pasien dengan presentase 86,23% (Hayaza, 2013), sedangkan penelitian di puskesmas Salakan menunjukkan hasil kepuasan pada dimensi keandalan 47,91%, dimensi jaminan 56,25 %, dimensi empati 52,08 %, dan dimensi bukti langsung 81,25 % (Yatim, 2014).Dari gambaran tersebut, ingin diketahui tingkat kepuasan pasien terhadap pelayanan kefarmasian di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat yang diharapkan dapat meningkatkan mutu pelayanan kefarmasian.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif *cross-sectional*. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *nonprobability sampling* yaitu responden yang mendapatkan pelayanan kefarmasian di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat secara *accidental*. Penelitian dilakukan pada tahun 2016 sebanyak 98 responden. Instrumen yang digunakan berupa kuesioner dengan skala *likert* yang berisi pernyataan dengan mencakup 5 dimensi yaituberwujud, kehandalan, ketanggapan, keyakinan, dan empati.

Sebelum dijadikan sampel, responden diminta persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*, selanjutnya responden dapat mengisi kuesioner. Sebelum kuesioner digunakan untuk mengumpulkan data, terhadap kuesioner dilakukan uji validitas dan reliabilitas. Kuesioner yang valid dan reliabel digunakan sebagai instrumen penelitian (Sugiyono, 2011). Data yang terkumpul dianalisa dengan metode *Servqual* dan *Important Perfomance Analysis*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Demografi

Penelitian dilakukan terhadap 98 responden, Karakteristik demografi responden penelitian yang terdiri dari usia, jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Demografi

Karakteristik Demografi			Jumlah (n)	Persentase (%)
Umur	Umur Tahun	15-24	13	13,3
	Umur Tahun	25-34	33	33,7
	Umur Tahun	35-44	46	46,9
	Umur Tahun	45 -64	6	6,1
	Umur	≥ 65 Tahun	0	0,0
Jenis Kelamin	Laki-laki		37	37,8
	Perempuan		61	62,2
Pendidikan	SD		18	18,4
	SMP sederajat	atau	27	27,6
	SMA sederajat	atau	47	48,0
	Perguruan tinggi		6	6,0
Pekerjaan	PNS/TNI/POLRI		18	18,4
	Pegawai Swasta		17	17,3
	Wiraswasta		36	36,8
	Ibu rumah tangga		16	16,3
	Lainnya		11	11,2

Dari Tabel 1 diketahui usia terbanyak pada usia 25-44 tahun 78,6%. Kelompok usia ini bersedia untuk mengisi kuesioner untuk dapat berkontribusi dalam perbaikan pelayanan Puskesmas Pagesangan, Lombok, Nusa Tenggara Barat. Jenis kelamin responden terbanyak perempuan 62,2%, responden perempuan lebih banyak yang bersedia mengisi kuesioner dan juga lebih mudah untuk diajak berkomunikasi. Berdasarkan pendidikan, terbanyak tamat SMA atau sederajat 48,0 %, rata-rata tingkat pendidikancukup tinggi, karena wilayah kerja Puskesmas Pagesangan, Lombok, Nusa Tenggara Barat merupakan salah satu Puskesmas di Kota Mataram yang merupakan Ibu Kota Kota Mataram dan sekaligus Ibu Kota Provinsi Nusa Tenggara Barat. Berdasarkan pekerjaan diketahui terbanyak wiraswasta 36,8 %, PNS/TNI/POLRI 18,4%. Puskesmas Pagesangan letaknya di tengah Kota Mataram dan dekat dengan Asrama TNI Angkatan Darat.

2. Analisis Metode *Servqual*

Hasil analisis menggunakan metode *Servqual* dapat dilihat pada Tabel 2, diketahui bahwa semua indikator memberikan nilai *Servqual* yang negatif, hal ini menunjukkan bahwa harapan pasien belum terpenuhi, sehingga pasien merasa belum puas terhadap pelayanan kefarmasian di Puskesmas Pagesangan, Lombok, Nusa Tenggara Barat.

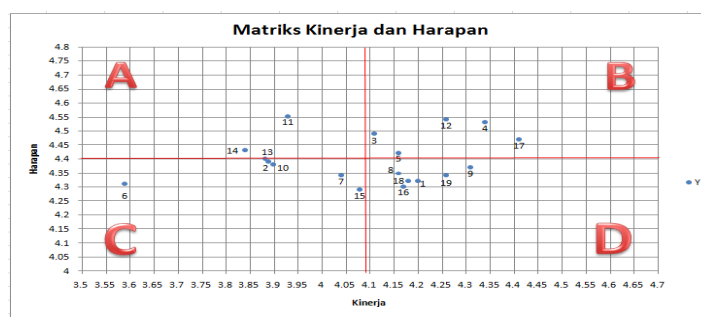
Tabel 2. Hasil Analisis Metode *Servqual*

No	Pernyataan	RRK (X)	RRH (Y)	Nilai Servqual	Tingkat Kepuasan	Kuadr an
Bukti Langsung						
1	Ketepatan penempatan papan nama	4,20	4,32	-0,12	<i>Tidak Puas</i>	D
2	Kerapihan Ruang tunggu pasien di apotek	3,89	4,39	-0,50	<i>Tidak Puas</i>	C
3	Kebersihan Ruang tunggu pasien di apotek	4,11	4,49	-0,38	<i>Tidak Puas</i>	B
4	Kenyamanan Ruang tunggu pasien di apotek	4,34	4,53	-0,19	<i>Tidak Puas</i>	B
5	Ketersediaan informasi kesehatan (Brosur, poster, dll) di Ruang tunggu pasien di apotek	4,16	4,42	-0,26	<i>Tidak Puas</i>	B
8	Kebersihan dan kerapihan petugas apotek	4,16	4,35	-0,19	<i>Tidak Puas</i>	D
	Rata-rata bukti langsung	4,14	4,42	-0,28		
Keandalan						
6	Ketepatan waktu buka apotek	3,59	4,31	-0,72	<i>Tidak Puas</i>	C
7	Ketepatan waktu tutup apotek	4,04	4,34	-0,30	<i>Tidak Puas</i>	C
11	Memberi informasi obat kepada pasien (kegunaan, aturan pakai, penyimpanan, lama penggunaan, efek samping, dan makanan / minuman yang harus dihindari selama konsumsi obat)	3,93	4,55	-0,62	<i>Tidak Puas</i>	A
13	Memberikan wadah yang terpisah untuk obat yang berbeda	3,88	4,40	-0,52	<i>Tidak Puas</i>	A
	Rata-rata keandalan	3,86	4,40	-0,54		

Ketanggapan						
9	Memberi informasi kepada pasien tentang lama penyiapan obat	4,31	4,37	-0,06	Tidak Puas	D
10	Memanggil dan memastikan nomor urut pasien	3,90	4,38	-0,48	Tidak Puas	C
12	Memberikan pelayanan yang cepat	4,26	4,54	-0,28	Tidak Puas	B
Rata-rata ketanggapan		4,16	4,43	-0,27		
Jaminan						
14	Pelayanan yang ramah dan sopan	3,84	4,43	-0,59	Tidak Puas	A
17	Kepastian yang menerima obat adalah pasien atau keluarga pasien	4,41	4,47	-0,06	Tidak Puas	B
18	Menanyakan kembali penjelasan yang telah diberikan	4,18	4,32	-0,14	Tidak Puas	D
Rata-rata jaminan		4,14	4,41	-0,27		
Kepedulian						
15	Memberikan respon yang cepat terhadap keluhan pasien	4,08	4,29	-0,21	Tidak Puas	C
16	Memberi pelayanan tanpa memandang status sosial	4,17	4,30	-0,13	Tidak Puas	D
19	Memberi informasi dengan bahasa yang mudah dimengerti	4,26	4,34	-0,08	Tidak Puas	D
Rata-rata kepedulian		4,17	4,31	-0,14		
Rata-rata Total		4,09	4,40			

3. Analisis *Importance Performance Analysis*

Hasil analisis matriks kinerja dan harapan, didapatkan hasil yang terbagi atas 4 kuadran, seperti terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1 Hasil Analisis *Importance Performance Analysis*

Kuadran A (*Concentrate These*) adalah wilayah yang memuat indikator yang dianggap penting oleh pasien tapi pada kenyataannya faktor ini belum sesuai seperti yang pasien harapkan (tingkat kepuasan rendah) (Rangkuti, 2006). Indikator dalam kuadran ini adalah memberi informasi obat kepada pasien (kegunaan, aturan pakai, penyimpanan, lama penggunaan, efek samping, dan makanan atau minuman yang harus dihindari selama konsumsi obat)

Kuadran B adalah wilayah yang memuat indikator yang dianggap penting oleh pasien dan dianggap sudah sesuai dengan yang dirasakannya sehingga tingkat kepuasannya relatif lebih tinggi. Indikator yang termasuk dalam kuadran ini harus tetap dipertahankan karena semua indikator tersebut menjadikan jasa unggul di mata pasien (Rangkuti, 2006). Indikator yang masuk dalam kuadran ini adalah kebersihan ruang tunggu pasien di apotek, kenyamanan ruang tunggu pasien di apotek, ketersediaan informasi kesehatan (brosur, poster, dan lain-lain) di ruang tunggu pasien di apotek, memberikan pelayanan yang cepat, dan kepastian yang menerima obat adalah pasien atau keluarga pasien.

Kuadran C adalah wilayah yang memuat indikator yang dianggap kurang penting oleh pasien dan pada kenyataannya kinerjanya tidak terlalu baik. Indikator yang termasuk dalam kuadran ini kecil pengaruhnya terhadap pasien (Rangkuti, 2006). Indikator pada kuadran ini adalah kerapihan ruang tunggu pasien, ketepatan waktu buka apotek, ketepatan waktu tutup apotek, memanggil dan memastikan nomor urut pasien, dan memberikan respon yang cepat terhadap keluhan pasien.

Kuadran D adalah daerah yang memuat indikator yang dianggap kurang penting oleh pasien dan dirasakan terlalu berlebihan. Dengan demikian indikator ini belum memerlukan perbaikan kinerja (Rangkuti, 2006). Indikator pada kuadran ini adalah ketepatan penempatan papan nama, kerapihan petugas apotek, memberi informasi kepada pasien tentang lama penyiapan obat, menanyakan kembali penjelasan yang telah diberikan, memberi pelayanan tanpa memandang status sosial dan memberi informasi dengan bahasa yang mudah dimengerti.

PEMBAHASAN

Indikator dalam kuadran A adalah memberi informasi obat kepada pasien (kegunaan, aturan pakai, penyimpanan, lama penggunaan, efek samping, dan makanan atau minuman yang harus dihindari selama konsumsi obat). Pemberian berbagai informasi ini sangat penting, untuk menghindari kesalahan penggunaan obat dan efektifitas manfaat obat (Gennaro, 2000). Kurangnya pemberian informasi tentang kegunaan obat karena jumlah pasien di Puskesmas yang banyak tiap harinya, dengan sumber daya di Puskesmas yang terbatas, hal ini menjadi salah satu penyebab kurangnya informasi oleh tenaga kefarmasian di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat.

Ruang tunggu di tempat pelayanan kefarmasian di Puskesmas umumnya tidak terpisah atau menjadi satu dengan ruang tunggu pemeriksaan. Kondisi ruang tunggu di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat ini sudah baik, namun jumlah tempat duduk pada jam tertentu kadang tidak dapat menampung jumlah pasien. Beberapa Poster kesehatan yang ditemukan di Puskesmas antara lain CTPS (Cuci Tangan Pakai Sabun), Poster Bahaya Merokok, Poster PHBS

Ketepatan jam buka apotek dan ketepatan jam tutup apotek, tidaklah terlalu dipermasalahkan oleh pasien, karena jam buka dan jam tutup apotek di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat sesuai dengan jam buka dan jam tutup yang tertera di apotek Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat. Tidak ada pasien yang harus menunggu jam buka apotek untuk mendapat pelayanan kefarmasian, begitu juga pasien yang paling akhir tidak ada yang menunggu untuk mendapatkan obat sampai besok.

Ketepatan penempatan papan nama apotek dirasa kurang penting bagi pasien karena ruang tunggu pasien menjadi satu dengan ruang tunggu apotek dan kebanyakan pasien yang datang adalah pasien rutin yang sudah mengetahui letak apotek. Kerapihan petugas juga dirasa sudah memadai, karena semua petugas di apotek berpakaian sangat rapi. Dengan demikian maka indikator kebersihan dan kerapihan dirasakan oleh pasien sudah tidak menjadi masalah lagi.

Penjelasan yang diberikan oleh petugas di puskesmas mudah dimengerti oleh pasien karena menggunakan bahasa yang sederhana, ataupun bahasa daerah setempat. Sudah merupakan salah satu kompetensi apoteker di Puskesmas untuk mampu berkomunikasi yang baik dengan pasien maupun profesi kesehatan lainnya. Pelayanan informasi harus benar, jelas, mudah dimengerti, akurat, tidak bias, etis, bijaksana dan terkini sangat diperlukan dalam upaya penggunaan obat yang rasional oleh pasien (Depkes RI, 2007).

Kepuasan pasien penting untuk dijaga, karena kepuasan merupakan cara penting untuk menilai *outcome*, menilai cara konsultasi dan pola untuk berkomunikasi dengan pasien (Fitzpatrick, 2005). Kepuasan ini bersifat subjektif, yaitu merupakan hasil reaksi afeksi (penilaian perasaan) seseorang (Azwar, 2007). Perubahan situasional pada jarak waktu yang relatif tidak lama kemungkinan juga telah dapat merubah ukuran kepuasan seseorang (Umar, 2003). Sehingga penelitian tentang kepuasan pasien perlu dilakukan secara kontinyu pada jangka waktu tertentu untuk mengevaluasi mutu pelayanan kefarmasian.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat maka dapat ditarik beberapa kesimpulan yaitu:

Pasien merasa belum puas terhadap mutu pelayanan kefarmasian di Puskesmas Pagesangan Lombok Nusa Tenggara Barat. Dari analisis metode *Servqual* diketahui semua nilai rata-rata kinerja lebih rendah dibandingkan dengan rata-rata harapan.

Indikator pelayanan kefarmasian yang dianggap penting oleh pasien tapi pada kenyataannya faktor ini belum sesuai seperti yang pasien harapkan meliputi : memberi informasi tentang kegunaan, aturan pakai, penyimpanan, lama penggunaan, efek samping, dan makanan atau minuman yang harus dihindari selama konsumsi obat, dan Pelayanan yang ramah dan sopan.

Indikator pelayanan kefarmasian yang dianggap penting oleh pasien dan kinerjanya sudah sesuai dengan yang dirasakannya meliputi : kebersihan dan kenyamanan ruang tunggu, ketersediaan informasi kesehatan (Brosur, poster, dll) di ruang tunggu, pelayanan cepat.

Indikator pelayanan kefarmasian yang dianggap kurang penting oleh pasien dan pada kenyataannya kinerjanya tidak terlalu baik meliputi : kerapihan ruang tunggu, ketepatan waktu buka dan tutup apotek, memastikan nomor urut pasien, dan memberikan respon yang cepat terhadap keluhan pasien

Indikator pelayanan kefarmasian yang dianggap kurang penting oleh pasien dan dirasakan sudah baik meliputi : ketepatan penempatan papan nama, kerapihan petugas apotek, memberi informasi kepada pasien tentang lama penyiapan obat, memberi informasi dengan bahasa yang mudah dimengerti, memberi pelayanan tanpa memandang status sosial.

DAFTAR PUSTAKA

1. Azwar, A., 2007. *Menjaga Mutu Pelayanan Kesehatan*. Jakarta : Pustaka Sinar Harapan
2. Departemen Kesehatan RI, 2016. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 73/MENKES/SK/IX/2016: Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek*, Jakarta : Direktorat Jendral Pelayanan Kefarmasian Dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI.
3. Departemen Kesehatan RI, 2007. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas*, Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
4. Departemen Kesehatan RI, 2009. *Kinerja Dua Tahun Kementerian Kesehatan. Menuju Masyarakat Yang Mandiri dan Berkeadilan*. Kementerian kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
5. Fitzpatrick, R., 2005. *Surveys of Patient Satisfaction : I- Important General Consideration*. BMJ.
6. Gennaro, A. R., 2000. *Remington The Science and Practise of Pharmacy 20 thedition*. USA : Lippincott Williams and Wilkins Co Walters Kluwers.
7. Hayaza, Y.T., 2013. *Analisis Kepuasan Pasien Terhadap Kualitas Pelayanan Kamar Obat di Puskesmas Surabaya Utara*. Jurnal ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya, Vol. 2 No. 2.
8. Ismainar, Hetty., 2015. *Administrasi Kesehatan Masyarakat: Bagi Perekam Medis dan Informatika Kesehatan*. Yogyakarta: Deepublish.
9. Khusnawati, 2010. *Analisis Kepuasan Pasien terhadap Pelayanan pada Puskesmas Sungai Durian, Kab.Kubu*. JMPK. 2006.
10. Kurniasih, Retno. 2012. *Evaluasi Kepuasan Pasien Rawat Jalan Terhadap Pelayanan di Apotek Instalasi Farmasi RS.A Kabupaten Pemalang Jawa Tengah*. Fakultas Farmasi. UMS. Surakarta.
11. Rangkuti, Freddy., 2006. *Teknik Mengukur dan Strategi Meningkatkan Kepuasan Pelanggan*, Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
12. Rudd, C.C., 2005. *Teaching and Counseling Patient about Drugs*. In: Ray, M.D., *Basic Skill in Clinical Pharmacy Practice*, North Carolina: Universal Printing and Publishing.
13. Sugiarto, 2002. *Psikologi Pelayanan Dalam Industri Jasa*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.
14. Sugiyono, 2011. *Metode Penelitian Kuantitatif, kualitatif dan R & D*. Bandung: Alfabeta.
15. Sugiyono, 2012. *Statistika Untuk Penelitian*. Bandung: Alfabeta.
16. Tjiptono, Fandy., dan Chandra G., 2005. *Service, Quality and Satisfaction*. Edisi Revisi Andi. Yogyakarta.
17. Umar, Husein., 2003. *Metode Riset Perilaku Konsumen Jasa*, Jakarta: Ghalia Indonesia.
18. Zeithaml, Valerie A., Parasuraman., 2009. *Service Quality : A Conceptual Framework For Understanding e-implication for Future Research and Managerial Practice*. New York: Msi Monograph.

Analisis *Outcome* Terapi Seftriakson Tunggal dari Nilai Laju Pernapasan, Rerata Lama Rawat Pasien Pneumonia Balita di Salah Satu Rumah Sakit Provinsi Riau

Muharni, S*, Agustini, TT, Dayen, SF

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Jalan Kamboja Simpang Baru Panam, Pekanbaru, Indonesia

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Jalan Kamboja Simpang Baru Panam, Pekanbaru, Indonesia

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Jalan Kamboja Simpang Baru Panam, Pekanbaru, Indonesia

Corresponding author: Septi Muharni*, septimuharni@stifar-riau.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Seftriakson merupakan antibiotik yang digunakan untuk terapi empiris pada penyakit pneumonia di salah satu rumah sakit Provinsi Riau. Penggunaan antibiotik harus tepat agar *outcome* terapi tercapai secara maksimal. Evaluasi terapi yang diberikan pada pasien harus selalu dilakukan agar pelayanan kefarmasian selalu ditingkatkan dan *outcome* pasien dapat tercapai sehingga kinerja rumah sakit menjadi lebih baik. Salah satu indikator penilaian kinerja rumah sakit adalah *Average Length of Stay* (ALOS).

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk melihat korelasi penggunaan antibiotik seftriakson tunggal terhadap pencapaian *outcome* terapi dari nilai laju pernapasan dan rerata lama rawat pasien pneumonia balita di salah satu rumah sakit Provinsi Riau.

Metode: Jenis penelitian ini merupakan penelitian observasional yang bersifat deskriptif analitik *cross sectional* pada 27 rekam medis pasien pneumonia balita.

Hasil penelitian: Evaluasi *outcome* terapi 27 pasien pneumonia balita dilakukan pada hari ketiga pemberian antibiotik seftriakson didapatkan hasil bahwa sebanyak 18 pasien dengan *outcome* terapi sangat baik. Berdasarkan uji korelasi dari nilai laju pernapasan terhadap *outcome* terapi penggunaan seftriakson tunggal didapatkan korelasi sedang dan tidak signifikan ($r= 0,592$; $P= 0,097$) dengan nilai rerata lama rawat diperoleh 5,4 hari.

Kesimpulan: Penggunaan seftriakson tunggal pada pasien pneumonia balita berkorelasi tidak bermakna dalam memberikan *outcome* terapi berdasarkan nilai laju pernafasan dan rerata lama rawat dalam penggunaan seftriakson tunggal yaitu 5,4 hari.

Kata Kunci: pneumonia, antibiotik, seftriakson, *outcome*, pernafasan.

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan penyebab utama kematian anak-anak didunia hingga saat ini. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pneumonia menyumbang 15% dari seluruh kematian anak dibawah 5 tahun dan membunuh 920.136 anak-anak pada tahun 2015 (WHO, 2016). *International Vaccine Access Center* memperkirakan hampir seperlima kematian anak diseluruh dunia, lebih kurang 2 juta anak balita meninggal setiap tahun akibat pneumonia dan Indonesia berada di nomor 8 seluruh dunia (*International Vaccine Access Center*, 2011).

Berdasarkan data Profil Kesehatan Indonesia 2015 perkiraan kasus pneumonia secara nasional sebesar 3,55%. Angka kematian akibat pneumonia pada balita sebesar 0,16%, lebih

tinggi dibandingkan dengan tahun 2014 yang sebesar 0,08% (Kemenkes, 2016). Sedangkan di Provinsi Riau persentase penemuan dan penanganan pneumonia pada balita tahun 2014 sebesar 13,7%, lebih rendah dibandingkan dengan tahun 2013 sebesar 17,5%. Akan tetapi hal ini belum menggambarkan adanya progres yang baik pertahun dan masih jauh dari target yang diharapkan secara nasional (Dinkes, 2015).

Penderita pneumonia pada umumnya mendapatkan terapi antibiotik di rumah sakit. Penggunaan antibiotik harus digunakan secara tepat agar tercapainya efek klinik yang optimal (Depkes, 2011). Pada penelitian Sutrisno (2013) dilakukan audit terhadap penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia dengan hasil didapatkan jumlah pemakaian antibiotik yang tidak rasional mencapai 68%. Pemakaian antibiotik yang tidak tepat saat ini banyak terjadi sehingga dapat mengakibatkan kolonisasi bakteri patogen yang resistensi terhadap antibiotik. Pasien yang mengalami superinfeksi akan sulit dilakukan terapi dengan antibiotik yang sudah biasa digunakan karena bakteri sudah resisten. Hal ini mengakibatkan pasien memerlukan perawatan inap yang lebih lama, biaya yang lebih tinggi dan memiliki risiko kematian yang tinggi (Tunger *et al*, 2009). Penelitian Liu *et al* (2013) salah satu strain *Streptococcus Pneumonia* yang diisolasi dari pasien balita pengidap *invasive pneumococcal disease* (IPD) di Cina menunjukkan angka resistensi sebesar 100% terhadap eritromisin dan sulfametoksazol-trimetoprim.

Antibiotik yang digunakan tidak tepat dapat menyebabkan tidak tercapainya *outcome* terapi yang diharapkan, diantaranya *outcome* menghilangkan atau perbaikan gejala penyakit. Penelitian Endriastuti dkk (2014) pada pasien anak pneumonia berat yang diberikan antibiotik gentamisin sebagai terapi antibiotik yang rasional hasil terapi menunjukkan bahwa *clinical outcome* sembuh pada 8 pasien dan 23 pasien tidak sembuh atau belum memberikan perubahan. Yuliansyah (2015) mengamati hasil *outcome* terapi penggunaan antibiotik terhadap pasien pneumonia dari 53 pasien diperoleh sebanyak 49% pasien dinyatakan sembuh. Hal ini menunjukkan bahwa 51% antibiotik yang digunakan belum mencapai efek terapi. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa belum tercapainya *clinical outcome* pada pasien pneumonia. Evaluasi terapi yang diberikan pada pasien harus selalu dilakukan agar pelayanan kefarmasian selalu ditingkatkan dan *outcome* pasien dapat tercapai sehingga kinerja rumah sakit menjadi lebih baik. Salah satu indikator penilaian kinerja rumah sakit adalah *Average Length of Stay* (ALOS) (Depkes, 2005).

Pada rumah sakit ini menunjukkan antibiotik yang paling banyak digunakan untuk pneumonia balita adalah seftriakson dengan nilai persentase mencapai 42,30%. Oleh sebab itu, perlu melihat *outcome* terapi penggunaan antibiotik seftriakson tunggal di rumah sakit tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk analisis *outcome* terapi dari nilai laju pernapasan (*respiratory rate*) dan ALOS pasien pneumonia balita yang mendapat antibiotik seftriakson tunggal. *Outcome* yang dilihat adalah *outcome* pasien yaitu *outcome* menghilangkan atau pengurangan gejala penyakit, salah satu gejala yang paling sensitif untuk memprediksi pneumonia pada anak adalah takipnea yang dapat dinilai dari laju pernapasan (*respiratory rate*). *Outcome* menghilangkan atau pengurangan gejala penyakit yaitu *outcome* sangat baik, baik, tidak berubah dan memburuk. Kemudian dilihat pula nilai rerata lama rawat (ALOS) berdasarkan durasi lama rawat (*length of stay*).

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional menggunakan metode deskriptif analitik dengan rancangan *cross sectional* pada pasien rawat inap di salah satu rumah sakit di Provinsi Riau. Populasi pada penelitian ini adalah 36 data rekam medis pasien pneumonia balita yang mendapatkan antibiotik tunggal. Sampel penelitian berupa 27 data rekam medis pasien pneumonia balita yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi terdiri dari: data rekam medis pasien yang berusia ≤ 5 tahun, data rekam medis pasien pneumonia yang mendapat antibiotik seftriakson dari awal hingga akhir perawatan dan data rekam medis pasien pneumonia yang mendapat antibiotik seftriakson ≥ 72 jam. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien tidak lengkap.

HASIL

Tabel 1. Jumlah dan Persentase (%) Pasien Pneumonia Anak Berdasarkan Tingkat Keparahan Pernapasan

No.	Tingkat Pneumonia	Keparahan	Jumlah n=27	Persentase (%)
1	Ringan		3	11,1
2	Sedang		19	70,4
3	Berat		5	18,5

Tabel 2. Jumlah dan Persentase (%) Pasien Pneumonia Anak Berdasarkan *Outcome* Terapi

No	<i>Outcome</i> Terapi	Jumlah n=27	Persentase (%)
1	Sangat baik	18	66,7
2	Baik	1	3,7
3	Tidak berubah	6	22,2
4	Memburuk	2	7,4

Tabel 3. Jumlah dan Persentase (%) Pasien Pneumonia Anak Berdasarkan Durasi Lama Rawat

No	Durasi Lama Rawat	Jumlah n=27	Persentase (%)	Rerata Lama Rawat (<i>average length of stay</i>)
1	2 hari	4	14,8	5,4 hari
2	3 hari	3	11,1	
3	4 hari	6	22,2	
4	5 hari	4	14,8	
5	6 hari	3	11,1	
6	7 hari	1	3,7	

7	8 hari	2	7,4
8	9 hari	2	7,4
9	11 hari	1	3,7
10	13 hari	1	3,7

Tabel 4. Analisis Korelasi Terhadap *Outcome* Terapi

NO	Tingkat Keparahan	Outcome Terapi				Σ	R	P
		SB	BA	TB	MB			
1	Ringan	1	0	0	2	3	0,592	0,097
2	Sedang	13	0	6	0	19		
3	Berat	4	1	0	0	5		

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, yang paling banyak ditemukan adalah tingkat keparahan sedang (70,4%) diikuti tingkat keparahan berat (18,5%). Artinya, sebagian besar pasien pneumonia pada balita yang mendapatkan perawatan inap dirumah sakit pada kondisi tingkat keparahan sedang hingga berat. Hal ini disebabkan karena pasien masuk dengan kondisi *respiratory rate* berada pada rentang *blue zone* hingga *red zone* SPOC. Perawatan inap harus dipertimbangkan untuk anak dengan tingkat keparahan pneumonia sedang hingga berat dan untuk anak yang memiliki kondisi lemas, pucat, anak selalu mengantuk, pemarah, takikardia, tidak mau makan dan kondisi berbahaya lainnya serta untuk anak yang sudah mendapatkan terapi rawat jalan namun tidak ada respon membaik dalam 72 jam (Anonim^b, 2015).

Evaluasi *outcome* terapi pasien pneumonia balita dilakukan pada hari ketiga pemberian antibiotik seftriakson, dari 27 pasien pneumonia balita yang mendapatkan terapi antibiotik seftriakson tunggal, sebanyak 18 pasien (66,7%) dengan *outcome* terapi sangat baik. Artinya, sebagian besar pasien pneumonia balita yang mendapatkan antibiotik seftriakson tunggal *outcome* terapinya sangat baik. Hal ini disebabkan karena seftriakson merupakan antibiotik yang disarankan untuk terapi empiris pada pasien pneumonia rawat inap (Anonim^f, 2011). Selain itu, seftriakson lebih aman digunakan terhadap berbagai kondisi pasien dibandingkan dengan antibiotik yang lain. Seftriakson mempunyai waktu paruh yang cukup panjang sehingga hanya diberikan sekali atau dua kali dalam sehari (Pireira *et al*, 2004). Berdasarkan standar IDSA, seftriakson merupakan antibiotik yang disarankan untuk terapi empiris pada pasien pneumonia rawat inap (Anonim^f, 2011).

Walaupun pemberian seftriakson sudah sesuai dengan standar, tidak menjamin *outcome* terapi sangat baik akan tercapai seluruhnya. Hal ini disebabkan karena *outcome* terapi pasien dapat dipengaruhi oleh kualitas dan efektifitas antibiotik, berat-ringannya penyakit dan adanya penyakit penyerta dan resistensi (Pamela, 2011). Hasil Penelitian yang dilakukan Primasari (2015) tentang pola dan sensitivitas kuman terhadap antibiotik pada pasien pneumonia rawat inap di Rumah Sakit X Surakarta menyatakan bahwa kuman *Klebsiella pneumoniae* dan *Acinetobacter baumannii* telah resisten terhadap antibiotik seftriakson.

Untuk *outcome* terapi memburuk ditemukan 2 pasien, data pasien menunjukkan bahwa terjadinya peningkatan tingkat keparahan dari ringan ke sedang, hal ini mungkin disebabkan karena penyebab pneumonia pada pasien tersebut bukanlah bakteri tetapi mikoplasma. Menurut Misnadiarly (2008) pneumonia yang disebabkan oleh mikoplasma biasanya berderajat ringan dan paling sering menyerang pada anak laki-laki serta usia muda. Misnadiarly juga menuturkan bahwa gejala yang paling sering pada pneumonia mikoplasma ini adalah batuk berat namun dengan sedikit lendir, demam dan menggigil hanya muncul diawal, pada beberapa pasien bisa mual dan muntah dan rasa lemah baru hilang dalam waktu lama.

Hasil analisis pasien pneumonia balita berdasarkan durasi lama rawat (LOS) didapatkan prevalensi lama rawat tertinggi yaitu 4 hari sebanyak 6 pasien (22,2%) dengan rerata lama rawat (ALOS) adalah 5,4 hari. Rerata lama rawat diperoleh dari jumlah hari rawat dibagi dengan jumlah pasien. Hal ini menunjukkan bahwa rata-rata lama perawatan pasien pneumonia balita yang mendapatkan antibiotik seftriakson tunggal pada tahun 2015 adalah 5,4 hari.

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Azhari dkk (2015) tentang pemilihan terapi empirik pada balita pneumonia berdasarkan lama rawat (*length of stay*/LOS) didapatkan hasil rerata lama rawat (ALOS) untuk antibiotik golongan sefalosporin adalah 6 hari. Penelitian lain yang dilakukan oleh Sari dan Safitri (2016) tentang studi penggunaan antibiotika pasien pneumonia anak di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta yang mendapatkan hasil nilai rerata lama rawat (ALOS) pada tahun 2014 adalah 4,4 hari.

Analisis korelasi tingkat keparahan pernapasan terhadap *outcome* terapi menggunakan uji korelasi gamma, hasil uji menunjukkan nilai (r) sebesar 0,592 dan nilai P sebesar 0,097. Artinya, tingkat keparahan pernapasan pneumonia memiliki kekuatan korelasi sedang terhadap *outcome* terapi pasien tetapi tidak signifikan. Hal ini dikarenakan tingkat keparahan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi outcome terapi, akan tetapi pada penelitian ini jumlah kasus tiap tingkat keparahan berbeda jauh.

Tingkat keparahan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi *outcome* terapi pasien. Akan tetapi *outcome* terapi juga dipengaruhi oleh kualitas dan efektifitas antibiotik, serta penyakit penyerta yang diderita pasien (Pamela, 2010).

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan tentang penggunaan antibiotik seftriakson tunggal pada pasien pneumonia balita di salah satu rumah sakit di Provinsi Riau didapatkan hasil dari 27 pasien pneumonia balita terdapat 18 pasien (66,7%) dengan *outcome* terapi sangat baik. Dan untuk uji korelasi dari nilai laju pernapasan terhadap *outcome* terapi penggunaan seftriakson tunggal didapatkan korelasi sedang dan tidak signifikan ($r= 0,592$; $P= 0,097$) dengan nilai rerata lama rawat dari seftriakson tunggal diperoleh 5,4 hari. Penggunaan antibiotik seftriakson tunggal berdasarkan nilai laju pernapasan pada pasien pneumonia balita di RSUD Arifin Achmad tidak berkorelasi secara bermakna dalam memberikan *outcome* terapi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami atas nama Tim peneliti mengucapkan terima kasih banyak kepada Pimpinan beserta staf Rumah Sakit atas bantuan, perhatian, dukungan terutama dalam hal izin pengambilan data dan hal lainnya sehingga penelitian ini selesai sesuai waktu yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Azhari, F., Garina, L. A., Nuripah, G., Pemilihan Terapi Empirik pada Balita Pneumonia Berdasarkan Lama Rawat (Length of Stay/LOS) dan Komplikasi dari Gambaran Radiologi, *Prosiding Pendidikan Dokter*, 2015, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung.
2. Depkes, *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor : 2406/MENKES/PER/XII/2011 Tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2011, Jakarta.
3. Depkes, *Indikator Kinerja Rumah Sakit*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jendral Pelayanan Medis, 2005, Jakarta.
4. Dinkes, *Profil Kesehatan Provinsi Riau Tahun 2014*, Dinas Kesehatan Provinsi Riau 2015, Pekanbaru.
5. Endriastuti, N.E., Wahyono, D., dan Sukarno, R., Evaluasi Pendosisan Gentamisin Pada Pasien Anak Pneumonia Berat, *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, 2015, Vol 4, No. 1.
6. Infectious Diseases Society, *The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America*, 2011, Infectious Diseases Society of America.
7. International Vaccine Access Center, *Pneumonia Report Card*, The Johns Hopkins University Bloomberg School Of Public Health, 2011, Unites State Of America.
8. Kemenkes, *Profil Kesehatan Indonesia 2015*, Pusat Data dan Informasi, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2016, Jakarta
9. Liu, C., Xiong, X., Xu, W., Sun,J., Wang, L., Li, J., Serotypes and Patterns of Antibiotic Resistance in Strains Causing Invasive Pneumococcal Disease in Children Less than 5 Years of Age, *Journal Public Library of Science*, 2013, Vol. 8, No.1.
10. Misnadiarly, *Penyakit Infeksi Saluran Napas Pneumonia pada Balita, Orang Dewasa, Usia Lanjut*, Pustaka Obor Populer, 2008, Jakarta.
11. NSW Kids And Families, *Clinical Practice Guideline For Infants And Children Acute Management Of Community Acquired Pneumonia*, 2015, New South Wales.
12. Pamela, D. S., Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotika dengan Metode Gyssens di Ruang Kelas 3 Infeksi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM Secara Prospektif, *Tesis*, Universitas Indonesia, 2011, Jakarta.
13. Pireira, L.M., Phillips, M., Ramlal, H., Teemul, K., Prabhakar, P., Third Generation Cephalosporin Use In a Tertiary Hospital in Port of Spain, *Bio Med Central Infectious Diseases*, 2004, Vol.4, No.1.
14. Primasari, E.P., Pola dan Sensitivitas Kuman Terhadap Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Rawat Inap Di Rumah Sakit X Periode Januari-September 2015, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, 2015, Surakarta.

15. Sari, A., Safitri, I., Studi Penggunaan Antibiotika Pasien Pneumonia Anak di RS. PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan Metode Defined Daily Dose (DDD), *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2016, Vol.1, No.2.
16. Sutrisno, E., Impact of Irrational Antibiotik Theraphy to Hospital Cost of Care of Pneumonia Inpatients In Dr.Sardjito Hospital, *Thesis*, Medical Faculty of Gadjah Mada University, 2013, Yogyakarta.
17. Tunger, O., Karakaya, Y., Cetin, C.B., Dinc, G., Borand, H., Rational Antibiotik Use, *Journal of Infection In Developing Countries*, 2009, Vol.3, No.2.
18. World Health Organization, *World Health Statistics*, 2016, Ganeva, Switzerland.
19. Yuliansyah, R., Evaluasi Kualitas Penggunaan Terapi Antibiotik Terhadap Pasien Community-Acquired Pneumonia (CAP) Yang Di Rawat Di Ruang Infections Centre Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Hosital, *Tesis*, Fakultas Farmasi Pascasarjana, Universitas Hasanudin, 2015, Makassar.

Analisis Efektifitas Biaya Penggunaan Obat Antihipertensi CCB dan ARB Di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. M. Ashari Pemalang

Much Ilham Novalisa Aji Wibowo^{1*}, Uji Pipit Lestari², Wahyu Utamingrum³

^{1,2,3} Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

*Email korespondensi: aji.wibowo.ump@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Hipertensi merupakan penyebab utama untuk penyakit kardiovaskuler seperti penyakit stroke, gagal jantung, infark miokard serta dapat menyebabkan kematian. Menurut WHO dan the International Society of Hypertension (ISH), saat ini terdapat 600 juta penderita hipertensi diseluruh dunia, dan 3 juta di antaranya meninggal setiap tahunnya. Di berbagai negara khususnya Indonesia, biaya pelayanan kesehatan dirasa semakin meningkat sehingga diperlukan pemikiran khusus dalam peningkatan efisiensi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan cost effectiveness pengobatan antihipertensi golongan CCB dengan golongan ARB di Instalasi rawat inap RSUD Dr. M. Ashari Pemalang tahun 2015.

Metode: Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasi analitik dengan pendekatan secara cross sectional. Data yang diambil bersifat retrospektif berdasarkan data rekam medis dan data keuangan. Data yang diambil untuk analisis efektifitas biaya adalah data efektifitas terapi antihipertensi dan biaya medik langsung selama menjalani perawatan. **Hasil penelitian:** Hasil penelitian menunjukkan biaya rata-rata medik langsung terkecil adalah kelompok CCB (Calcium Channel Blocker) dengan nilai sebesar Rp. 1.732.855,08 dan yang terbesar adalah kelompok ARB (Angiotensin II Receptor Blocker) dengan nilai sebesar Rp. 2.137.421,85. Nilai ACER kelompok CCB yaitu sebesar Rp. 2.310.473 dan untuk kelompok ARB yaitu sebesar Rp. 2.564.906. Nilai ICER kelompok CCB menunjukkan hasil Rp. 579.950 sehingga hal tersebut mempengaruhi penambahan biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien untuk memperoleh 1% penurunan tekanan darah.

Kesimpulan: Dapat disimpulkan kelompok CCB lebih cost effective dibandingkan ARB.

Kata Kunci: *Hipertensi, Cost Effectiveness, BPJS dan NON BPJS.*

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyebab utama untuk penyakit kardiovaskuler seperti penyakit stroke, gagal jantung, *infark miokard* serta dapat menyebabkan kematian. WHO memperkirakan, pada tahun 2020 PTM akan menyebabkan 73% kematian dan 60% seluruh kesakitan di dunia. Angka kejadian penyakit hipertensi di RSUD Dr. M. Ashari Pemalang pada tahun 2015 yaitu sebanyak 1113 pasien. Analisis efektifitas biaya perlu dilakukan agar dapat membantu dalam pengambilan keputusan pemilihan obat yang efektif secara manfaat serta biaya¹. Mengingat terapi hipertensi merupakan terapi yang membutuhkan waktu jangka lama dan biaya yang cukup besar sehingga diperlukan suatu analisis yang dapat mengetahui efektifitas suatu pengobatan hipertensi di Instalasi rawat inap RSUD Dr. M. Ashari Pemalang.

METODE

Merupakan jenis penelitian observasi analitik dengan pendekatan secara *cross sectional*. Pengambilan data secara retrospektif dengan purposive sampling berdasarkan data rekam medis dan data rincian pembayaran pasien. Penelitian dimulai dari bulan februari-mei 2017. Kriteria inklusi : Pasien umum dengan tekanan darah >140 mmHg yang didiagnosa menderita hipertensi dengan atau tanpa penyakit penyerta, Pasien yang mendapat terapi antihipertensi oral golongan CCB dan ARB, Pasien hipertensi usia > 18 tahun. Kriteria Eksklusi : Pasien yang meninggal, Pasien yang tidak lengkap data rekam medis rumah sakit, Pasien dengan status jaminan biaya yang tidak jelas, Pasien dengan data keuangan yang tidak lengkap. Pencatatan data rekam medik meliputi: nama pasien, umur pasien, alamat pasien, jenis kelamin, diagnosa, pemeriksaan tekanan darah, jenis terapi. Data rincian pembayaran meliputi: biaya administrasi, biaya jasa profesi, biaya laboratorium, biaya rawat inap, biaya obat. Menghitung direct cost dan menganalisis data efektivitas obat. Melakukan analisis efektivitas biaya dengan membandingkan direct cost dan efektivitas obat. Analisis efektivitas biaya dilakukan dengan metode perhitungan ACER dan ICER.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Umum Pasien

Pasien yang menjadi subjek dalam penelitian ini yaitu 96 pasien, yang terdiri dari 48 pasien kelompok pengguna CCB, 48 pasien kelompok pengguna ARB.

Tabel 1 Karakteristik Umum Pasien Hipertensi

Variabel	Total (N=96)	CCB (N=48)	ARB (N=48)
Usia			
18-47	10(10,4%)	7(14,5%)	3(6,2%)
48-67	52(54,1%)	26(54,1%)	26(54,1%)
68-87	34(35,4%)	15(31,2%)	19(39,5%)
Jenis kelamin			
Laki-laki	36(37,5%)	18(37,5%)	18(37,5%)
Perempuan	60(62,5%)	30(62,5%)	30(62,5%)
Pendidikan			
Tidak tamat SD	60(62,5%)	27(56,2%)	33(68,7%)
SMP	21(21,8%)	11(22,9%)	10(20,8%)
SMA	9(9,3%)	5(10,4%)	4(8,3%)
Diploma/ Sarjana	6(6,2%)	5(10,4%)	1(2,1%)

Pekerjaan			
IRT	52 (54,1%)	28(58,3%)	24(50%)
Pedagang	3(3,1%)	1(2,1%)	2(4,2%)
Petani	15(15,6%)	9(18,7%)	6(12,5%)
Buruh	5(5,2%)	2(4,2%)	3(6,2%)
Nelayan	1(1,0%)	1(2,1%)	0(0,0%)
Wiraswasta	15(15,6%)	6(12,5%)	9(18,7%)
Pegawai Negeri	3(3,1%)	1(2,1%)	2(4,2%)
Pensiunan	2(2,1%)	0(0,0%)	2(4,2%)

Berdasarkan tabel 1, Kelompok usia paling banyak menderita hipertensi adalah 48-67 (54,1%) diikuti usia 68-88 (35,4%). Arteri kehilangan elastisitas atau kelenturan seiring bertambahnya usia, kebanyakan orang akan mengalami peningkatan tekanan darah ketika berumur 50 tahun hingga 60 tahun keatas². Hipertensi paling banyak terjadi pada perempuan dengan persentase 62,5%. Hal ini dapat dikarenakan pada usia 41-65 tahun merupakan usia dimana wanita biasanya telah mengalami menopause, setelah menopause tekanan darah wanita akan lebih tinggi daripada pria². Prevalensi tingkat pendidikan yang paling banyak yaitu tidak tamat SD sebesar 62,5%. Tingginya resiko terkena hipertensi pada pendidikan yang rendah, kemungkinan disebabkan karena kurangnya pengetahuan pada pasien dan kesulitan atau lambat dalam menerima informasi yang diberikan oleh petugas sehingga berdampak pada perilaku atau pola hidup sehat.

Karakteristik Riwayat Pasien Hipertensi

Karakteristik riwayat pasien hipertensi yang dimaksud dalam penelitian meliputi diagnosis tipe hipertensi dan penyakit penyerta pasien yang telah didiagnosa oleh dokter.

Tabel 3 Penyakit Penyerta Pada Pasien Hipertensi

Variabel	Total (N=96)	CCB (N=34)	ARB (N=36)
Penyakit Penyerta			
Abdominal pain	3(3,1%)	2(4,2%)	1(2,1%)
Cephalgia	19(19,7%)	11(22,9%)	8(16,7%)
Diabetes	18(18,7%)	7(16,4%)	11(22,9%)
Diabetes	19(19,7%)	9(18,8%)	10(20,8%)
Dispepsia	5(5,2%)	3(6,2%)	2(4,2%)
Fever	1(1,0%)	0(0,0%)	1(2,1%)
Hiperkolesterol	4(4,1%)	3(6,2%)	1(2,1%)
Pneumonia	3(3,1%)	1(2,1%)	2(4,2%)
Tifoid			

Penyakit penyerta yang banyak terjadi yaitu dispepsia 19(19,7%) , cephalgia 19(19,7%) diikuti diabetes mellitus 18(18,7%). Penyakit penyerta dengan persentase paling kecil adalah Hiperkolesterol (1,0%). Menurut Rustiani *et al* (2014) sebagian besar pasien hipertensi mempunyai penyakit penyerta yang diantaranya merupakan akibat dari hipertensi yang dialami. Pasien tanpa penyakit penyerta lebih banyak mempunyai tekanan darah yang terkontrol dibandingkan dengan yang memiliki penyakit penyerta³.

Keberhasilan Terapi

Menurut JNC VIII tekanan darah dikatakan berhasil jika pemeriksaan tekanan darah setelah pengobatan mencapai <150/90 mmHg dan <140/90 mmHg untuk hipertensi dengan usia kurang dari 60 tahun dan untuk pasien dengan komplikasi diabetes melitus atau kelainan ginjal.

Tabel 4 Keberhasilan Terapi Pasien Hipertensi

Kelompok	Berhasil	Tidak Berhasil	p value
CCB	36(75%)	12(25%)	*0,459
ARB	39(81,2%)	9(18,8%)	

*Cqi-Square

Dari tabel 2 kelompok CCB berhasil mencapai target penurunan tekanan darah sebanyak 75% dan kelompok ARB sebanyak 81,2%. Hasil uji chi-square nilai *p value* 0,459 ($p < 0,05$) yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok CCB dengan ARB. Pada kelompok CCB berhasil mencapai target penurunan tekanan darah sebanyak 75% dan kelompok ARB sebanyak 81,2%. Hasil uji chi-square nilai *p value* 0,459 ($p < 0,05$) yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok CCB dengan ARB.

Menurut Ansa *et al* (2010) CCB dianggap kurang efektif pada pengobatan hipertensi disertai diabetes melitus mengingat pada penelitian ini penyakit penyerta yang paling banyak ditemui yaitu diabetes melitus⁴. Menurut JNC VIII (2014)⁵, ARB direkomendasikan untuk hipertensi dengan diabetes, penyakit jantung dan stroke. ARB pada diabetes melitus dapat mengurangi progresifitas menuju diabetes melitus nefropati atau penyakit ginjal kronik karena memiliki efek vasodilatasi arteriolar eferen ginjal sehingga memberikan efek renoprotektif. Pengobatan CCB digunakan sebagai alternatif ketika pasien tidak dapat menerima pengobatan ARB atau ACEI⁶.

Analisis Biaya Langsung

Biaya langsung medik yang dihitung adalah biaya obat antihipertensi, biaya administrasi, biaya laboratorium, biaya profesi, biaya alat kesehatan, biaya rawat inap. Analisis biaya langsung dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5 Biaya Langsung Pasien Hipertensi

Jenis Biaya	CCB	ARB	P value
Biaya Administrasi	6.000,00 ± 0,00	6.000,00 ± 0,00	0,100* *
Biaya Alat Kesehatan	97.417 ± 128.700,58	114.834,81 ± 54.674	0,002* *
Biaya Laboratorium	285.152,08 199.396,73	± 327.258,33 180.475,29	± 0,071* *
Biaya Obat	5.951,56 ± 10.503,49	25.161,73 ± 18.419,20	0,000* *
Biaya Profesi	233.248,21	± 277.307,00	± 0,076* *
Biaya Rawat Inap	186.827,47	173.119,93	0,085* *
Total Biaya	1.105.085,42 783.189,77 1.732.855,08	± 1.386.859,98 918.626,71 ± 2.137.421,85	± 0,057* *
	1.064.374,38	1.208.297,91	

**Man-Whitney Test

Rata-rata total biaya yang harus dikeluarkan pasien Kelompok CCB, yaitu sebesar Rp. 1.732.855,08 dan pada kelompok ARB yaitu sebesar Rp. 2.137.421,85 sehingga dapat dikatakan pengobatan CCB lebih murah dibandingkan ARB. Menurut Costa (2016) kontrol hipertensi dengan menggunakan monoterapi lebih sering dicapai pada pasien dengan terapi CCB⁷.

Cost Effectiveness Analysis

Cost effectiveness analysis pada penelitian ini dihitung berdasarkan nilai *ACER* dan *ICER* yang dilihat dari biaya yang dikeluarkan oleh pasien hipertensi kelompok CCB dan ARB selama melakukan perawatan di RSUD. Dr. M. Ashari Pematang. Nilai *ACER* kelompok CCB yaitu sebesar Rp. 2.310.473 dan untuk kelompok ARB yaitu sebesar Rp. 2.564.906 sehingga dapat disimpulkan kelompok CCB lebih *cost effective* dibandingkan ARB. Jika melihat hasil dari perhitungan *ACER* dapat disimpulkan bahwa kelompok CCB dianggap lebih *cost effective* dibandingkan ARB. Nilai *ICER* kelompok CCB menunjukkan hasil Rp. 579.950 sehingga hal tersebut mempengaruhi penambahan biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien untuk memperoleh 1% penurunan tekanan darah.

KESIMPULAN

kelompok pasien yang menggunakan obat antihipertensi golongan CCB lebih *cost effective* dibandingkan kelompok pasien yang menggunakan obat antihipertensi golongan ARB

DAFTAR PUSTAKA

1. Wisloff, T., Selmer, R.M. & Halvorsen, S. 2012. *Choice Of Generic Antihypertensive Drugs For The Primary Prevention Of Cardiovascular Disease A Cost-Effectiveness Analysis*. BMC cardiovascular disorders, 12(1), p.26.
2. Sugiharto, Aris. (2007). *Faktor-faktor Resiko Hipertensi Grade II pada masyarakat (Studi Kasus di Kabupaten Karanganyar)* [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro Semarang.
3. Rustiani, E., et al. (2014). *Analisis Penggunaan Obat Antihipertensi di Poliklinik Rawat Jalan Rumah Sakit PMI Bogor: Perbandingan Cost Effectiveness dan Kualitas Hidup Pasien*. Bogor. Program Studi Farmasi, Universitas Pakuan.
4. Ansa, D, A., Geonawi, L, R., Tjitrosantoso, H, M. (2010). *Kajian Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Instalasi Rawat Inap Blu Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari-Desember 2010*. Manado. Program Studi Farmasi, UNSRAT.
5. James P. A., et al. (2014). Evidence Based Guideline For The Management Of High Blood Pressure In Adults: *Report From The Panel Member Appointed To The Eight Joint National Committee (JNC 8)*, JAMA 311 (5): 507-520).
6. Saseen J, J., Maclaughlin E, J. Hypertension. (2008) *In: Dippiro JT, Talbert RL, Yee GR, Matzke GR, Wells BJ, Posey LM, (Eds). Pharmacotherapy A Pathophysiological Approach, 7th Edition*. USA: McGraw-Hill Companies Inc.
7. Costa, J. (2002). *Cost-Effectiveness of Hypertension Treatment a Population Based study*. Brazil : Sao Paulo Medical Jurnal.

Pengaruh Suspensi Antasida Terhadap Bioavailabilitas Sirup Teofilina Pemberian Oral Dosis Tunggal Pada Subyek Normal

Nani Parfati¹, Joko Purnomo¹, Fasich², Imam Santoso³

¹ Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

² Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

³ Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

ABSTRAK

Telah dilakukan suatu penelitian untuk melihat pengaruh pemberian suspensi antasida terhadap bioavailabilitas sirup teofilina pemberian oral dosis tunggal pada subyek normal. Percobaan dilakukan dengan rancangan silang pada subyek pria normal (20-30 tahun) dengan fungsi paru, hati dan ginjal normal serta tidak pernah mengalami kelainan pada darah dan saluran cerna. Setiap subyek mendapatkan dua kali perlakuan yaitu: pemberian sirup teofilina 150 mg (perlakuan A) dan suspensi antasida bersama-sama sirup teofilina 150 mg (perlakuan B). Kadar teofilina dalam serum ditetapkan dengan metode Radioimmunoassay (RIA). Parameter-parameter bioavailabilitas yang diamati meliputi AUC (0-8), Cp maks dan t maks. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara perlakuan A dan B dalam hal AUC (0-8) dan Cp maks, tetapi terdapat perbedaan bermakna dalam hal t maks.

Kata Kunci : bioavailabilitas teofilina, sirup teofilina, suspensi teofilina.

ABSTRACT

An investigation to observe effect of administration of antacid suspension on bioavailability of theophylline syrup after a single oral dose on normal subject have been done. The experiment have been done with cross over design on normal male subjects (20-30 years), with normal lung, liver dna kidney function and have not been blood and gastrointestinal track disorders. Each subject were given twice treatments, i.e: a single oral dose (150 mg) of theophylline syrup (treatment A) and antacid suspension together with a single oral dose (150 mg) of theophylline syrup (treatment B). Theophylline serum level were determined by Radioimmunoassay method (RIA). Bioavailability parameters have observed: AUC (0-8), Cp max and t max. Investigation result showed that there were not a significance difference between treatment A and B in the case of t max.

Keywords: theophylline bioavailability, theophylline syrup, antacid suspension.

Pendahuluan

Pemberian bermacam-macam obat secara bersama-sama (polifarmasi) banyak dijumpai dalam pengobatan praktis, hal ini disebabkan penderita mempunyai banyak keluhan penyakit. Meskipun demikian apabila memungkinkan sebaiknya dihindari, mengingat kemungkinan terjadinya interaksi obat.

Obat-obatan yang digunakan untuk mengobati tukak lambung seringkali menimbulkan masalah apabila digunakan bersama obat-obatan lain. Hal ini disebabkan antasida cenderung

berinteraksi dengan jalan mengadsorpsi obat dalam saluran cerna sehingga absorpsi obat akan berkurang atau merubah pH lambung yang mengakibatkan perubahan ionisasi obat-obat yang bersifat asam atau basa lemah yang mengakibatkan perubahan ionisasi obat-obat yang bersifat asam atau basa lemah (1). Beberapa contoh dapat dikemukakan, misalnya pada studi dosis tunggal terjadi pengurangan AUC simetidin sebesar 22 % pada 18 penderita tukak lambung yang menerima bersama-sama antasida dan simetidin (2). Hasil yang kurang lebih sama juga dibuktikan oleh Gugler et al (3) dan Steinberg et al (4). Studi in vitro membuktikan bahwa absorpsi digoxin berkurang hingga 99,5 % dengan adanya magnesium trisilikat, 11,4 % dengan aluminium hidroksida gel, magnesium oksida) dapat merubah absorpsi phenytoin (6).

Pada penderita asma yang sekaligus menderita tukak lambung, sangat mungkin diberikan teofilina bersama-sama antasida dimana hal ini memungkinkan terjadinya interaksi obat yang dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya. Berdasarkan hal tersebut dalam penelitian ini diteliti pengaruh pemberian suspensi antasida terhadap bioavailabilitas sirup teofilina apabila diberikan secara bersamaan. Parameter bioavailabilitas yang diteliti meliputi AUC, konsentrasi maksimum obat (C_p maks), waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum (t maks), tetapan laju eliminasi (K) dan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$).

METODE, ALAT DAN BAHAN PENELITIAN

Metode Penelitian

Subyek

Subyek penelitian adalah empat orang pria sehat (20-30 tahun) yang telah setuju menjadi sukarelawan, tidak pernah mengalami kelainan pada darah, saluran cerna, serta fungsi paru, ginjal dan hati. Setiap sukarelawan menjalani pemeriksaan klinis faal hati (SGOT, SGPT) serta faal ginjal (serum kreatinin dan BUN).

Protokol

Satu minggu sebelum penelitian, subyek tidak diperbolehkan minum obat apapun terutama yang dapat mengganggu analisis penetapan kadar teofilina. Sebelum perlakuan, subyek berpuasa semalam (lebih dari 10 jam).

Perlakuan A:

Pada pagi hari $\frac{1}{2}$ jam sebelum pemberian obat, subyek diambil darahnya dari vena cubiti selanjutnya diberi 15 ml sirup teofilina disertai air 200 ml. Darah subyek diambil selang waktu $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$, 1, 1 $\frac{1}{2}$, 2, 3, 4, 6 dan 8 jam setelah obat diberikan. Tiga jam setelah pemberian obat subyek mendapatkan makanan ringan dan satu jam kemudian diberi makan dengan menu seragam. Setelah perlakuan A, subyek diistirahatkan selama 1 minggu sebelum mendapatkan perlakuan B.

Perlakuan B:

Dilakukan hal yang sama seperti perlakuan A, tetapi disini subyek mendapatkan terlebih dahulu suspensi antasida 5 ml dan sesaat kemudian sirup teofilina 15 ml.

Sebelum ditetapkan kadar teofilinnya, serum darah disimpan dalam kondisi beku (-20 ° C).

Rancangan percobaan

Percobaan dilakukan dengan rancangan silang (cross over), dimana setiap subyek mendapatkan dua kali perlakuan A dan B terlebih dahulu dilakukan secara acak.

Penetapan Kadar Teofilina dalam Serum Darah

Penetapan kadar teofilina dalam serum darah dilakukan dengan metode Radio Immunoassay. Prinsip dasar metode ini adalah kompetisi antara antigen bertanda radioaktif (radiogand) yaitu ^{125}I -teofilina dengan antigen tak bertanda (ligand) yaitu teofilina dalam serum yang akan dianalisis dalam memperebutkan “binding site” yang terbatas dari antibodi spesifik.

Analisis Statistik

Analisis statistik dari parameter-parameter farmakokinetika/ bioavailitas dilakukan dengan uji t pengamatan sepasang (paired t-test).

Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi:

- Automatic Gamma Counter LKB Wallac (1272 Clinigama)
- Centrifuge, Beckman, Model TJ-6, Vortex mixer (Sybrone Thermoline)
- Refrigeration Unit, Beckman, Model TJ-6, dan sebagainya.

Bahan Penelitian

Sebagai bahan penelitian adalah sediaan:

- Sirup teofilina, tiap 15 ml mengandung teofilina (150 mg), batch no. 141908.
- Suspensi antasida, tiap 5 ml mengandung aluminium hidroksida (250 mg) dan magnesium trisilikat (500 mg) batch no. 249081.

Bahan-bahan lain yang digunakan:

- Heparin 5000 i.u./ml (Leo) Lot no. EO-DA
- Coat-A-Count T RIA kit DPC lot no: TKTPI 075, yang terdiri dari: teofilina A; larutan standar teofilina dalam serum manusia dengan konsentrasi: 0,1,5,10,20 dan 50 ug/ml; larutan ^{125}I , larutan kontrol teofilina dalam serum.

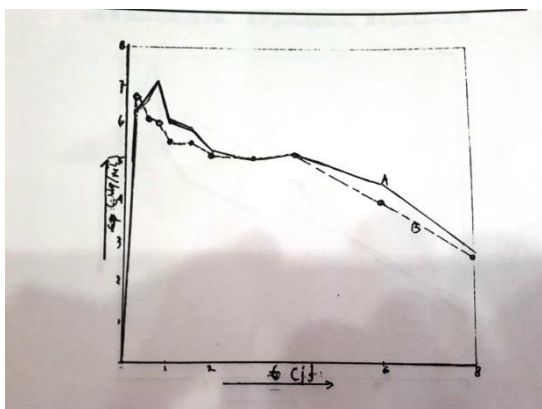
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang diperoleh adalah sebagai berikut:

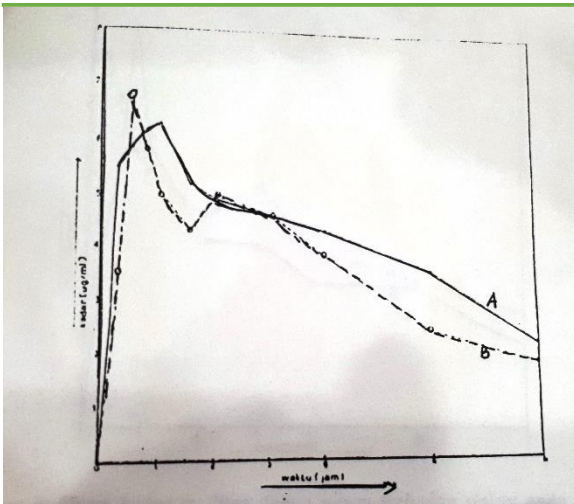
- Kadar teofilina dalam serum pada perlakuan A dan B dapat dilihat pada tabel 1.
- Kurva kadar teofilina terhadap waktu dari keempat subyek pada perlakuan A dan B dapat dilihat pada gambar 1 sampai 4.

Tabel 1. Kadar teofilina dalam serum setelah perlakuan A dan perlakuan B pada keempat subyek.

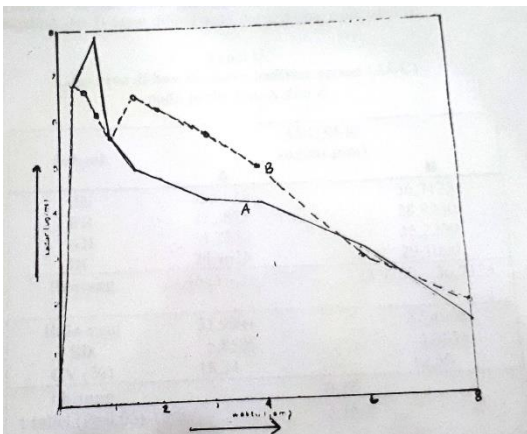
Waktu (t=jam)	Kadar teofilina dalam serum (ug/ ml)							
	ZN		FR		AH		DC	
	A	B	A	B	A	B	A	B
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
¼	6,3	6,7	5,5	4,5	6,7	6,6	3,5	7,0
½	6,6	6,1	5,9	6,8	7,2	6,6	4,8	6,2
¾	7,1	6,0	6,2	5,7	7,9	6,1	7,7	5,2
1	6,1	5,5	6,3	5,0	5,6	5,6	5,3	4,8
1 ½	5,9	5,5	5,2	4,3	4,9	6,5	4,4	4,7
2	5,3	5,2	4,9	5,0	4,7	6,2	3,5	4,0
3	5,1	5,1	4,6	4,6	4,2	5,6	3,4	4,6
4	5,2	5,2	4,3	3,8	4,1	4,9	2,7	3,3
6	4,4	3,9	3,5	2,4	3,0	2,0	2,6	2,6
8	2,7	2,6	2,2	1,8	1,4	1,8	1,6	2,2



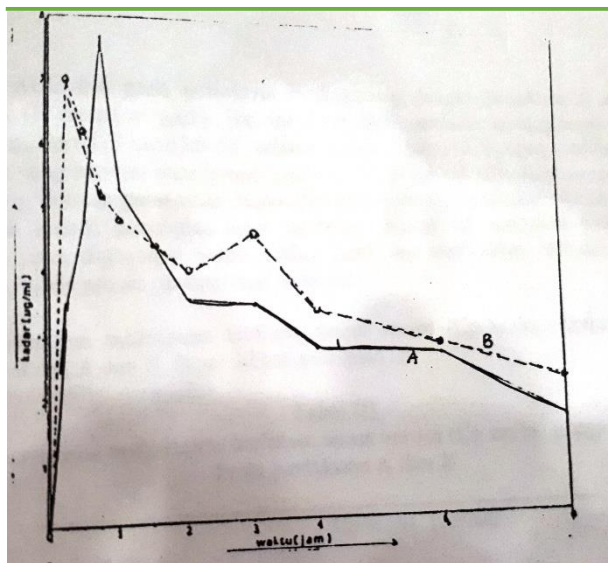
Gambar 1: kurva kadar teofilina dalam serum terhadap waktu pada perlakuan A dan B dari subyek ZN. A=perlakuan A; B=perlakuan B



Gambar 2: kurva kadar teofilina dalam serum terhadap waktu pada perlakuan A dan B dari subyek FR. A=perlakuan A; B=perlakuan B.



Gambar 3: kurva kadar teofilina dalam serum terhadap waktu pada perlakuan A dan B dari subyek AH. A=perlakuan A; B=perlakuan B.



Gambar 4: kurva kadar teofilin dalam serum terhadap waktu pada perlakuan A dan B dari subyek DC. A=perlakuan A; B=perlakuan B.

Luas area di bawah kurva (AUC) kadar teofilina serum terhadap waktu pada perlakuan A dan B dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Luas area di bawah kurva teofilina serum (AUC) pada perlakuan A dan B

Subyek	AUC (0-8) (ug/ml jam)	
	A	B
ZN	38,6125	36,7125
FR	33,2875	28,9250
AH	31,2750	35,2250
DC	24,4625	29,1000
Rentang	24,4625-38,6125	28,9250-36,7125
Rata-rata	31,9094	32,4906
SD	5,8506	4,0625
CV (%)	18,34	12,50
t hitung	0,28	
T tabel (P=0,05)	3,16	
dF=3		

t hitung < t tabel → tidak terdapat perbedaan bermakna antara A dan B.

Harga Cpmaks pada perlakuan A lebih tinggi dibanding perlakuan B. Hal ini kemungkinan disebabkan terjadi adsorpsi teofilina oleh antasida, sehingga jumlah teofilina yang tersedia untuk diadsorpsi pada awalnya berkurang. Harga Cpmaks memberikan petunjuk apakah suatu obat cukup diadsorpsi untuk dapat memberikan suatu respon terapeutik sekaligus menunjukkan adanya kemungkinan konsentrasi toksik obat (8).

Waktu konsentrasi puncak maksimum teofilina dalam serum (t_{maks}) pengamatan pada perlakuan A dan B dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Waktu konsentrasi puncak maksimum (t_{maks}) teofilina dalam serum pengamatan pada perlakuan A dan B

Subyek	t maks (jam)	
	A	B
ZN	0,75	0,25
FR	1,00	0,50
AH	0,75	0,25
DC	0,75	0,25
Rentang	0,75-1,00	0,25-0,50
Rata-rata	0,81	0,31
SD	0,13	0,13
CV (%)	16,05	41,94
t hitung	~	
t tabel (P=0,05 dF=3)	3,18	

$t_{hitung} > t_{tabel} \rightarrow$ terdapat perbedaan bermakna antara A dan B

Waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum pada perlakuan B, lebih cepat dibanding perlakuan A. Hal ini kemungkinan karena antasida menaikkan pH cairan lambung sehingga bentuk tak terionkannya lebih besar yang memudahkan absorpsinya sehingga konsentrasi maksimumnya lebih cepat dicapai.

Tetapan laju eliminasi (K), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) teofilina dalam serum pada perlakuan A dan B dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Tetapan laju eliminasi (K), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) teofilina dalam serum pada perlakuan A dan B.

Subyek	Tetapan laju eliminasi		Waktu paruh biologis	
	(K=jam)		(t ½= jam)	
	A	B	A	B
ZN	0,1277	0,1409	5,4267	4,9176
FR	0,1457	0,1919	4,7555	3,6121
AH	0,2199	0,2336	3,1508	2,9642
CD	0,1409	0,1347	4,9185	5,1471
Rentang	0,1277-0,2199- 0,1347-0,2336		3,1508-5,4267- 2,9642-5,1471	
Rata-rata	0,1586	0,1753	4,5629	4,1738
SD	0,0416	0,0467	0,9838	1,0587
CV (%)	26,24	26,61	21,56	25,73
t hitung	0,77		0,24	
t tabel (P=0,05)	3,18		3,18	
dF=3				

* untuk tetapan laju eliminasi (K), t hitung < t tabel → tidak terdapat perbedaan bermakna antara perlakuan A dan B

* untuk waktu paruh eliminasi (t ½), t hitung < t tabel → tidak terdapat perbedaan bermakna antara perlakuan A dan B.

Perhitungan statistik tetapan laju eliminasi (K) untuk kedua perlakuan tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Hal ini kemungkinan disebabkan harga K merupakan variabel yang hanya dipengaruhi oleh sifat fisika kimia bahan obat dan fisiologis tubuh dan tidak ada pengaruh suspensi antasida pada fase eliminasi (8).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan:

1. Secara statistik tidak terdapat pengaruh pemberian suspensi antasida terhadap bioavailabilitas sirup teofilina pada pemberian oral dosis tunggal pada subyek normal.
2. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal AUC dan Cp maks tetapi terdapat perbedaan dalam hal t maks.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ritschell W.A. 1986. Handbook of Basic Pharmacokinetics 3rd Ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications Inc.
2. Bodemar G., Norlander B. and Walin A. 1979. Diminished Absorption of Cimetidine Caused by Antacids 444-5. Lancet.

3. Gugler R., Brand M. and Somogyi G. 1981. Impaired Cimetidine Absorption Due to Antacids and Metoclorpramide. *European Journal Clinical Pharmacology* 20: 225-228.
4. Steinberg W.M., Lewis J.H. and Katz D. 1982. Antacids Inhibit Absorption of Cimetidine. *North England Journal Medicine* 307:400-404.
5. D'arcy P.F. et.al. 1976. *Journal Pharmacy Pharmacology* 28 Supplement 3.
6. Griffin J.P., D'Arcy P.F. and Speirs C.J. 1988. *A Manual of Adverse Drug Interaction*, 4th ed. London: Wright.
7. Hadimoeljo S., Juniawati E., and Nurhadi R. 19 Perbandingan Kapasitas Penetralan in Vitro Beberapa Sediaan Antasida, *Majalah Farmakologi dan Terapi Indonesia* 3: 97-100.
8. Shargel L., Yu ABC. 1999. *Applied, Biopharmaceutics & Pharmacokinetics* 4th ed. London: Prentice- Hall International.

SURAT PERNYATAAN
KLIRENS ETIK PUBLIKASI ILMIAH

Sehubungan dengan pengajuan karya tulis ilmiah atas nama saya untuk dipresentasikan dalam Pekan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia 2018 (PIT IAI 2018), dengan ini saya:

Nama : Angga Gyzanda, S.Farm., Apt.

Jabatan: Apoteker

Unit/Lembaga : RS Jiwa Dr. Radjiman Wediodiningrat Lawang

Alamat Kantor: Jln. A. Yani Lawang 65208, Kabupaten Malang, Jawa Timur

Alamat Rumah

Domisili : Perum. Green Sinensis Blok A no. 9, Desa Turirejo, Ke. Lawang, Kab. Malang 65213

Alamat Rumah

KTP : Semolowaru Indah Blok B/3, Surabaya, Jawa Timur 60119

Email : angga.gyzanda@gmail.com

No. HP/Telp. : 085 746 966 500

Menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah dengan :

Judul : Profil *Anticholinergic Burden* Akibat Penggunaan Antipsikotik pada Pasien Psikogeriatric di RS Jiwa Dr. Radjiman Wediodiningrat Lawang (RSJ Lawang)

Penulis : Angga Gyzanda, S.Farm., Apt.

Adalah hasil karya sendiri atau bersama tim, yang:

√ Isinya **asli** atau bebas dari: a) fabrikasi; b) falsifikasi; c) plagiasi; d) duplikasi; e) fragmentasi/salami; dan f) pelanggaran hak cipta data/isi.

√ Belum pernah dimuat atau tidak sedang diproses untuk diajukan pada media publikasi yang lainnya.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan jujur dan bertanggung jawab sesuai Peraturan kepala LIPI No. 06/E/2013 tentang Kode Etika Peneliti.

Malang, 29 Maret 2018

Penulis Utama,



(Angga Gyzanda, S.Farm., Apt.)

NIP. 198706192014021001

Keterangan :

Fabrikasi adalah tindakan membuat data dari yang tidak ada menjadi seolah-olah ada (pemalsuan hasil penelitian) yaitu mengarang, mencatat dan/atau mengumumkan hasil penelitian tanpa pembuktian telah melakukan proses penelitian;

Falsifikasi adalah mengubah data dengan maksud agar sesuai yang dikehendaki peneliti (pemalsuan data penelitian) yaitu memanipulasi bahan penelitian, peralatan atau proses, mengubah atau tidak mencantumkan data atau hasil sedemikian rupa, sehingga penelitian itu tidak disajikan secara akurat dalam catatan penelitian;

Plagiasi adalah pencurian gagasan, pemikiran, proses, objek dan hasil penelitian, baik dalam bentuk data atau kata-kata, termasuk bahan yang diperoleh melalui penelitian terbatas (bersifat rahasia), usulan rencana penelitian dan naskah orang lain tanpa menyatakan penghargaan;

Duplikasi adalah pemublikasian temuan-temuan sebagai asli dalam lebih dari 1 (satu) saluran tanpa ada penyempurnaan, pembaruan isi, data, dan/atau tidak merujuk publikasi sebelumnya;

Fragmentasi/salami adalah pemublikasian pecahan-pecahan dari 1 (satu) temuan yang bukan merupakan hasil penelitian *inkremental, multi-disiplin dan berbeda-perpektif*.

(Rujukan Utama Peraturan ka LIPI No.06/E/2013 tentang Kode Etik

FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI (FT)



Uji Sensitivitas Dan Resistensi Bakteri *Streptococcus mutans* Penyebab Karies Gigi Terhadap Beberapa Antibiotik Secara *In vitro* Dirumahsakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar

Gemy Nastity Handayani, Fany F

Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran & Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar

Email: gemynastity75@gmail.com

ABSTRAK

Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan suatu yang alamiah. Bahaya resistensi antibiotik merupakan salah satu masalah yang dapat mengancam kesehatan masyarakat. Telah dilakukan penelitian Uji Sensitivitas dan Resistensi Bakteri *Streptococcus mutans* penyebab Karies Gigi terhadap beberapa Antibiotik secara *in vitro* di Rumah Sakit Umum (RSUD) Haji Makassar. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui sensitivitas dan resistensi Bakteri *Streptococcus mutans* terhadap antibiotik amoksisilin, ceftriakson dan eritromisin. Pengujian ini dilakukan berdasarkan metode Kirby Bauer dengan mengukur diameter zona hambat beberapa antibiotik terhadap koloni bakteri *Streptococcus mutans* yang diperoleh dari hasil isolasi 10 karies pasien karies gigi untuk pengujian sensitivitas dan resistensi antibiotik amoksisilin, seftriakson dan eritromisin, setelah diperoleh biakan *Streptococcus mutans* kemudian ditanam pada nutrisi agar dan diletakkan pada disk antibiotik lalu diinkubasi 1 x 24 jam.

Hasil penelitian menunjukkan nilai persentase kriteria antibiotik terhadap *Streptococcus mutans* setelah diinkubasi selama 1 x 24 jam dengan kriteria resistensi sebesar 100% artinya 10 dari 10 pasien karies gigi RSUD. Haji Makassar Periode Januari - Maret 2016 telah mengalami resistensi terhadap antibiotik amoksisilin, kemudian untuk antibiotik seftriakson 85% dari 10 pasien sudah mengalami resisten, sedangkan penggunaan antibiotik eritromisin masih termasuk dalam kriteria sensitif sebesar 90% sehingga untuk terapi karies gigi bisa dikatakan masih efektif dan sangat baik dalam menggunakan antibiotik eritromisin.

Kata Kunci: Amoksisilin, Ceftriakson, Eritromisin, karies gigi, resisten, sensitif, *Streptococcus mutans*.

ABSTRACT

Bacterial resistance to antibiotic is a natural. The dangers of antibiotic resistance is one of the the issues that may threaten public health. Sensitivity Test has been conducted research and Resistance Bacteria *Streptococcus mutans* cause tooth caries to some antibiotics in vitro at the General Hospital (Hospital) Haji Makassar. The purpose of this study was to determine the sensitivity and resistance of *Streptococcus mutans* bacteria against antibiotics amoxicillin, ceftriaxone and erythromycin. The test is performed on the terms of method of Kirby Bauer by measuring the diameter of inhibition zone of some antibiotics against bacterial colonies of *Streptococcus mutans* were obtained from the isolation of 10 caries patient dental caries for testing sensitivity and resistance antibiotic amoxicillin, ceftriaxone

and Erythromycin, having acquired cultured *Streptococcus mutans* then planted in Nutrients agar and placed paper disk antibiotics and incubated 1 x 24 hours.

The results show the percentage value criteria after antibiotic against *Streptococcus mutans* was incubated for 1 x 24 hours with resistance criteria of 100% means that 10 of 10 patients with dental caries hospitals. Haji Makassar January - March 2016 has been resistance to the antibiotic Amoxicillin, then to antibiotic Ceftriaxone 85% of the 10 patients had experienced resistance, while the use of the antibiotic Erythromycin was included in the criteria for Sensitive by 90% so as to treatment of dental caries can be said to be still effective and highly good at using the antibiotic erythromycin.

Keywords: amoxicillin, ceftriaxone, Erythromycin, dental caries, resistant, sensitive, *Streptococcus mutans*

PENDAHULUAN

Masalah utama yang sering terjadi pada rongga mulut adalah karies gigi. Prevalensi karies gigi pada negara maju terus menurun, sedangkan di negara-negara berkembang termasuk Indonesia ada kecenderungan meningkat. Data menunjukkan sekitar 80% penduduk Indonesia memiliki gigi rusak yang disebabkan berbagai faktor, namun yang paling banyak ditemui adalah karies atau gigi berlubang. Pada hampir setiap mulut orang Indonesia akan ditemukan dua hingga tiga gigi berlubang (Bidarisugma. 2012:3).

Karies merupakan kerusakan gigi yang progresif dari email dan dentin yang dimulai dari bekerjanya mikroorganisme pada permukaan gigi. Agen penyebab utama terjadinya karies adalah bakteri *Streptococcus mutans* yang menyebabkan terjadinya demineralisasi gigi akibat produk yang dihasilkan (Ariestanto. 2012:9).

Antibiotik merupakan terapi yang sering digunakan oleh dokter gigi untuk membunuh bakteri spesifik dan nonspesifik etiologi periodontal. Pemilihan antibiotik didasarkan pada analisis mikrobiologi dari bagian yang terinfeksi dan tanda-tanda klinisnya. Berikut ini contoh antibiotik yang sering digunakan : penisilin (amoksisilin), kloramfenikol, tetrasiklin, klindamisin, metronidazol, ciprofloxacin (Pejic.2010). Salah satu perhatian dalam pengobatan modern saat ini adalah adanya resistensi antibiotik (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.2011:57).

Resistensi antibiotik adalah kemampuan mikroorganisme untuk menahan efek dari antibiotik. Ini adalah cara tertentu perlawanan terhadap obat, di mana mikroorganisme tetap mampu bertahan selama kontak dengan antibiotik sehingga antibiotik tidak lagi bekerja terhadap mikroorganisme tersebut (Refdanita. 2010: 21). Adanya bakteri yang sensitif dan resisten terhadap antibiotik, mendorong dilakukannya penelitian untuk mengkaji sensitivitas dan resistensi bakteri *Streptococcus Mutans* terhadap antibiotik sediaan amoksisilin secara *in vitro* di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar.

METODE

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan pengembangan bakteri secara *in vitro* pada media kultur lalu dilakukan uji sensitivitas dan resistensi bakteri *Streptococcus mutans* terhadap beberapa antibiotik. Bakteri *Streptococcus mutans* yang dibiakkan

Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia dan Rumah sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar.

Pendekatan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental.

Populasi

Populasi penelitian ini adalah semua pasien Karies Gigi di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar. di Laboratorium Mikrobiologi berasal dari pasien karies gigi.

Sampel

Sampel penelitian ini adalah karies penderita penyakit Karies Gigi di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar dan antibiotik yang sesuai dengan antibiotik yang sering diresepkan untuk penyakit karies gigi. Besarsampel penelitian ini dan tingkat ketelitian yang dikehendaki serta ketetapan relatif yang diinginkan, sesuai perhitungan rumus sebagaiberikut:

$$n = \frac{2}{(P_1 - P_2)^2} [Z_{\alpha} f \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} f \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}]^2$$

$$n = \frac{2}{(1,12 - 0,8)^2} [2,33 \sqrt{0,96(0,04)} + 0,84 \sqrt{(1,12)(0,12) + (0,8)(0,2)}]^2$$

$$n = \frac{2}{(0,32)^2} [(2,33)(0,28) + (0,84)(0,16)]^2$$

$$n = \frac{0,652 + 0,134}{0,1024}$$

$$n = \frac{[0,768]^2}{0,1024}$$

$$n = \frac{\quad}{0,1024}$$

$$n = \frac{0,617}{0,1024}$$

$$n = 6,02$$

di bulatkan jadi 6. Jadi minimal sampel yang dibutuhkan adalah 6. Besar sampel sebesar 10 boleh digunakan karena memenuhi syarat besar minimal sampel untuk penelitian ini adalah 6. Sampel $10 > 6$.

Metode Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data yang dilakukan dalam penelitian ini adalah observasi.

Variabel Penelitian

Variabel terikat

Karies gigi, *Streptococcus mutans*

Variabel bebas

Amoksisilin, eritromisin dan seftriakson.

Penyiapan Sampel

Pengambilan Sampel Pengambilan sampel Karies

berasal dari pasien karies gigi di RSUD Haji Makassar.

Prosedur Uji Resistensi

Persiapan sterilisasi alat menggunakan *autoclave*

Isolasi bakteri dari Karies Gigi Diambil sampel karies gigi pada pasien karies gigi sebanyak 10 pasien menggunakan cotton swab, Spesimen karies gigi yang diambil dari pasien karies gigi lalu disimpan didalam medium transport (TSB), Spesimen karies gigi yang telah diambil, dimasukkan dalam cawan petri yang berisi medium TYC Agar, kemudian simpan tabung tersebut dalam inkubator pada suhu 37° C selama 2x24 jam, Amati koloni yang tumbuh dan selanjutnya koloni yang tumbuh digunakan untuk pembuatan media miring menggunakan medium NA.

Pembiakkan bakteri di media miring

Pipet 10 ml medium NA dan masukkan kedalam tabung reaksi sebanyak 10 buah kemudian miringkan hingga medium NA memadat dan siap untuk digoreskan bakteri yang sudah dibiakkan dalam medium spesifik yaitu medium TYC Agar.

Pembuatan suspensi bakteri Diambil 1 ose biakan

Bakteri *Streptococcus mutans*, dimasukkan kedalam vial berisi NaCl

1 ml lalu homogenkan. Ukur transmittan masing-masing sampel hingga mencapai 25T.

Uji sensitivitas dan resistensi antibiotik

Bakteri *Streptococcus mutans* yang telah dilakukan standarisasi dipersiapkan dan diambil 1 ose lalu dimasukkan dalam vial yang berisi medium NA sebanyak 5 ml. Dihomogenkan dan masukkan dalam cawan petri, Letakkan disk antibiotik di atas medium tersebut, sesuai dengan area yang telah ditandai lalu diinkubasi 37⁰C selama 24jam.

Menilai hasil biakan

Ukur diameter zona hambat yang terdapat di sekitar disk antibiotik dan diukur dengan jangka sorong.

Kriteria Inklusi

Sedang melakukan Single terapi amoksisilin. Pasien riwayat penyakit karies gigi di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar. Bersedia menjadi responden. Sedang dalam terapi antibiotik amoksisilin.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah:

Pasien Karies gigi sedang tidak berobat di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar. Tidak hadir pada saat pengambilan sampel karies gigi diadakan.

Kriteria pengunduran diri/drop out:

Pasien yang tidak menggunakan antibiotik amoksisilin pada terapi pengobatan penyakit karies gigi.

Analisis Data Penelitian

Data hasil penelitian akan diolah dan disajikan dalam bentuk tabel, data perbandingan variasi konsentrasi antibiotik pada masing-masing pasien karies gigi akan ditentukan melalui analisis statistik menggunakan Rancangan Acak Lengkap dengan menggunakan ANOVA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 : Data Hasil Rerata Daya Hambat Disk Antibiotik Amoksisilin pada *Streptococcus mutans*

Koloni Bakteri	Daya Hambat			Rata-rata (mm)	Ke t.	Kolo ni Bakt eri	Daya Hambat			Rata-rata (mm)	K et
	I	II	III				I	II	III		
P1	0	0	0	0	R	P1	21.2	21.0	21.7	21.3	S
P2	0	0	0	0	R	P2	25.7	27.7	28.8	27.4	S
P3	0	0	0	0	R	P3	23.8	24.6	24.6	24.3	S
P4	0	0	0	0	R	P4	22.5	26.1	23.8	24.1	S
P5	7.2	0	0	2.4	R	P5	18.1	18.5	18.1	18.2	I
P6	0	0	0	0	R	P6	20.2	21.2	21.2	20.8	S
P7	0	0	0	0	R	P7	21.1	24.7	24.8	23.5	S
P8	0	0	0	0	R	P8	20.9	22.8	24.7	22.8	S
P9	0	0	0	0	R	P9	32.2	27.9	27.5	29.2	S
P10	0	0	0	0	R	P10	24.8	23.9	26.1	24.9	S
Total	7.2	0	0	2.4	R	Tota l	230.5	238.4	241.3	236.5	S

Tabel 2. Hasil Rerata daya hambat Eritromisin.

Kolo ni bakte ri	Daya hambat			Rat a-rata (m m)	Ket
	I	II	III		
Q1	8.7	8.3	7.9	8.3	R
P2	13.7	9.2	13.1	12.0	R
P3	20.3	18.8	20.5	19.8	I
P4	18.7	22.1	25.5	22.1	I
P5	9.0	15.4	20.7	15.0	I
P6	8.0	7.5	8.3	7.9	R

P7	8.7	8.1	8.7	8.5	R
P8	12.3	14.5	16.0	14.2	R
P9	13.4	15.5	14.2	14.3	R
P10	14.1	15.3	12.2	13.9	R
Total	126.9	134.7	147.1	136.0	R

Tabel 3. Hasil Rerata daya hambat Ceftriason.

Dalam pengujian sensitivitas dan resistensi antibiotik maka digunakan antibiotik antara lain amoksisilin, eritromisin dan seftriakson. Hasil penelitian pada pasien 1 sampai pasien 10 dengan pengujian Amoksisilin 10 μ g dari pasien karies gigi yang diambil pada pagi hari menggunakan *cotton swab* di rumah sakit umum Daerah (RSUD) Haji Makassar telah mengalami kategori resistensi dengan range ≥ 16 mm.

Dari hasil pengujian eritromisin 30 μ g dalam pengujian sensitivitas dan resistensi antibiotik maka didapatkan hasil dari pasien 1 dan pasien 10 yang termasuk kriteria antibiotik masih Sensitif yang merupakan bahwa obat dapat diberikan kepada pasien penderita karies gigi dengan kategori range ≥ 21 .

Dari hasil pengujian ceftriason 30 μ g dalam pengujian sensitivitas dan resistensi antibiotik maka didapatkan hasil dari pasien 1 dan pasien 10 yang termasuk kriteria antibiotik sudah resistensi yang merupakan bahwa obat tidak dapat diberikan kepada pasien penderita karies gigi dengan kategori range ≤ 14 .

KESIMPULAN

Dari hasil pengamatan yang telah dilakukan pada uji resistensi *Streptococcus mutans* terhadap disk antibiotik amoksisilin, eritromisin dan seftriakson dapat disimpulkan bahwa :

Dari hasil pengujian uji sensitivitas dan resistensi antibiotik menggunakan metode kirby bauer (difusi agar) menunjukkan hasil bahwa 100% dari 10 pasien sebagai sampel mengalami resisten terhadap antibiotik Amoksisilin, 90% dari 10 pasien sebagai sampel masih sensitif terhadap antibiotik Eritromisin dan hasil dari 85% dari 10 pasien sebagai sampel sudah resisten terhadap antibiotik Seftriakson.

Dari hasil pengujian uji sensitivitas dan resistensi antibiotik amoksisilin, eritromisin dan seftriakson menggunakan metode Kirby bauer (difusi agar) menunjukkan antibiotik eritromisin yang memiliki efek sensitivitas yang paling baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ariestanto, dio. 2012:9. *Potensi Pemanfaatan Flavonoid Limbah Kulit Kakao (Theobroma cacao L.) sebagai Bahan Tambahan Pembuatan Permen Antikariogenik*. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Airlangga.Surabaya.
2. Ari, W.N. 2008. Streptococcus Mutans, Si Plak Dimana-mana, Available from http://mikrobia.files.wordpress.com/2008/05/streptococcus-mutans_31.pdf [Desember-2015]
3. Bidarisugma, berlin dkk.2012: 1,3. **Antibodi Monoklonal Streptococcus Mutans 1 (c) 67 kDa sebagai Imunisasi Pasif dalam Alternatif Pencegahan Karies Gigi secara Topikal. Surabaya.**
4. BIMKGI Vol. 1 No. 1 Edisi Oktober 2012. *Surat Kwputusan No.1 /Sekjen*. BIMKGI
5. Departemen Farmakologi dan Terapi FKUI. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Ed. 5.
6. Dorlan, Newman. 2010. Kamus Kedokteran Dorlan. Jakarta. EGC
7. Dwi, evawijayantie. 2012:115. *Isolat dan Uji Aktivitas Antimikroba dari Isolat Streptomyces Terhadap Escherichia coli dan Uji Bioautografi*. Jakarta :Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Jakarta.
8. Eva, Dwi Wijayanti. 2012: 112,115. *Isolat dan Uji Aktivitas Antimikroba dari Isolat streptocomyces terhadap Escherichia coli dan Uji Bioatografi*. Jakarta : fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Jakarta. Faiz Muhammad Almath, Dr., 2008. *1100 hadits terpilih: Sinar ajaran Muhammad*, Gema Insani, Jakarta.
9. Fehrenbach MJ. 2004:18. *The Preventive Angle: remineralization, protection and the caries experience*. Youngdental.
10. Gyure, ruth A.. 2012. *The Evaluation of Antibiotics Using Kirby Bauer Disk Diffusion Method*. Western CT State University.
11. F.H. Kayser et al. 2010. *Medical Microbiology*. New York. Thieme.
12. Hamita APT, Maksun Hadri. 2012:15,18,21,22,23. *Buku Ajar Analisa Hayati*. Jakarta. EGC.
13. Henry, F. Chambers. 2011: 67,69,71,74,76,77. *Senyawa Antimikroba*. Goodman and Gilman Dasar-dasar Farmakologi Terapi Edisi 10. Jakarta. EGC. Hidayah, Nur. 2010. *Ringan Tentang Mikrobiologi*. Waterloo University
14. Indry W, Christy NM, Paulina G. 2013 : 1. *Pengalaman karies gigi serta pola makan dan minum pada anak sekolah dasar di desa kiawa kecamatan kawangkoan utara. Manado. Jurnale-GiGi*.
15. Juke. 2015 : 120,121,122. *Farmakologi Medis*, Penerbit Erlangga, Jakarta
16. *Kamus Kesehatan*. 2015. Jakarta Microcheam Laboratory. 2015. Jakarta.
17. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011. *Buku Panduan Peringatan Hari Kesehatan Dunia : Gunakan Antibiotik Secara Tepat Untuk Mencegah Kekebalan Kuman*.
18. McDonald, avery, dean. 2011: 183. *Dentistry for the child and* th ed., Missouri Mosby Elsiver.
19. McIntyre JM. 2005: 21. *Dental Caries- The Major Cause of Tooth Damages*. In *Structure. 2en ed. Queensland : knowledge Books and Software*.
20. M.K. Lalitha. 2011: 7,115,116,227,119,121. *Manual on Antimicrobial Susceptibility Testing*. Christian Medical College. Vellore, TamilNadu.

21. Oliveira, L. V. R. and R. T. de Faria. 2008.18. *In vitro propagation of Brazilian orchids using traditional culture media and commercial fertilizers formulations*. Acta Scientiarum, AgronomyMaringa.
22. Pertiwi, Dewi. 2010. *Penetapan Kadar Amoksisilin Dalam Tablet*. Fakultas Farmasi. Unuversitas Sumatera Utara.
23. Putri MH, Eliza H, Neneng N. 2011: 154-6 In : Juwono L, editor. *Ilmu pencegahan penyakit jaringan keras dan jaringan pendukung gigi*. Jakarta: EGC.
24. Radji, Maksum. 2010. 21. *Buku Ajar Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran*. Jakarta:EGC.
25. Rasinta T. 2014: 38. *Karies gigi*. Juwono L, editor. Edisi 2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
26. Rianto, Setiabudy. 2010. *Pengantar Antimikroba. Farmakologi dan Terapi. Ed. 5*. Jakarta : Balai Penerbit FKUI.
27. Sastroasmoro, Sudigdo. 2010:112. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke-3. Jakarta: Sagung Seto.
28. Setiabudy, dkk et al. 2010: 75 *Farmakologi dan terapi*. Edisi 5. Gaya Baru: Jakarta.
29. Shihab, M. Quraish. 2009. *Tafsir Al- Mishbah: Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an*, Volume Jakarta: Lentera Hati.
30. Sihotang. 2010 : 7. *karies gigi*. Ikatan Dokter Gigi Indonesia. Universitas Indonesia.
31. Tjahjati, subroto. 2011:13. *Pedoman Pengobatan pada Hewan*. Bentang Pustaka.
32. Trihono. Riset kesehatan dasar (RIKESDAS) nasional 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan kesehatan Departemen Kesehatan RI 2013: 110-1.
33. Umiana, tri soleha. 2015:120. *Uji kepekaan Terhadap Antibiotik*. Bagian Mikrobiologi. Fakultas Kedokteran. Universitas Lampung.
34. Wahyutomo, A. 2010. *Hubungan Karakteristik dan Peran Kader Posyandu dengan Pemantauan Tumbuh kembang Balita di Puskesmas Kalitidu- Bojonegoro*. Tesis. Program Pascasarjana FK UNS. Surakarta
35. World Health Organization. 2012. *The World Health Report Shaping the Future*. Geneva: Word Health Orgazation
36. Yati H. Istiantoro, Vincent H.S. Gan 2011. *Antimikroba Rifampisin, Penisilin, Sefalosporin dan Antibiotik Beta Laktam Lainnya*. Jakarta : Balai PenerbitFKUI

Analisis Fitokimia Tanaman *Bruguiera gymnorhiza* Sebagai Bahan Antioksidan Dan Antidiabetes Melitus

Warsinah

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

Koresponden. warsinahapt@gmail.com

ABSTRAK

Tanaman Bakau merah (*Bruguiera gymnorhiza*) merupakan salah satu tumbuhan mangrove yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional, namun informasi sebagai sumber antioksidan dan anti diabetes mellitus masih belum cukup. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat terjadinya oksidasi pada substrat yang mudah teroksidasi. Inhibitor α -glukosidase merupakan penghambat enzim α -glukosidase yang bekerja di dalam usus dan berperan dalam pencernaan karbohidrat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa bioaktif yang berfungsi sebagai antioksidan) dan sebagai inhibitor enzim α -glukosidase secara *in vitro*. Penelitian ini meliputi ekstraksi menggunakan pelarut n-heksana, etil asetat dan metanol, uji fitokimia dengan metode KLT dan uji aktivitas antioksidan dan inhibitor enzim penghitungan rendemen ekstrak, uji α -glukosidase. Hasil penelitian menunjukkan rendemen ekstrak n heksan 0.90%, Ekstrak etil asetat 4.27% dan ekstrak metanol kulit batang yaitu 12.65%. Ekstrak etil asetat dan metanol merupakan golongan senyawa yang memberikan aktivitas antioksidan sangat kuat sedangkan ekstrak n-Heksana sangat lemah. Ekstrak etilasetat dan metanol memberikan aktivitas inhibisi sebesar 66,03% dan 68,80%, pada konsentrasi 250 ppm sedangkan pada glucobay 5 sebesar 90,89% **Kata Kunci:** *B gymnorhiza*, inhibisi, antioksidan, enzim α -glukosidase

PENDAHULUAN

Akumulasi radikal bebas dan penimbunan gula di dalam tubuh dapat diakibatkan oleh pergeseran pola makan yang tidak sehat seperti mengkonsumsi makanan cepat saji (*fast food*) dan makanan/minuman manis yang berkadar gula tinggi serta paparan polutan lingkungan. Radikal bebas dapat menyebabkan penyakit-penyakit degeneratif seperti Diabetes Melitus (DM) yang ditandai dengan *hiperglikemia*. DM dapat disebabkan oleh kerja insulin yang tidak memadai (Lee, 2007). Diabetes mellitus tipe I terjadi karena sel beta pankreas yang memproduksi insulin sedangkan DM tipe 2 terjadi kekurangan reseptor insulin pada permukaan sel usus (Pulungan dan Herqutanto 2009).

Satu alternatif pendekatan dengan mencegah adanya radikal bebas dan hidrolisis karbohidrat menjadi gula sederhana (glukosa) pada usus dengan cara menghambat kinerja enzim α -glukosidase. Aktivitas inhibitor enzim α -glukosidase dan antioksidan berpengaruh terhadap penyakit diabetes mellitus. Flavonoid, senyawa fenol, alkaloid, terpenoid, saponin, dan steroid memiliki aktivitas antioksidan dan inhibitor enzim α -glukosidase (Suarsana *et al.* 2008., Juniarti, *et al.* 2009).

Tanaman mangrove menjadi alternatif baru untuk pengembangan sumber penghasil senyawa baru karena keunikannya. Beberapa penelitian telah dilakukan bahwa tanaman mangrove efektif dan potensial dalam menghambat enzim α -glukosidase (Singh *et al.* 2010; Karimulla dan Kumar 2011; Lawag *et al.* 2012; Wang *et al.* 2013; Srivastava *et al.* 2014; Hardoko *et*

al. 2015; Chan *et al.* 2015). Tanaman mangrove antara lain *Bruguiera gymnorhiza* yang mengandung senyawa flavonol, flavon, dan glikosilflavon pada buah (Sudirman *et al.* 2014), yang berfungsi untuk obat luka bakar, antidiare, anti tumor, antivirus dan malaria (Rahman *et al.* 2011, Allen dan Duke 2006.) Ekstrak etanol kulit batang dapat menurunkan total kolesterol, Low Density Lipoprotein (LDL) dan trigliserida (Karimulla dan Kumar. 2011). menurunkan kadar glukosa dalam darah pada tikus (Singh *et al.* .2010). Berdasarkan latar belakang tersebut pemanfaatan tanaman mangrove di Indonesia sebagai sumber senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antioksidan dan inhibitor enzim α -glukosidase masih belum banyak dilakukan. Senyawa yang berperan sebagai anti oksidan dan inhibitor enzim α -glukosidase dari tanaman *B. gymnorhiza* belum dikaji secara komprehensif sehingga informasi senyawa yang bertanggungjawab sebagai antioksidan dan inhibitor enzim α -glukosidase masih kurang dan diperlukan penelitian dan pembuktian secara ilmiah.

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan utama yang digunakan untuk penelitian ini adalah Tanaman *B. gymnorhiza* dari desa tritih kabupaten Cilacap. Analisis komposisi kimia menggunakan kulit batang yang dibuat simplisia. ekstraksi dilakukan secara bertingkat terhadap simplisia dengan menggunakan pelarut n-heksana, etil asetat, dan metanol.

Metode Penelitian

Ekstraksi simplisia

Ekstraksi dilakukan secara bertingkat berdasarkan polaritas pelarut dengan menggunakan n-heksan, etil asetat dan metanol. Sebanyak 500 g simplisia dimaserasi dengan 4 Liter pelarut n-heksana selama 3x24. Setiap 24 jam pelarut diganti dan sarian dikumpulkan, kemudian residu diremaserasi lagi dengan etil asetat dan etanol, filtrat diuapkan dengan *rotary vacuum evaporator*. Ekstrak kental ditimbang selanjutnya dihitung rendemen ekstrak dan dilanjutkan uji fitokimia, aktivitas antioksidan dan inhibitor enzim α -glukosidase

Uji Fitokimia (Harborne 1987)

Alkaloid

Sebanyak 0,05 g sampel dilarutkan dalam 1 mL asam sulfat 2 N dan ditambahkan pereaksi Dragendorff, pereaksi Meyer, dan pereaksi Wagner.

Steroid/triterpenoid

Sebanyak 0,05 g dilarutkan dalam 2 mL kloroform, ditambahkan 10 tetes anhidrat asetat dan 3 tetes asam sulfat pekat. Terbentuknya larutan berwarna merah untuk pertama kali kemudian berubah menjadi biru dan hijau menunjukkan adanya steroid/triterpenoid.

Flavonoid

Sebanyak 0,05 g sampel ditambah 0,1 mg serbuk magnesium dan 0,4 mL amil alkohol serta 4 mL alkohol kemudian campuran dikocok. Amil alkohol berwarna merah.

Saponin

Ekstrak ditambah air panas kemudian dikocok, apabila terdapat busa yang stabil selama 5 menit dan tidak hilang pada penambahan 1 tetes HCl 2 N

Tanin dengan pereaksi FeCl₃

Sebanyak 1 gram ekstrak dengan dilarutkan dalam 20 mL etanol 70%. Kemudian diambil 1 mL dan ditambahkan 2 tetes larutan FeCl₃ 5%.

Uji Aktivitas Antioksidan Metode DPPH (Salazar et al. 2009)

Sebanyak 1 mg ekstrak kasar dan vitamin C (asam askorbat) sebagai kontrol positif dilarutkan dalam etanol dengan perbandingan 1:1000 (w/v). Selanjutnya 1,3 mg DPPH dilarutkan dalam 25 mL etanol. Satu μ l etanol diisikan ke dalam *microwell plate* yang telah disiapkan.

Kemudian ditambahkan ekstrak dengan konsentrasi 7,81; 15,62; 31,25; 62,5; 125; 250; dan 500 ppm selanjutnya ditambahkan larutan DPPH. Campuran dihomogenkan dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 30 menit. Selanjutnya absorbansi dibaca dengan ELISA READER pada panjang gelombang 517 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi

Hasil rendemen pada masing masing pelarut berbeda (Tabel 1). Daun apiapi (*Avicenia marina*) memberikan rendemen ekstrak methanol terbesar (Jacoeb *et al.* (2011) Besarnya rendemen dipengaruhi juga oleh sifat kepolaran pelarut, suhu, dan waktu ekstraksi (Yim *et al.* 2010 dan Chew *et al.* 2011)

Table 1: Rendemen kulit batang, *B. gymnorrhiza*

Nama Sampel	Pelarut	Rendemen (%)	Warna Ekstrak
Kulit batang	n-Heksana	0.90±0.01	Hijau pekat
	Etil Asetat	4.27±0.53	Hijau kekuningan
	Metanol	12.65±0.64	Hijau pekat

Hasil rendemen Ekstrak n-heksana (nonpolar) paling kecil karena hanya mengandung senyawa lilin, lemak, dan minyak atsiri, sedangkan ekstrak etil asetat mengandung senyawa alkaloid, dan glikosida fenolik, steroid, terpenoid, alkaloid, karotenoid, tanin (Houghton & Raman 1998).

Uji fitokimia

Hasil Uji-uji fitokimia yang dilakukan secara kualitatif dengan reagen kimia, ekstrak-n-heksana, etil asetat dan metanol mengandung senyawa yang berbeda (Tabel 2)

Tabel 2. Hasil uji fitokimia ekstrak kulit batang *B. gymnorhiza*

Parameter	Ekstrak Kulit Batang			Keterangan
	N-Heksana	Etilasetat	Metanol	
Alkaloid	-	-	-	
Flavanoid	-	++	++++	warna merah pada amil Alkohol
Tanin	-	++	++	warna biru
Saponin	-	+	++	ada busa
Terpenoid	+	++	+++	biru kehijauan
Steroid	+	-	-	n-Heksana berwarna biru

Uji fitokimia untuk mengetahui senyawa metabolit primer dan sekunder (Koche et al, 2010). Tannin dan flavonoid mempunyai gugus -OH yang terikat pada cincin aromatik merupakan senyawa polifenol yang berfungsi sebagai antioksidan (Mailoa et al. (2013), sehingga mampu menangkap radikal bebas (Hagerman. 1998). Saponin larut pada pelarut metanol dan etil asetat dan tidak terdeteksi pada pelarut n-heksana (Sumarto et al. 2011),

Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kasar Kulit Batang *B. gymnorhiza*

Hasil Pengamatan aktivitas antioksidan Tabel 3, menandakan nilai konsentrasi senyawa antioksidan yang menghambat reaksi radikal bebas sebanyak 50%. Perhitungan Nilai IC₅₀ sejalan dengan *dosedependent* dimana aktivitas antioksidan yang tinggi akan diperoleh pada konsentrasi yang rendah

Tabel 3. Hasil uji aktivitas antioksidan pada ekstrak kulit batang *B. gymnorhiza*

Bahan Uji	Nilai IC ₅₀ (Ppm)	Kategori Antioksidan	Perbandingan Dengan Literatur Lain
Ekstrak n-Heksana	342,70 ± 68,37	sangat lemah	177.05 ²
Ekstrak Etil Asetat	12.42 ± 0,36	sangat kuat	11.66 ²
Ekstrak Metanol	17,36 ± 1,02	sangat kuat	26.19 ³
Vitamin C	3,80 ± 0.060	sangat kuat	-

Keterangan : sumber literatur Haq et al (2011) ekstrak etanol kulit batang, etil asetat dan n-heksana

Ketiga pelarut yang berbeda tingkat polaritasnya sehingga memberikan perbedaan yang signifikan terhadap aktivitas antioksidan, sehingga menghentikan reaksi rantai radikal (Xiong et al. 2010).

Aktivitas Enzim α -Glukosidase Ekstrak Kulit Batang *B gymnorrhiza*

Semua ekstrak digunakan pada uji inhibitor enzim α -glukosidase (Table 4). Ekstrak etil asetat dan ekstrak metanol pada konsentrasi 250 ppm dapat menghambat inhibisi α -Glukosidase sebesar 66,03% dan 68,80%, sedangkan glukobay 5 ppm sebesar 90,89%. Hasil penelitian ini lebih baik dari hasil penelitian Yin *et al.* (2008) yang menggunakan ekstrak air akar *Cirsium japonicum* yaitu 32.56% dengan konsentrasi 1000 ppm.

Tabel 4. Hasil inhibitor α -Glukosidase

Sampel	Nilai Ic_{50} (Ppm)
Ekstrak n-Heksan	1014,081 \pm 0,08
Ekstrak Etil Asetat	181,46 \pm 0,12
Ekstrak Metanol	156,52 \pm 0,28
Glucobay	151,026 \pm 0.39

Perbedaan besarnya daya inhibisi ekstrak disebabkan oleh perbedaan kandungan dan variasi senyawa setiap tanaman obat. senyawa flavonoid, fenol dan berperan aktif sebagai inhibitor enzim α -glukosidase (Tabel 2 dan Tabel 4). Triterpenes juga menghambat enzim α -glukosidase (Wang *et al.*, 2010., Lai *et al.* 2012,). Sedangkan

Senyawa luteolin, myricetin, quercetin dan kaempferol juga menghambat enzim α -glukosidase (Lee *et al.* 2008., Tadera *et al.* 2006). Kemampuan aktivitas ekstrak tersebut karena efek sinergisme senyawa dan bekerjanya meniru posisi transisi unit piranosidik dari substrat glukosidase alami (Kim *et al.* 2008)

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan:

Ekstrak etil asetat dan metanol secara kualitatif mengandung golongan senyawa flavonoid, tannin, saponin dan terpenoid dengan aktivitas antioksidan sangat kuat sedangkan ekstrak n-Heksan mengandung senyawa terpenoid dan steroid dengan aktivitas antioksidan sangat lemah. Ekstrak etilasetat dan metanol memberikan aktivitas inhibisi α - glikosidase sebesar 66,03% dan 68,80%, pada konsentrasi 250 ppm sedangkan pada glucobay 5 sebesar 90,89%

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ucapkan terima kasih kepada rektor Unsoed melalui ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat yang telah membiayai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Allen JA, Duke NC. 2006. *Bruguiera gymnorrhiza* (large-leafed mangrove). Species Profiles for Pacific Island Agroforestry Apr; Ver 2.I. www.traditionaltree.org. [18 mei 2012].
2. Hardoko, Puspitasari YE, Suprayitno E. 2015. α -Glucosidase inhibitory activities of *Rhizophora mucronata* fruit powder. *International Journal of ChemTech Research*. 8(1): 211-215. 3
3. Houghton PJ, Raman A. 1998. *Laboratory Handbook for The Fractionation of Natural Extracts*. London :Chapman and Hall. hlm 7-13.
4. Jacob AM, Suptijah P, Zahidah. 2013. Bioactive components and antioxidant activity of large-leafed mangrove fruit (*B. gymnorrhiza*). *Journals Indonesian Fishery Product Processing*. 16(1):86-94.
5. Karimulla Sk, Pavan Kumar B. 2011. Anti diabetic and Anti hyperlipidemic activity of bark of *Bruguiera gymnorrhiza* on streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Journal of Pharmaceutical Science & Technology*.1(1):4-7.
6. Kim KY, Nam KA, Kurihara H, Kim SM. 2008. Potent α -glucosidase inhibitors purified from the red alga *Grateloupia elliptica*. *Phytochemistry*. 69:2820-2825.
7. Koche D, Shirsat R, Imran S, Bhadange DG. 2010. Phytochemical screening of eight traditionally used ethnomedicinal plants from Akola district (MS), India. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 1(4):253-256.
8. Lai YC, Chen CK, Tsai SF, Lee SS. 2012. Triterpenes as α -glucosidase inhibitors from *Fagus hayate*. *J Phytochemistry* 74:206-211.
9. Lee SS, Lin HC, Chen CK. 2008. Acylated flavonol monorhamnosides, α -glucosidase inhibitor, from *Machilus Philippines*. *Journal Phytochemistry*. 69:2347-2353.
10. Mailoa MN, Mahendradatta M, Laga A, Djide N. 2013. Tannin extract of guava leaves (*Psidium guajava L*) variation with concentration organic solvents. *International Journal Of Scientific & Technology Research*. 2(9):106-110.
11. Rahman MA, Arif Ahmed, IZ Sahid. 2011. Phytochemical and pharmacological properties of *Bruguiera gymnorrhiza* roots extract. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 3(1):63-67.
12. Shalaby EA, Sanaa MMS. 2012. Comparison of DPPH and ABTS assays for determining antioxidant potential of water and methanol extracts of *Spirulina platensis*. *Indian Journal of Geo-Marine Sciences*. 42(5):556-564.
13. Singh N, Patel AV, Alok S, Kannoja P, Garud N, Mehta SC. 2010. Anti-diabetic activity of *Brugueira gymnorrhiza* root. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Research*. 1(5):115-119.
14. Suarsana NI, Priosoeryanto BP, Bintang M, Wresdiyati T. 2008. Aktivitas hipoglikemik dan antioksidatif ekstrak metanol tempe pada tikus diabetes. *J Veteriner*. 9:122-127.
15. Sudirman S, Nurjanah, Jacob AM. 2014. Proximate compositions, bioactive compounds and antioxidant activity from large-leafed mangrove (*Bruguiera gymnorrhiza*) fruit. *International Food Research Journal*. 21(6):2387-2391.
16. Tadera K, Minami Y, Takamatsu K, Matsuoka T. 2006. Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by flavonoid. *J Nutr Sci Vitaminol*. 52:149-153.

17. Wang H, Du YJ, Song HC. 2010. α -Glucosidase and α -amylase inhibitory activities of guava leaves. *J Food Chem.* 123:6-13.
18. XiongY, Yuan C, Chen R, Dawson TM, Dawson VL. 2010. Preparation and biological activity saponin Ophiogon japonicas. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 6(26):1964-1970.
19. Yim HS, Chye FY, Tan CT, Ng YC, Ho CW. 2010. Antioxidant activities and total phenolic content of aqueous extract of *Pleurotus ostreatus* (cultivated *Oyster mushroom*). *Mal J Nutr.* 16(2):281–291.
20. Yin J, Heo SI, Wang MH. 2008. Antioxidant and antidiabetic activities of extracts from *Cirsium japonicum* roots. *Journal Nutrition Research and Practice.* 2(4):247-251.

Pengaruh Pemberian Fraksi Etil Asetat dari Ekstrak Metanol Daun Johar (*Cassia siamea* L.) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Mencit Putih Jantan

Dharma, S¹, Sari, N² dan Tobat SR²

Universitas Andalas Padang

Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Padang

Corresponding Author: Surya Dharma

Suryadharmal954@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang : Tanaman Johar (*Cassia siamea*) mengandung senyawa isoflavon dan flavon suatu antioksidan besar perannya dalam menurunkan kadar asam urat dalam tubuh.

Tujuan penelitian : Diharapkan fraksi etil asetat dari ekstrak methanol daun johar ini mampu menurunkan kadar asam urat dalam tubuh mencit yang sebelumnya diinduksi dengan hati ayam.

Metode penelitian : Hewan uji dibagi atas 5 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 7 ekor mencit putih jantan. Kelompok 1 adalah kelompok yang tanpa diberikan apa-apa kecuali air dan makanan standar, kelompok 2 merupakan kelompok yang diberi air dan makanan standar ditambah hati ayam, kelompok 3, 4 dan 5 merupakan kelompok perlakuan yang diberikan fraksi etil asetat yang diberikan daun johar dengan 3 variasi dosis (50; 100 dan 150) mg/kg BB. Penelitian dilakukan selama 22 hari, diamati setiap hari ke 8; 15 dan 22 dengan menggunakan **metode enzimatis** dan alat digital *Easy Touch^RGCU*

Hasil penelitian: Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi etil asetat dosis 150 mg/kg BB dosis ini mampu menurunkan kadar asam urat secara signifikan ($p < 0,05$) sebanyak 55%.

Kesimpulan : Fraksi etil asetat mampu menurunkan kadar asam urat pada dosis 150 mg/kg BB secara signifikan ($p < 0,05$), tidak demikian halnya pada pemberian dosis 50 dan 100 mg/Kg BB ($p > 0,05$) dan juga tidak dipengaruhi oleh lama waktu pemberian selama 22 hari.

Kata Kunci : ekstrak methanol daun johar, fraksi etil asetat ekstrak metanol, asam urat

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Sebagai acuannya, nilai asam urat normal wanita 2,4-6,0 dan pria 3,0-7,0 mg/dl (Dipiro¹, *et al.*, 2005). Asam urat dapat menyebabkan terjadi pengendapan kristal urat di bagian sendi dan ginjal, terjadi endapan batu dan peradangan menimbulkan di bagian sendi beberapa kali (Murray², *et al.*, 2003).

Hiperurisemia di Indonesia menduduki urutan kedua setelah osteoarthritis dan pertama kali di teliti oleh seorang dokter Belanda. Penelitian (Van den Horst³, 1935) menemukan 15 kasus gout berat pada masyarakat kurang mampu dan hasil penelitian Darmawan⁴ (1988) di

Bandung dan Jawa Tengah, menunjukkan 0,8% dari 4.683 orang berusia 15-45, menderita asam urat.

Berdasarkan gejala yang timbul seperti radang pada persendian waktu serangan datang terasa sakit sekali apalagi terkena benturan, rasa sakitnya tidak tertahan (Andry⁵, 2009). Obat golongan NSAID seperti natrium diklofenak dapat diberikan untuk mengatasi radang dan sakit pada persendian. Dosis yang diberikan berdasarkan tapering of tidak melebihi satu minggu mengingat efek samping yang ditimbulkannya pada lambung dan ginjal (Subekti⁶, *et al.*, 2015).

Salah satu pemanfaatan tanaman yang banyak digunakan sebagai obat gout adalah daun johar (*Cassia siamea* Lamk.) juga digunakan sebagai obat penyakit demam, penyakit kuning, sakit perut, nyeri haid, dan juga digunakan untuk mengurangi kadar gula dalam darah.

Penelitian oleh (Ekasari⁷, 2014) mengekstraksi daun johar dengan fraksi etil asetat menunjukkan aktivitas malaria yang tinggi.

Penelitian lain oleh (Anggia⁸, *et al.*, 2016) dalam ekstrak metanol, etanol, dan etil asetat dari daun Johar terkandung senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, saponin, tannin dan fenol, antrakuinon, antosianin, dan gliko-sida jantung. Senyawa flavonoid dan alkaloid dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase dalam tubuh sehingga dapat menghambat pembentukan asam urat secara signifikan dalam tubuh.

Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan suatu permasalahan, yaitu apakah Fraksi etil asetat dari ekstrak metanol daun johar (*Cassia siamea* Lamk.) dapat menurunkan kadar asam urat mencit putih jantan hiperurisemia dan apakah setiap variasi dosis dapat memberikan perbedaan penurunan kadar asam urat mencit putih yang telah hiperurisemia tersebut.

Tujuan Penelitian

Untuk mengamati pengaruh pemberian fraksi etil asetat ekstrak metanol daun johar (*Cassia siamea* Lamk.) dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah.

Manfaat penelitian

Untuk pengembangan ilmu pengetahuan daun johar (*Cassia siamea* Lamk.) sebagai obat fitofarmaka; untuk menambah pengetahuan dan wawasan mengenai penelitian tentang fraksi etil asetat ekstrak metanol daun johar (*Cassia siamea* Lamk.) terhadap penurunan kadar asam urat; juga sebagai sumber informasi ilmiah mengenai khasiat obat dan penurunan kadar asam urat daun johar kepada masyarakat luas.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan

Bahan yang digunakan adalah daun johar, metanol 70 % (PT. Brataco), hati ayam segar, *natrium carboxy methyl cellulose* (Na-CMC) (PT. Brataco), n-heksan (PT Bratachem), etil

asetat (PT Bratachem) , Etanol 70 % , Mayer(KHgI₄) , serbuk Mg, H₂SO₄, HCL, FeCl₃, asetat anhidrat, kloroform amoniak, tes strip *Uric Acid*, air dan makanan standar mencit

METODA

Pembuatan Ekstrak Daun Johar

Daun johar yang kering direndam dengan pelarut metanol 70 % dibiarkan selama 48 jam. Diperoleh maserat yang dipisahkan dengan menggunakan kain flanel. Ampas maserasi pertama dimaserasi lagi menggunakan pelarut baru, lalu maserat dikumpulkan dan dirotary hingga diperoleh ekstrak kental metanol

Fraksinasi ekstrak daun johar

Ekstrak daun johar diencerkan dengan air (1:5) lalu dimasukkan kedalam corong pisah , fraksinasi dengan pelarut heksan (2:1) secara berulang hingga diperoleh fraksi terakhir heksan yang sudah tak berwarna lagi . semua fraksi heksan diuapkan pelarutnya dengan rotary *evaporator* sehingga diperoleh fraksi non polar daun johar. Selanjutnya fasa air difraksinasi dengan etil asetat (2:1) secara berulang seperti prosedur diatas sehingga diperoleh fraksi kental semi polar. Pada penelitian ini selanjutnya digunakan fraksi semi polar.

HASIL

Dari Karakteristik Fraksi etil asetat ekstrak daun johar dapat diketahui bahwa.

Hasil penentuan rendemen dari fraksi etil asetat ekstrak metanol daun johar adalah 15,6 % . Hasil organoleptik menunjukkan bahwa Fraksi etil asetat ekstrak daun johar memiliki warna hitam kehijauan, tidak berasa, tidak berbau dan bentuknya kental. Susut pengeringan dari fraksi etil asetat ekstrak metanol daun johar adalah 8,723 % . Uji skrining fitokimia fraksi etil asetat ekstrak metanol daun johar mengandung flavonoid, steroid, fenol dan saponin

PEMBAHASAN

Dari penelitian ini diperoleh hasil ekstrak daun johar 179,5 gram, kemudian ekstrak tersebut difraksinasi diperoleh fraksi kental etil asetat 98,5 gram. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan karakterisasi terhadap fraksi etil asetat ekstrak daun johar yang meliputi penentuan organoleptik, susut pengeringan dan uji skrining fitokimia. ekstrak fraksi etil asetat yang didapatkan berwarna hijau kehitaman, tidak berasa, tidak bau dan bentuknya kental. Penentuan organoleptik ini termasuk salah satu parameter spesifik yang ditentukan dengan panca indera dan bertujuan untuk pengenalan awal secara sederhana dan subjektif. Kemudian dilakukan penentuan organoleptik yang merupakan parameter sepesifik yang bertujuan untuk mengenal secara sederhana dan subjektif, Pemeriksaan susut pengeringan bertujuan untuk mengetahui batasan maksimal senyawa yang hilang pada proses pengeringan, diperoleh hasil 8,723 % . Pada uji fitokimia, menunjukkan bahwa fraksi etil asetat mengandung, flavonoid, steroid, fenol dan saponin. Penelitian ini menggunakan 3 variasi dosis, fraksi etil asetat 50 ; 100 dan 150 mg/kgBB. Untuk mengetahui perbedaan yang signifikan dilakukan analisis statistik menggunakan anova dua arah. Dari analisis anova dua arah kelompok dosis (perlakuan) terhadap kadar asam urat pada hewan percobaan

didapatkan hasil yang signifikan ($P < 0,05$). Hal ini berarti terdapat pengaruh antara faktor perbedaan dosis tiap kelompok memberi perbedaan yang bermakna. Sedangkan analisis anova dua arah pada waktu (lama pemberian) memberikan hasil ($P > 0,05$). Menunjukkan bahwa pemberian fraksi etil asetat ekstrak metanol daun johar selama 22 hari tidak mempengaruhi kadar asam urat mencit putih jantan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada ketua STIFI Perintis Padang yang sudah banyak membantu dalam memfasilitasi laboratorium penelitian, sehingga penelitian ini selesai sesuai dengan waktu yang telah direncanakan.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Pemberian 3 variasi dosis (50 ;100 dan 150) mg/kgBB dari fraksi etil asetat ekstrak metanol daun Johar (*Cassia siamea* L.) mampu menurunkan kadar asam urat mencit putih jantan nilai ($p < 0,05$) dengan persentase penurunan 53 %.
2. Tidak diperoleh perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) terhadap lamanya waktu pemberian fraksi sediaan obat selama 22 hari pengamatan

DAFTAR PUSTAKA

1. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR., Wells AG, Posey LM (Ed.). 2005. *Pharmacotherapy A pathophysiologic Approach Sixth Edition*. USA : The McGraw-Hill Companies. 2005; 1705-1710.
2. Murray RK, Rodwell VW, Granner DK, Mayes PA. *Biokimia Harper, edisi25*. Terjemahan Andry Hartono. Penerbit buku kedokteran EGC. Jakarta ; 2003.p. 366-377.
3. Van den Horst. *Penyebaran Penyakit di Indonesia (edisi terjemahan)*. Jakarta : Gramedia.1935
4. Darmawan. 2008. *Mencegahan dan Mengobati Asam Urat*. Yogyakarta: Araska
5. Andry, Saryono, Arif SU. Analisis Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar Asam Urat PadaPekerja Kantor di Desa Karang Turi,Kecamatan Bumiayu, Kabupaten Brebes. *Jurnal Keperawatan Soedirman (The Soedirman Journal of Nurshing)*. 2009; 4(1): 26-31
6. Subekti WL, Nugroho ET. Pengaruh Pemberian Narium Diklofenak Dosis 1,4 mg/KgBB Dan 2,8 mg/kgBB Terhadap Kadar UrEUM Tikus Wistar. *Media Medika Muda*. 2015 ;4 (4) : 1111-1118
7. Ekasari W, Indah ST, Tutik SW, Aty W. Aktivitas Antimalaria Fraksi Etil Asetat Daun Johar (*Cassia siamea* Lamk) Terhadap Pertumbuhan *Plasmodium Falciparum* Strain G2300 (Resisten Klorokuin) *In Vitro*.*Journal Planta Husada*. 2014; (2): 1
8. Anggia SI, Kusri D, Fachriyah E. Isolasi, identifikasi dan uji sitotoksik senyawa alkaloid dari daun johar (*Senna siamea*). *Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia*. 2016 : 1 (3) ; 157-163.

Lampiran: Hasil Penelitian & Perhitungan statistik

Tabel 1 : Data kadar asam urat setelah pemberian fraksi etil asetat dari ekstrak metanol daun johar dengan 3 variasi dosis (50; 100; 150) mg/kg BB pada pengamatan hari ke 8; 15 dan 22

Kelompok	Kadar asam urat rata-rata (mg/dl) pada hari ke- N = 7		
	8	15	22
Kontrol(-)	4,48 ± 0,92 mg/dl	4,58 ± 1,09 mg/dl	4,34 ± 0,98 mg/dl
Kontrol (+)	5,18 ± 1,74 mg/dl	5,74 ± 3,12 mg/dL	4,34 ± 0,98mg/dl.
Dosis 50 mg/kg BB	4,32 ± 1,04 mg/dl	4,12 ± 0,89 mg/dl	3,95 ± 0,76 mg/dl
Dosis 100 mg/kg BB	4,21 ± 0,66 mg/dl	4,12 ± 0,89 mg/dl	3,64 ± 1,27 mg/dl
Dosis 150 mg/kg BB	3,529 ± 1,04mg/dl	3,014 ± 0,59 mg/dl	2,97 ± 0,44 mg/dl.

Tabel 2. Data persentase kadar rata-rata asam urat darah mencit putih jantan hiperurisemia terhadap kontrol positif pada hari ke- 8, 15 dan 22.

Kelompok	(%) Rata-rata penurunan kadar asam urat pada pengamatan hari ke-		
	8	15	22
Dosis 50 mg/kg BB Fraksi Etil asetat	16,52 %	26,36 %	38,03 %
Dosis 100 mg/kg BB Fraksi Etil asetat	18,74 %	28,10 %	42,95 %
Dosis 150 mg/kg BB Fraksi Etil asetat	31,95 %	47,51%	53,47 %

Tabel 3. Hasil analisis varian dua arah kadar asam urat menci putih jantan hiperurisemia.

Tests of Between-Subjects Effects					
Dependent Variable : kadar asam urat					
Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	76.205 ^a	6	12.701	6.599	.000
Intercept	1956.098	1	1956.098	1.016E3	.000
perlakuan	75.102	4	18.775	9.755	.000
Waktu	1.103	2	.552	.287	.751
Error	188.618	98	1.925		
Total	2220.920	105			
Corrected Total	264.822	104			

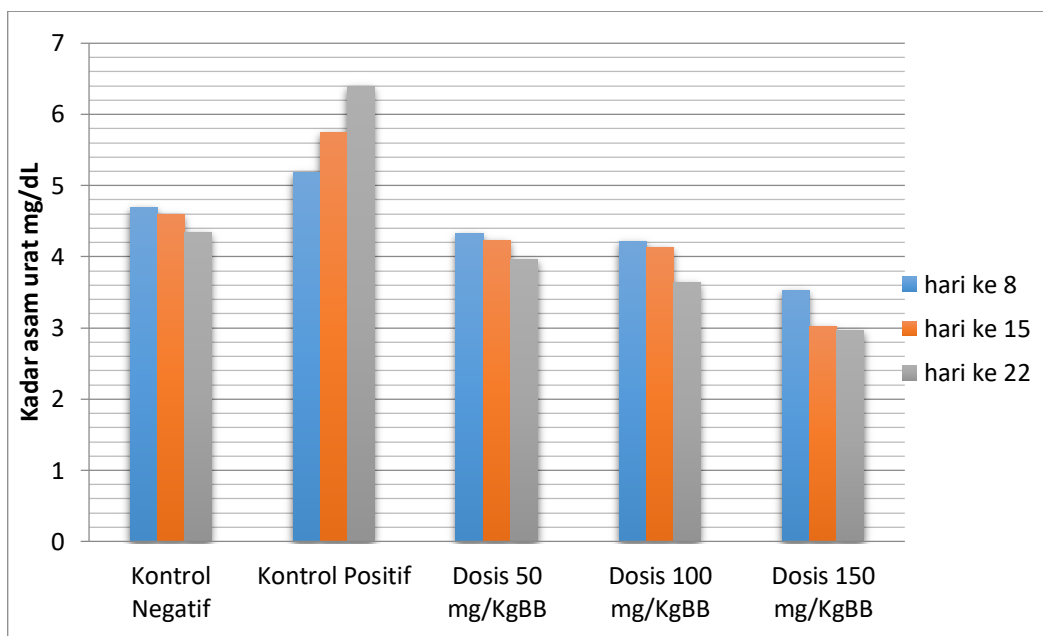
Tabel 4. Hasil uji lanjut Duncan kadar asam urat terhadap kelompok perlakuan.

Homogeneous Subsets

kadar asam urat (Duncan)				
Dosis	N	Subset		
		1	2	3
dosis 150 mg	21	3.171		
dosis 100 mg	21		3.995	
dosis 50 mg	21		4.171	
kontrol negatif	21		4.471	
kontrol positif	21			5.771
Sig.		.057	.299	1.000

Tabel 5. Hasil uji lanjut Duncan kadar asam urat terhadap waktu.

kadar asam urat(Duncan)		
		Subset
Lama pemberian	N	1
hari ke 15	35	4.229
hari ke 22	35	4.260
hari ke 8	35	4.460
Sig.		.516



Gambar 1. Diagram batang kadar asam urat rata-rata berdasarkan dosis dan lama pemberian fraksi etil asetat ekstrak daun johar dengan 3 variasi dosis (50, 100 dan 150) mg/kg

Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol, Fraksi N-Heksan, Fraksi Etil Asetat, Dan Fraksi Air Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) Secara In Vivo Pada Tikus Galur Sprague Dawley

Sri Adi Sumiwi^{1*}, Rini Hendriani¹, Ade Zuhrotun,² Taofik Rusdiana,³ Iis Karlida¹

1. Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

2. Departemen Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

3. Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

* Email korespondensi: sri.adi@unpad.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Inflamasi merupakan gangguan yang banyak terjadi di masyarakat. Tingginya penggunaan obat antiinflamasi non-steroid banyak menimbulkan efek samping seperti gangguan saluran pencernaan dan kardiovaskular. Diperlukan alternatif obat antiinflamasi dari bahan alam yang dapat memberikan manfaat yang tinggi namun efek samping rendah. Daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) dapat digunakan sebagai kandidat obat antiinflamasi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi dari ekstrak etanol, fraksi n-heksan, etil asetat, dan air daun salam dilihat dari penurunan volume udem kaki tikus

Metode: Penelitian ini menggunakan metode induksi karagenan dengan alat ukur pletismometer, dilakukan pada 30 tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok I sebagai kontrol negatif diberikan suspensi PGA 2%, kelompok II sebagai kontrol positif yang diberikan natrium diklofenak, kelompok III diberikan ekstrak etanol, kelompok IV diberikan fraksi n-heksan, kelompok V diberikan fraksi etil asetat, dan kelompok VI diberikan fraksi air dengan dosis masing-masing 150 mg/kgBB tikus. Bahan uji diberikan secara oral 1 jam sebelum diinduksi dengan 0,2 mL karagenan 1%. Pengukuran volume udem kaki tikus dilakukan setiap jam selama enam jam setelah induksi karagenan.

Hasil penelitian: Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi air, fraksi etanol, fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan dengan dosis 150 mg/KgBB tikus memiliki persentase penghambatan udem masing-masing sebesar 42,4%, 38,2%, 17,4% dan 6,9%, sedangkan natrium diklofenak dosis 135 mg/kg BB menghambat edema sebesar 50%. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa fraksi air, ekstrak etanol dosis 150 mg/kgBB, dan natrium diklofenak dosis 135 mg/kg BB memberikan perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol negatif dengan taraf kepercayaan 95% sedangkan fraksi etil asetat dan n-heksan tidak.

Kesimpulan: Fraksi air daun salam dosis 150 mg/Kg BB memberikan aktivitas antiinflamasi terbaik yang secara bermakna dengan taraf kepercayaan 95% dengan penghambatan edema pada telapak kaki tikus sebesar 42,4%.

Kata Kunci: *Syzygium polyanthum* (Wight.), daun salam, antiinflamasi, karagenan, natrium diklofenak

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon yang dikeluarkan tubuh ketika terjadi luka jaringan yang disebabkan oleh beberapa faktor seperti trauma fisik, suhu, zat kimia maupun senyawa yang berasal dari mikrobiologi⁴. Prevalensi inflamasi menurut Riskesdas (2013) di Indonesia khususnya inflamasi yang berkaitan dengan sendi dan otot yaitu sekitar 24,7%.

Tingginya penggunaan obat antiinflamasi non-steroid banyak menimbulkan efek samping seperti gangguan saluran pencernaan dan kardiovaskular. Diperlukan alternatif obat antiinflamasi dari bahan alam yang dapat memberikan manfaat yang tinggi namun efek samping rendah serta peningkatan nilai tambah tanaman obat. Selain itu diperlukan penelusuran senyawa akti antiinflamasi dari tanaman.

Salah satu tanaman yang banyak digunakan masyarakat sehari-hari yaitu daun salam (*Syzygium polyanthum*. Wight.), selain digunakan sebagai bumbu masak juga digunakan sebagai obat tradisional secara empiris seperti untuk antidiare. Bahkan sudah dilakukan beberapa penelitian khasiat daun salam sebagai antidiare⁶. Ekstrak etanol daun salam juga terbukti dapat menurunkan kadar asam urat tikus putih yang sebelumnya diinduksi oleh potasium oksonat⁷. Selain itu ekstrak etanol daun salam juga mempunyai aktivitas antiinflamasi terhadap tikus putih jantan yang diinduksi karagenan¹.

Daun salam mengandung senyawa flavonoid. Menurut penelitian sebelumnya, senyawa flavonoid dapat digunakan sebagai antiinflamasi⁵. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol, fraksi etil asetat, fraksi n-heksan, dan fraksi air daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap tikus putih jantan yang diinduksi karagenan.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu daun salam (*Syzygium polyanthum*) dari daerah Subang, Jawa Barat yang dideterminasi di Laboratorium Taksonomi Tumbuhan Departemen Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Padjadjaran dengan nomor identifikasi 320/HB/08/2016.

Bahan kimia yang digunakan yaitu etanol 70%, etil asetat, n-heksan, karagenan (Sigma Aldrich), natrium dikofenak (Voltadex, Dexa Medica), natrium klorida (NaCl) 0,9% steril, PGA (Sigma Aldrich), dan aquadest. Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* (SD) dewasa jantan, bobot 160-200 gram, berumur ± 3 bulan, sebanyak 30 ekor.

Metode

Ekstraksi dan Fraksinasi

Daun salam yang telah dihaluskan diekstraksi dengan etanol 70% selama 3 kali 24 jam, setiap 24 jam dilakukan penggantian pelarut yang baru. Ekstrak disaring dan ditampung kedalam wadah. Kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dan diuapkan di atas *waterbath* untuk mendapat ekstrak kental.

Fraksinasi dilakukan dengan cara ekstrak dilarutkan dengan 100 mL air, lalu dimasukkan kedalam corong pisah dan ditambahkan dengan n-heksan 100 mL, didiamkan, lalu dikocok konstan, didiamkan sampai terjadi pemisahan sempurna. Fraksi n-heksan dan air dipisahkan.

Fraksinasi diulang sampai diperoleh fraksi n-heksan yang hampir tidak berwarna. Fraksinasi dilanjutkan dengan memasukkan kembali fraksi air kedalam corong pisah, kemudian ditambahkan etil asetat 100 mL dilakukan dengan cara yang sama seperti pada fraksinasi dengan n-heksan. Fraksi air dan fraksi etil asetat dipisahkan. Setiap fraksi diuapkan sampai kental.

Pengujian Aktivitas Antiinflamasi

Tikus dikelompokkan menjadi 6 kelompok masing-masing 5 ekor dan dipuasakan ± 18 jam sebelum dilakukan uji antiinflamasi sedangkan minum tetap diberikan Volume kaki tikus diukur dengan alat pletismometer terlebih dahulu. Setiap tikus pada masing-masing kelompok diberikan perlakuan sesuai kelompoknya. Kontrol negatif diberi suspensi PGA 2%, kontrol positif diberi suspensi natrium diklofenak 135 mg/kgBB dalam PGA 2%, kelompok uji masing-masing diberi ekstrak etanol 70%, fraksi n-heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi air diberikan masing-masing suspensi bahan uji dosis 150 mg/kgBB dalam PGA 2%

Satu jam setelah perlakuan, telapak kaki setiap tikus masing-masing kelompok diinduksi dengan suspensi karagenan 1% sebanyak 0,2 mL secara subplantar. Volume telapak kaki tikus diukur pada jam ke-1, 2, 3, 4, 5, dan 6 setelah diinduksi.

Data yang diperoleh dianalisis dengan uji analisis varians (ANAVA) satu arah dengan taraf kepercayaan 95%. Aktivitas antiinflamasi dilihat dari persentase penghambatan udem rata-rata yang terjadi pada kelompok uji metode induksi karagenan dengan rumus :

$$\% \text{ Penghambatan Udem Rata-Rata} = \left\{ 1 - \frac{[a]}{[b]} \right\} \times 100\%$$

Keterangan :

a = volume rata-rata telapak kaki tikus yang diberi bahan uji setelah diinduksi - volume rata-rata telapak kaki tikus sebelum diinduksi

b = volume rata-rata telapak kaki tikus kelompok kontrol setelah diinduksi - volume rata-rata telapak kaki tikus sebelum diinduksi

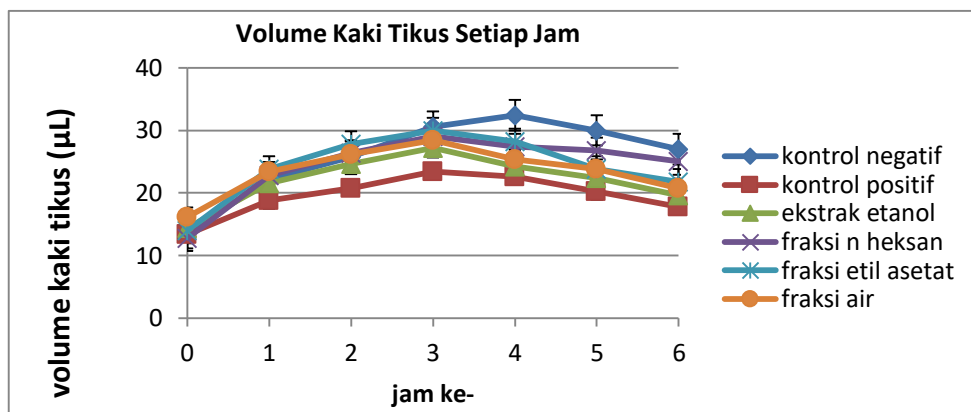
HASIL

Hasil pengukuran volume rata-rata udem telapak kaki tikus setiap jam terlihat pada tabel dan gambar di bawah ini.

Tabel 1. Volume Rata-rata Udem Kaki Tikus Setiap Jam Setiap Kelompok

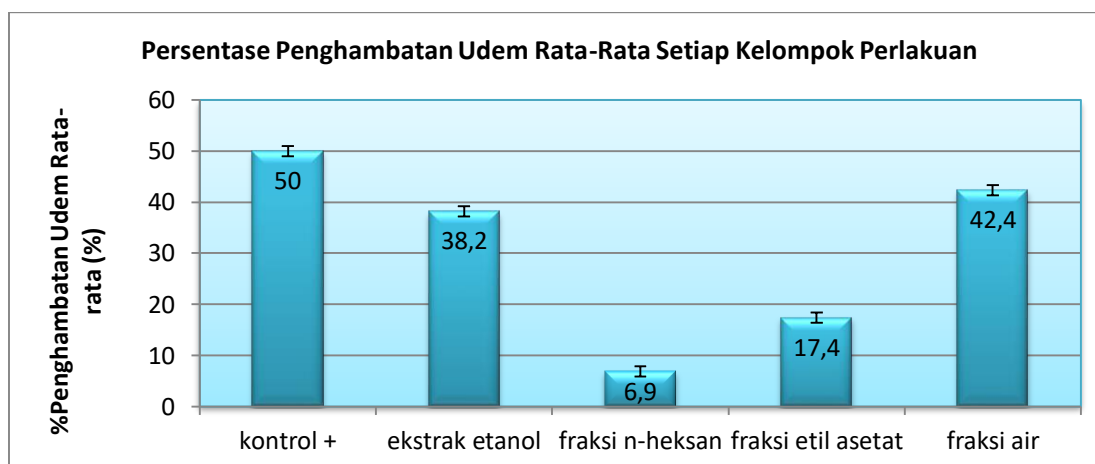
Perlakuan	Volume Kaki Tikus (μL)						
	Sebelum Induksi	Jam-1	Jam-2	Jam-3	Jam-4	Jam-5	Jam-6
Kontrol Negatif	13,6 \pm 3,4	22,2 \pm 2,1	25,8 \pm 3,1	30,6 \pm 5,3	32,4 \pm 4,4	30,4 \pm 4,9	27 \pm 5,5
Kontrol Positif	13,4 \pm 3,5	18,8 \pm 2,6	20,8 \pm 3,5	23,4 \pm 4,2	22,6 \pm 6,8	20,2 \pm 6,4	17,8 \pm 5,9
Ekstrak Etanol	14,4 \pm 2,0	21,6 \pm 2,6	24,6 \pm 2,9	27,2 \pm 2,5	24,2 \pm 2,6	22,4 \pm 2,7	19,6 \pm 3,4
Fraksi N-Heksan	12,8 \pm 3,0	22,8 \pm 4,2	26,4 \pm 4,0	29 \pm 3,5	27,4 \pm 3,2	26,8 \pm 3,2	25 \pm 4,0

Fraksi Etil Asetat	14±4,0	23,8±6,9	27,8±6,3	30±8,2	28,2±8,5	23,8±7,1	21,8±6,7
Fraksi Air	16,2±2,9	23,4±4,4	26,2±4,5	28,4±4,3	25,4±3,9	23,8±3,7	20,8±3,3



Grafik 1. Volume kaki tikus setiap jam setiap kelompok (dalam µL).

Hasil perhitungan persentase penghambatan udem setiap kelompok perlakuan terlihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 2. Persentase penghambatan udem rata-rata setiap kelompok

PEMBAHASAN

Aktivitas antiinflamasi daun salam diperkirakan karena adanya senyawa flavonoid yang diduga dapat menghambat enzim siklooksigenase pada jalur asam arakhidonat¹.

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang bersifat asam lemah dan dapat larut dalam basa. Flavonoid memiliki banyak gugus hidroksil dan beberapa diantaranya terikat dengan gula, maka flavonoid bersifat polar yang dapat larut dalam pelarut polar. Maka hal ini memperkuat dugaan hasil bahwa aktivitas antiinflamasi terbaik ada pada fraksi air.

Berdasarkan hasil uji statistik, hasil uji normalitas dan homogenitasnya, memberikan nilai signifikansi $>0,05$ yang artinya data yang diperoleh tersebut normal dan homogen. Hasil uji anava memberikan nilai signifikansi $<0,05$ yang artinya terdapat perbedaan bermakna terhadap volume kaki tikus tiap kelompok perlakuan. Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif, kelompok ekstrak etanol, dan kelompok fraksi air. Hasil perhitungan menunjukkan bahwa penghambatan tertinggi diperoleh secara berturut-turut pada kelompok fraksi air, ekstrak etanol, fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan masing-masing sebesar 42,3; 38,2; 17,4 dan 6,9%. Natrium diklofenak dosis 135 mg/kgBB menghambat pembentukan udem telapak kaki tikus yang diinduksi karagenan sebesar 50%.

KESIMPULAN

Fraksi air daun salam dosis 150 mg/Kg BB memberikan aktivitas antiinflamasi terbaik yang secara bermakna dengan taraf kepercayaan 95% dengan penghambatan udema pada telapak kaki tikus sebesar 42,4%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Kemenristek Dikti yang telah mendanai penelitian ini melalui Hibah Kompetensi tahun 2016 dan telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran dengan nomor persetujuan 1191/UN6 C1.3.2/KEPK/PN/2016.

DAFTAR PUSTAKA

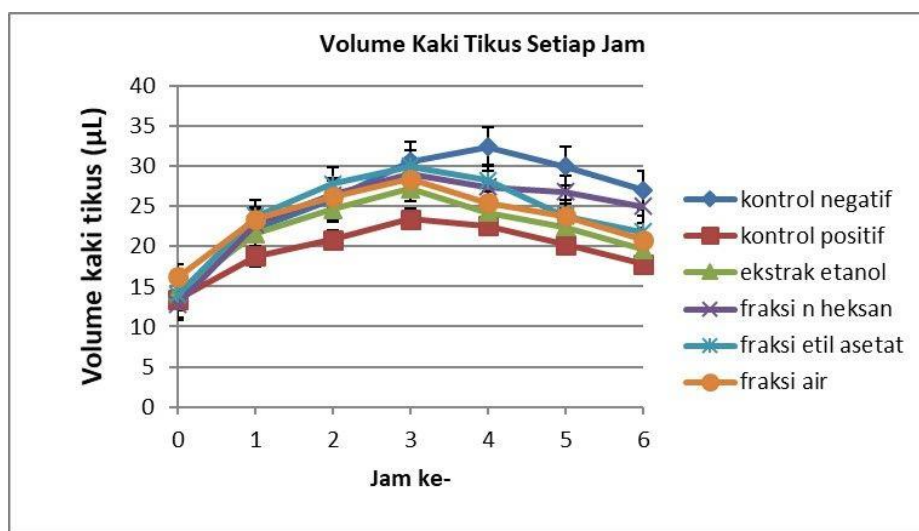
1. Agustina, R., Dewi, T. I., Muhammad, A. M. 2015. Aktivitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*) Sebagai Antiinflamasi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *J Trop Pharm Chem*; 3(2).
2. Besral. 2010. *Pegolahan dan Analisa Data-1 Menggunakan SPSS*. Depok: Departemen Biostatistik Fakultas Kesehatan Masyarakat UI.
3. Depkes RI. 2013. *Laporan Riset Kesehatan 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia.
4. Dorland, Newman. 2002. *Kamus Kedokteran Dorland*. Edisi 29. Jakarta: EGC.
5. Hidayati, N. A., Listyawati, S dan Setyawan, A. D. 2005. Kandungan Kimia dan Uji Anti Inflamasi Ekstrak Etanol *Lantana camara* L. Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan. *Jurnal Bioteknologi*. 5(1).
6. Malik, A., Aktsar, R. A. 2013. Antidiarrheal Activity of Ethanolic Extract of Bay Leaves (*Eugenia polyantha* [Wight.] Walp.). *Int Res J Pharm*. 4(4):106-108.
7. Sinaga, A. F., Widdhi, B., Widya, A. L. 2014. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Salam (*Eugenia polyantha*[Wight.] Walp.) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi Potasium Oksonat. *Pharmakon Jurnal Ilmiah Farmasi*. 3(2):141-145.

LAMPIRAN:

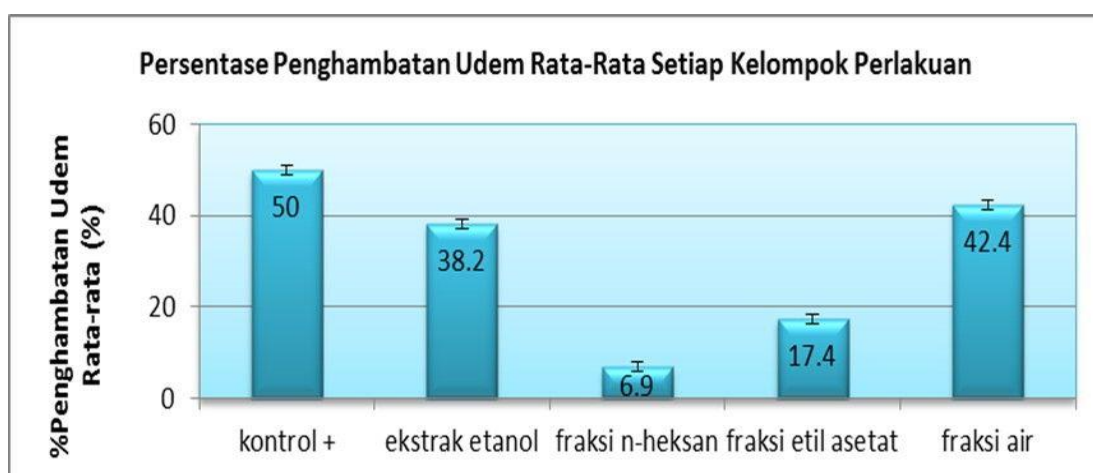
TABEL DAN GAMBAR

Tabel 1. Volume Rata-rata Udem Kaki Tikus Setiap Jam Setiap Kelompok

Perlakuan	Volume Kaki Tikus (μL)						
	Sebelum Induksi	Jam-1	Jam-2	Jam-3	Jam-4	Jam-5	Jam-6
Kontrol Negatif	13,6 \pm 3,4	22,2 \pm 2,1	25,8 \pm 3,1	30,6 \pm 5,3	32,4 \pm 4,4	30,0 \pm 4,9	27,0 \pm 5,5
Kontrol Positif	13,4 \pm 3,5	18,8 \pm 2,6	20,8 \pm 3,5	23,4 \pm 4,2	22,6 \pm 6,8	20,2 \pm 6,4	17,8 \pm 5,9
Ekstrak Etanol	14,4 \pm 2,0	21,6 \pm 2,6	24,6 \pm 2,9	27,2 \pm 2,5	24,2 \pm 2,6	22,4 \pm 2,7	19,6 \pm 3,4
Fraksi N-Heksan	12,8 \pm 3,0	22,8 \pm 4,2	26,4 \pm 4,0	29,0 \pm 3,5	27,4 \pm 3,2	26,8 \pm 3,2	25,0 \pm 4,0
Fraksi Etil Asetat	14,0 \pm 4,0	23,8 \pm 6,9	27,8 \pm 6,3	30,0 \pm 8,2	28,2 \pm 8,5	23,8 \pm 7,1	21,8 \pm 6,7
Fraksi Air	16,2 \pm 2,9	23,4 \pm 4,4	26,2 \pm 4,5	28,4 \pm 4,3	25,4 \pm 3,9	23,8 \pm 3,7	20,8 \pm 3,3



Gambar 1. Volume kaki tikus kelompok perlakuan setiap jam



Gambar 2. Persentase penghambatan udem rata-rata setiap kelompok

Aktivitas Fraksi Air Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Putih Jantan

Rahmad Abdillah^{(1)*} Fitra Fauziah ⁽¹⁾, Ariska Tirdia Sari ⁽¹⁾

⁽¹⁾Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

* Email korespondensi : adil.grassia72@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang : Penderita diabetes mellitus memerlukan pengobatan sepanjang hidup untuk mengurangi gejala dan mencegah progresivitas penyakitnya. Penelitian lain juga telah meneliti aktivitas ekstrak etanol dan fraksi semi purifikasi daun belimbing wuluh terhadap kadar glukosa darah tikus. **Tujuan:** Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh fraksi air daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap kadar glukosa darah mencit putih jantan. **Metoda:** Mencit dikelompokkan menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, fraksi air daun belimbing wuluh (dosis 125, 250 dan 500 mg/kg BB) diberikan secara per oral selama 7 hari, dan pembanding (metformin 1,3 mg/kg BB). Induksi diabetes dilakukan menggunakan aloksan. **Hasil penelitian:** Pada penelitian ini menunjukkan bahwa fraksi air daun belimbing wuluh dapat mempengaruhi kadar glukosa darah mencit putih jantan ($\text{sig} < 0,05$), dimana dosis 500 mg/kg BB memberikan efek penurunan glukosa darah paling tinggi ($195,33 \pm 2,08$). Pemberian fraksi air juga mempengaruhi rasio organ pankreas ($\text{sig} < 0,05$), tetapi tidak mempengaruhi rasio organ jantung dan hati ($\text{sig} > 0,05$). **Kesimpulan :** Fraksi air daun belimbing wuluh mampu menurunkan kadar glukosa darah dan mempengaruhi rasio organ pankreas.

Kata Kunci: *Averrhoa bilimbi*., Glukosa Darah, Diabetes Mellitus

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme secara genetik dan klinis dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Diabetes mellitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial, aterosklerosis, penyakit vaskular mikroangiopati, dan neuropati (Price & Wilson, 2005). WHO memprediksi kenaikan jumlah penderita diabetes mellitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Senada dengan WHO, International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2009 memprediksi kenaikan jumlah penderita diabetes mellitus dari 7 juta pada tahun 2009 menjadi 12 juta pada tahun 2030.¹

Penderita diabetes melitus memerlukan pengobatan sepanjang hidup untuk mengurangi gejala, mencegah progresivitas penyakit dan mencegah agar tidak berkembang kearah komplikasinya, sedangkan obat anti diabetes yang dikonsumsi dapat menimbulkan efek samping dalam penggunaan jangka panjang.² Oleh karena itu diperlukan alternatif terapi dengan menggunakan tanaman obat tradisional.

Daun belimbing wuluh telah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit, antara lain nyeri sendi, selesma, diabetes melitus, demam, hipertensi, dan antiaterogenik. Daun belimbing wuluh telah diketahui mengandung senyawa tanin, flavonoid, saponin, asam formiat, peroksidase dan kalium sitrat.^{3,4} Beberapa penelitian tentang pemanfaatan belimbing wuluh telah dilakukan salah satunya penelitian uji ekstrak

etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap kadar glukosa darah tikus.⁵ Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Tan, *et al.*, pada tahun 2004 menunjukkan bahwa fraksi air mempunyai aktivitas paling besar dalam menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan fraksi lainnya.⁶

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian untuk melihat pengaruh fraksi air ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) terhadap kadar glukosa darah pada mencit putih jantan yang diinduksi aloksan menggunakan beberapa variasi dosis.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.), pelarut etanol 70% (PT Bratachem), air suling (PT Bratachem), *Natrium Carboxymethyle Cellulose* (Na CMC) (PT Bratachem), *n*-heksan (PT Bratachem), etil asetat (PT Bratachem), glukosa (PT Bratachem), aloksan, reagen pemeriksaan glukosa darah (Reagen Human), eter (PT Bratachem), butanol (PT Bratachem), toluen (PT Bratachem), asam klorida (PT Bratachem), asam asetat

METODE

Penginduksian Hewan Percobaan

Penginduksian mencit hiperglikemia dilakukan dengan cara setiap mencit diinduksi dengan aloksan dosis 200 mg/kgBB secara intraperitoneal (i.p).

Perencanaan Dosis

Dosis fraksi air ekstrak etanol daun belimbing wuluh yang digunakan untuk pengujian masing-masing adalah 125 mg/kg BB, 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB, pemberian diberikan secara oral sebanyak 1 % dari berat badan mencit dengan pemberian 1 x sehari pada pagi hari.

Tabel 1. Perencanaan Dosis Penelitian

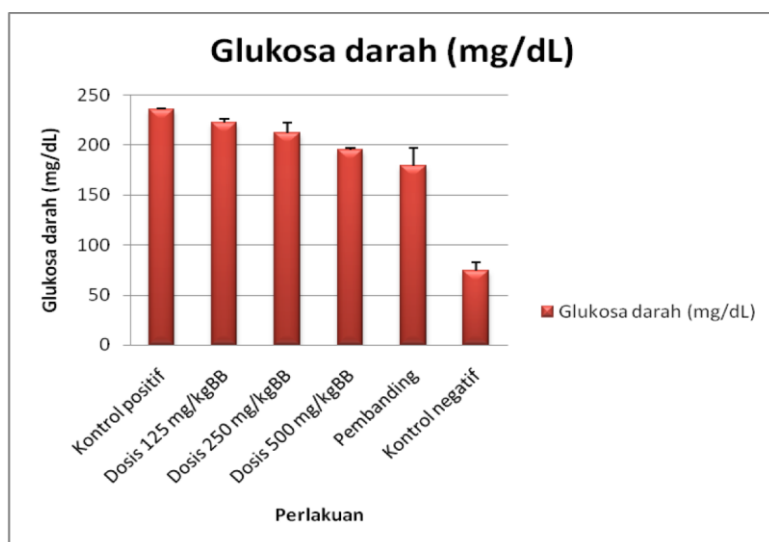
Kelompok	Perlakuan
I (Kontrol positif)	Induksi aloksan 200 mg/kg BB
II (Dosis 125 mg/kg BB)	Induksi aloksan + fraksi air dosis 125 mg/kg BB
III (Dosis 250 mg/kg BB)	Induksi aloksan + fraksi air dosis 250 mg/kg BB
IV (Dosis 500 mg/kg BB)	Induksi aloksan + fraksi air dosis 500 mg/kg BB
V (Pembeding)	Induksi aloksan + Metformin 1,3 mg/kg BB
VI (Kontrol negatif)	Air suling + Na. CMC 0,5 %

Analisis Data

Data kadar glukosa darah dan rasio berat organ yang diperoleh dari percobaan diolah secara statistik dengan menggunakan uji analisis varian (ANOVA) satu arah dan uji analisis Kruskal Wallis.

HASIL

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu mencit putih jantan. Semua hewan percobaan diaklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan, tujuannya untuk penyesuaian terhadap kondisi lingkungan. Kemudian hewan dikelompokkan menjadi 6 kelompok dimana satu kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Setelah itu mencit diberi induksi dengan aloksan dosis 200 mg/kg BB secara intraperitoneal (i.p) dan diberikan glukosa 10 % selama 2 hari untuk mempertahankan kadar glukosa. Kemudian pada hari ketiga dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah untuk memastikan apakah kadar glukosa darah sudah naik. Kemudian mencit diberikan suspensi fraksi air daun belimbing wuluh dengan dosis 150 mg/kg BB, 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB selama 7 setelah itu pada hari ke 8 mengukur kadar glukosa darah menggunakan alat fotometer klinik. Hasil pengukuran kadar gula darah pada tiap kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar Diagram batang hasil pemeriksaan kadar glukosa dalam darah hewan uji

Analisis statistik dengan menggunakan uji Kruskal Wallis menunjukkan fraksi air daun belimbing wuluh mempengaruhi kadar glukosa darah ($p < 0,05$), kemudian analisa statistik dilanjutkan dengan uji Mann-whitney, dimana hasilnya menunjukkan bahwa setiap kelompok berbeda secara statistik.. Hasil uji statistik kadar gula darah pada tiap kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel di bawah ini

Tabel Hasil uji statistik kadar glukosa dalam darah hewan uji

Kelompok	N	Mean \pm SD	P
Kontrol positif	3	235,33 ^a \pm 1,52	
Dosis 125 mg/kg BB	3	222,67 ^b \pm 3,78	
Dosis 250 mg/kg BB	3	212,00 ^c \pm 10,44	0,005
Dosis 500 mg/kg BB	3	195,33 ^d \pm 2,08	
Pembanding	3	179,33 ^e \pm 17,67	
Kontrol Negatif	3	74,00 ^f \pm 8,54	

Pada rasio organ (hati, jantung, pankreas) di dapatkan berat organ untuk tiap kelompok setelah dikorbankan sebagai berikut

Tabel Hasil pengukuran rasio berat organ pada hewan uji

Kelompok	Rasio berat organ rata-rata (gram) \pm SD		
	Hati	Jantung	Pankreas*
Kontrol Positif	10,33 \pm 0,577	4,00 \pm 0,000	6,00 ^a \pm 0,000
Dosis 125 mg/kg BB	11,00 \pm 1,000	4,67 \pm 0,577	8,33 ^b \pm 0,577
Dosis 250 mg/kg BB	10,67 \pm 0,577	4,67 \pm 0,577	8,00 ^b \pm 1,000
Dosis 500 mg/kg BB	8,00 \pm 1,000	4,33 \pm 0,577	7,67 ^b \pm 0,577
Pembanding	9,33 \pm 1,528	4,33 \pm 0,577	7,33 ^b \pm 0,577
Kontrol Negatif	10,33 \pm 2,082	4,33 \pm 0,577	7,00 ^{ab} \pm 1,000

PEMBAHASAN

Dari hasil uji statistik kadar glukosa darah dapat dilihat bahwa fraksi air daun belimbing wuluh dosis 500 mg/kg BB memberikan efek penurunan glukosa darah paling baik. Pada analisis statistik rasio organ menunjukkan bahwa pemberian fraksi air daun belimbing wuluh mempengaruhi rasio organ pankreas ($p < 0,05$), sedangkan untuk organ jantung dan organ hati tidak dipengaruhi ($p > 0,05$). Hasil uji lanjut pada rasio pankreas dapat dilihat pada tabel di atas

Dari penelitian ini diketahui bahwa fraksi air daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dapat menurunkan kadar glukosa darah, mempengaruhi organ pankreas. Aktivitas penurunan glukosa darah ini diduga karena adanya kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid yang diketahui memiliki aktivitas hipoglikemik atau penurunan kadar glukosa darah. Alkaloid diketahui mempunyai kemampuan regenerasi sel β – pankreas yang rusak. Alkaloid juga mampu memberi rangsangan pada saraf simpatik yang berefek pada peningkatan sekresi insulin.⁷ Penelitian ini juga memperkuat penelitian aktivitas infusa buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam post prandial.⁸

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa fraksi air daun belimbing wuluh dapat mempengaruhi kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi aloksan ($p < 0,05$), dimana dosis 500 mg/kgBB memberikan efek penurunan glukosa darah paling tinggi. Fraksi air daun belimbing wuluh juga mempengaruhi rasio organ pankreas ($p < 0,05$) namun tidak mempengaruhi rasio organ jantung dan hati ($p > 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Parkeni. (2011). *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB PARKENI
2. Lestari, E. E., & Kurniawaty, E. (2016). *Uji Efektivitas Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi L.) Sebagai Pengobatan Diabetes Melitus*. Lampung: FK UNILA.
3. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2006). *Monografi ekstrak tumbuhan obat Indonesia*. (Volume 2). Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
4. Price, S. A., & Wilson, L. M. (2005). *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit (Edisi 6)*. Penerjemah: H. Hartono. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
5. Abdillah. (2012). *Uji ekstrak etanol 70 % daun belimbing wuluh (Averrhoa bilimbi L.) terhadap kadar glukosa dalam darah tikus putih jantan galur wistar*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah.
6. Tan, B. K., Tan, C. H., & Pushparaj, P. N. (2004). *Anti-diabetic activity of the semi-purified fractions of Averrhoa bilimbi in high fat diet fed-streptozotocin-induced diabetic rats*. Life Sciences, 2827-2839.
7. Ariadi, F., & Susatyo, P. (2007). *Regenerasi Sel Pulau Langerhans pada tikus putih (Rattus norvegicus) Diabetes yang diberi rebusan daging mahkota dewa (Phaleria macrocarp (scheff.) Boerl.)*, 2 (2) : 118 – 122
8. Dwitiyanti, Sunaryo, H., & Kania, I.R. (2015). Uji aktivitas antihiperkolesterolemia fraksi etil asetat ekstrak daun kelor (Moringa oleifera Lam.) terhadap kadar kolesterol total dan LDL kolesterol pada hamster hiperkolesterolemia. *Journal of Pharmacy*, 12,(2), 153-163.

Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Buah Kundua (*Benincasa Hispida* (Thunb.) Cogn.) Pada Tikus Putih Jantan

Ifora, Ifora^{*}, Eriadi, Aried¹, Meutia, ZP.¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang, Jl. Taman Siswa No. 9 Padang 25138, Indonesia

Corresponding author: Ifora^{*}, Ifora@stifarm-padang.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Buah kundua telah banyak digunakan sebagai makanan dan obat-obatan selama ribuan tahun di negara asia. Buah kundua digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti masalah gastrointestinal, penyakit saluran pernafasan, penyakit jantung, diabetes melitus, ulkus dan penyakit saluran kemih, hipertensi dan inflamasi. Buah kundua mengandung beberapa senyawa aktif yaitu steroid, glikosida, alkaloid, flavonoid, tannin dan polifenol.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol buah kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) pada tikus putih jantan ditinjau dari penurunan volume edem telapak kaki tikus yang induksi karagen 1% serta penurunan jumlah sel leukosit.

Metode: Desain penelitian melibatkan 6 kelompok hewan percobaan yang diberikan perlakuan berberda-beda. Dosis ekstrak buah kundua yang digunakan adalah 150 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, dan 600 mg/kg BB. Natrium diklofenak sebagai kontrol positif, karagen 1% sebagai kontrol negatif dan Na. CMC 0,5% sebagai kontrol normal. Parameternya yaitu volume radang yang diukur dari kaki tikus putih jantan yang diinduksi karagen 1 % dan jumlah sel leukosit total yang diukur menggunakan Hematology Analyzer.

Hasil Penelitian dan Pembahasan: Pemberian variasi ekstrak etanol buah kundua menunjukkan adanya pengaruh terhadap penurunan persentase radang dan peningkatan inhibisi radang pada tikus. Dosis 150 mg/kg BB menunjukkan persentase radang yang paling rendah dan inhibisi radang paling tinggi ($P < 0,05$). Ekstrak etanol buah kundua juga diketahui dapat mempengaruhi penurunan jumlah leukosit pada tikus putih jantan setelah diinduksi karagen 1% ($P < 0,05$). Adanya kemampuan menurunkan volume radang dan jumlah sel leukosit diduga terjadi karena adanya aktifitas senyawa aktif yang terdapat dalam buah kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) seperti flavonoid dan alkaloid. Flavonoid diketahui memiliki kemampuan memblok siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga sintesis prostaglandin, leukotrien, histamin, bradikinin dan tromboksan terhambat. Alkaloid diketahui memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi yang diduga berkerja dengan menghambat PGH_2 .

Kesimpulan: Ekstrak etanol buah kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) dapat menunjukkan aktivitas antiinflamasi dan mempengaruhi jumlah sel leukosit pada tikus putih jantan.

Kata Kunci: *Benincasa hispida*, Anti-inflamasi, sel leukosit

PENDAHULUAN

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat di Indonesia adalah buah Kundur/kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.). Buah kundurtelah digunakan sebagai makanan dan obat-obatan selama ribuan tahun di negara asia. Bahkan buah kundur digunakan di India selama berabad-abad untuk mengobati berbagai penyakit seperti masalah gastrointestinal, dispepsia, sensasi terbakar, penyakit saluran pernafasan, penyakit jantung, diabetes melitus, ulkus dan penyakit saluran kemih. Buah ini juga digunakan dalam pengobatan tradisional cina untuk mengobati penyakit hipertensi dan inflamasi (Lim, 2012).

Telah dilakukan penelitian buah kundua yang diekstraksi dengan petroleum eter, metanol, etil asetat dan air terhadap aktivitas antiinflamasi dan didapatkan hasil ekstrak petroleum eter dan ekstrak metanol buah kundua efektif terhadap antiinflamasi yang diinduksi dengan karagen dan histamin pada kaki tikus (Rachchh, *et al.*, 2011). Biji kundua yang diekstraksi dengan metanol juga berpotensi sebagai antiinflamasi dan analgesik (Gill, *et al.*, 2010). Ekstrak buah kundua memiliki aktivitas antioksidan (Badhani, *et al.*, 2013). Aktivitas antipiretik dan antinosiseptif telah diteliti pada ekstrak etanol biji kundua dan dari hasil penelitian tersebut ternyata ekstrak etanol biji kundua efektif dapat menurunkan suhu tubuh tikus putih yang diinduksi dengan *brewer's yeast* (Qadrie, *et al.*, 2009).

Radang atau inflamasi adalah respon normal terhadap cedera. Ketika terjadi cedera, zat seperti histamin, brandikinin dan prostaglandin serta serotonin dilepaskan. Pelepasan zat-zat tersebut menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas dinding kapiler. Reseptor nyeri mengalami perangsangan, protein dan cairan keluar dari pembuluh darah kapiler atau sel. Aliran darah ke tempat cedera meningkat, sel fagosit (leukosit) migrasi ke tempat cedera untuk merusak zat-zat yang dianggap berbahaya. Jika fagositosis berlebihan justru akan meningkatkan inflamasi yang ditandai dengan kemerahan-kemerahan, bengkak, panas, nyeri, dan hilangnya fungsi (Priyanto, 2008).

Penelitian mengenai aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol buah kundua belum pernah dilakukan. Inilah yang mendasari penulis untuk melakukan pengujian aktivitas anti inflamasi ekstrak etanol buah kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) terhadap jumlah sel leukosit pada tikus putih jantan.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan adalah buah kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.), tikus putih jantan, air suling (PT Bratachem), karagen (Sigma Aldrich), Voltaren® (PT Novartis), etanol 96 % (PT Bratachem), etanol 70 % (PT Bratachem), natrium klorida fisiologis 0,9 % (PT Otsuka), natrium karboksimetil selulosa (Na CMC) (PT Bratachem).

Metode

Pengambilan Sampel

Buah kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) diperoleh di Kelurahan Seberang Padang, Kecamatan Padang Selatan, Kota Padang Provinsi Sumatera Barat.

PembuatanEkstrak

Buah kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) yang telah dicuci dikupas kulit luarnya dan dibersihkan bijinya kemudian daging buah dihaluskan dengan menggunakan juicer sampai diperoleh massa yang lunak. Untuk pembuatan ekstrak digunakan 100 mL jus buah dengan 500 mL pelarut etanol 96% dimaserasi selama 7 hari pada temperatur ruangan dan dilakukan pengadukan setiap hari. Setelah 7 hari hasil disaring dan filtrat diuapkan dengan menggunakan rotary evaporator dengan suhu dibawah 55 °C. Ekstrak dikeringkan sepenuhnya menggunakan alat desikator vakum sampai diperoleh massa kental berwarna coklat kehitaman (Nimbal, *et al.*, 2011).

Pengujian Aktivitas Antiinflamasi dan Pengamatan Sel Leukosit

Sebelum hewan diuji, hewan percobaan dipuasakan selama 18 jam dan air minum tetap diberikan, selama pengamatan hewan tetap dipuasakan.

Tepat pada telapak kaki kiri tikus di lingkari dengan spidol, agar kaki yang dicelupkan kedalam air raksa selalu sama.

Kaki tikus diukur dengan cara dicelupkan ke dalam air raksa alat plestimometer dan dinyatakan sebagai volume kaki awal (V_0) kenaikan air raksa diukur dan dicatat sebelum dan sesudah pencelupan.

Sediaan obat diberikan secara oral kepada tikus. Kelompok kontrol positif di berikan natrium diklofenak, kelompok perlakuan ekstrak di berikan sediaan uji, kelompok kontrol negatif dan kontrol normal diberikan Na-CMC 0,5 %.

Satu jam setelah pemberian obat, disuntikkan karagen secara subplantar pada telapak kaki tikus sebanyak 0,1 mL yang mana sebelumnya telapak kaki tikus dibersihkan dengan etanol 70%.

Amati dan ukur perubahan volume cairan radang pada tiap jam selama 6 jam yaitu pada jam ke-1, 2, 3, 4, 5 dan 6.

Hitung jumlah sel leukosit darah pada jam ke-6 menggunakan alat *autohematology analyzer*.

Setiap kelompok dapat di hitung persentasi inhibisi rata-rata untuk setiap dosis zat uji dengan rumus:

Kenaikan volume radang

$$V_r = V_t - V_0$$

Keterangan:

V_r : Volume radang

V_t : Volume kaki tikus pada waktu t

V_0 : Volume kaki sebelum injeksi karagen

Persen radang

Persen radang didapat di tentukan dengan rumus:

$$\text{Persen radang} = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100 \%$$

Keterangan:

Vt: Volume radang setelah injeksi karagen

V₀: Volume kaki awal sebelum injeksi karagen

Persen inhibisi radang

Persen inhibisi radang dapat di hitung dengan rumus:

$$\text{Persen inhibisi} = \frac{a-b}{a} \times 100\%$$

a: persen radang rata-rata kelompok kontrol negatif

b: persen radang rata-rata kelompok perlakuan hewan uji

HASIL

Penentuan persentase radang setelah diinduksi karagen

Data hasil penentuan presentase radang pada kaki tikus putih jantan setelah diinduksi karagen 1% dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Persentase radang setelah diinduksi karagen 1%

No	Persentase radang				
	D1	D2	D3	K+	K-
1	20 %	75 %	40 %	20 %	100 %
2	25 %	60 %	60 %	20 %	80 %
3	25 %	50 %	75 %	0 %	100 %
Rata-rata	23,3 %	61,6 %	58,3 %	13,3 %	93,3 %
SD	2,88	12,58	17,55	11,54	11,54

Penentuan persentase inhibisi radang setelah diinduksi karagen

Data hasil penentuan persentase inhibisi radang setelah diinduksi karagen 1% dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Persentase inhibisi radang setelah diinduksi karagen

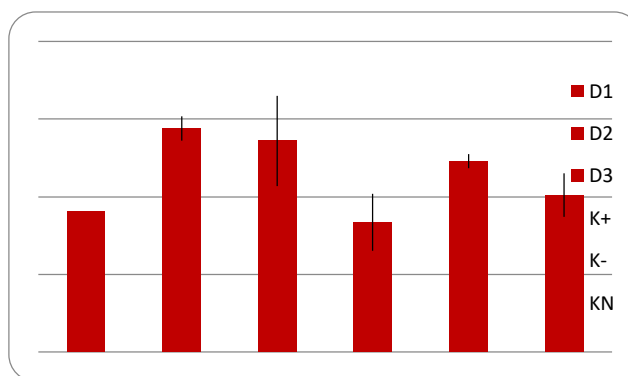
	D1	D2	D3	K+	K-
Rata-rata	75 %	33,9 %	37,5 %	85,7 %	0 %

Pengukuran Jumlah leukosit pada jam ke enam setelah induksikaragen

Data hasil pengukuran jumlah leukosit dapat 1% dapat dilihat pada Tabel 3 dan Gambar 1.

Tabel 3. Data hasil pengukuran leukosit setelah induksikaragen 1%

No	Leukosit pada jam ke enam ($10^3/\mu\text{L}$)					
	D1	D2	D3	K+	K-	KN
1	9,8	17,6	12,7	8,9	12,8	7,5
2	9,2	11,9	15,7	8,1	10,7	11,9
3	8,2	13,7	12,4	8,1	13,4	10,9
Rata-rata	9,06	14,40	13,60	8,36	12,30	10,10
SD	0,80	2,91	1,82	0,46	1,41	2,30



Gambar 1. Diagram batang rata-rata jumlah leukosit jam ke enam setelah induksi karagen 1%

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian penentuan persentase radang menunjukkan pada kelompok dosis 150 mg/kg BB persentase radangnya mendekati kelompok kontrol positif. Seharusnya dengan meningkatnya dosis atau konsentrasi, maka aktivitas antiinflamasi akan menunjukkan adanya peningkatan. Tetapi ternyata pada kelompok dosis 300 mg/kg BB dan dosis 600 mg/kg BB justru terjadi penurunan aktivitas antiinflamasi. Hal tersebut sejalan dengan temuan pada beberapa jenis obat dalam dosis tinggi yang menyebabkan pelepasan histamin secara langsung dari sel mast sehingga mengakibatkan pembuluh darah menjadi lebih permeabel terhadap cairan plasma dan menimbulkan proses peradangan (Fitriyani, *et al.*, 2011). Maka dimungkinkan pada ekstrak buah kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) ini mengandung senyawa yang mampu mengakibatkan hal tersebut seperti Flafonoid dan alkaloid.

Dari hasil penelitian penentuan inhibisi radang yang dilakukan, ekstrak buah kundua dosis 150 mg/kg BB tampak berpotensi sebagai antiinflamasi, hal ini ditunjukkan dengan tingkat

inhibisi radang ekstrak buah kundua dosis 150 mg/kg BB mendekati persentase inhibisi radang pada kelompok kontrol positif.

Setelah dilakukan analisis dengan ANOVA satu arah, dapat terlihat bahwa ada perbedaan yang bermakna setelah pemberian ekstrak buah kundua terhadap penurunan jumlah sel leukosit pada jam ke enam tikus inflamasi dengan signifikan 0,007 ($P < 0,05$). Jumlah leukosit yang turun diduga karena senyawa-senyawa aktif dalam buah kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) seperti flavonoid dan alkaloid. Flavonoid diketahui dapat menurunkan jumlah leukosit immobil dan mengurangi aktivasi komplemen sehingga menurunkan adhesi leukosit ke endotel dan mengakibatkan penurunan respon inflamasi tubuh (Nijveldt, *et al.*, 2001) sedangkan Alkaloid diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi dan diduga berkerja dengan menghambat PGH_2 (Anwar, *et al.*, 2013).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol buah kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) memiliki aktivitas antiinflamasi yang ditinjau dari adanya penurunan volume udem pada kaki tikus putih jantan inflamasi. Ekstrak etanol Dosis 150 mg/kg BB buah kundua (*Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.) dapat menurunkan jumlah leukosit tikus putih jantan setelah diinduksi karagen.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada UPTD Balai Laboratorium Kesehatan dan Klinik Hewan Dinas Peternakan Padang Sumatera Barat yang telah membantu dalam penyediaan fasilitas *Hematologi Analyzer*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anwar K., Santoso, HB., & Cahaya N. Penghambatan radang infusa daun dadap ayam (*Erythrina variegata* L.) pada mencit putih jantan yang diinduksi karagenin. Prosiding Semirata FMIPA Universitas Lampung. 2013. 45-52.
2. Badhani S., Kainth A., Kabra A., & Parashar B. Evaluation of antioxidant activity of benincasa hispida fruit extracts. *American Journal of Pharmtech Research*. 2013; 3 (2), 335-345.
3. Fitriyani A., Winarti L., Muslichah S., & Nuri. Uji antiinflamasi ekstrak metanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) pada tikus putih. *Majalah Obat Tradisional*. . 2011; 16 (1), 34-42.
4. Gill NS., Dhiman K., Bajwa J., Sharma P., & Sood S. Evaluation of free radical scavenging, anti-inflammatory and analgesic potential of *Benincasa hispida* seed extract. *International Journal of Pharmacology*. 2010; 6 (5), 652-657.
5. Lim TK. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants*. (Volume 2, Fruits). Springer Dordrecht Heidelberg London New York: Springer. 2012.
6. Nijveldt RJ., Nood EV., Hoorn, DE., Boelens, PG., Norren, KV., & Leeuwen, PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *American Journal of Clinical and Nutrition*. 2001; 74, 418-425.
7. Priyanto. *Farmakologi dasar* (Edisi II). Depok: Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi. 2008.

-
8. Qadrie, ZL., Hawisa NT., Khan MW., Samuel M., & Anandan R. Antinociceptive and anti-pyretic activity of Benincasa hispida (Thunb.) Cogn. in wistar albino rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009; 22 (3),287-290.
 9. Rachchh M., Yadav P., Gokani R., & Jain S. Anti-inflammatory activity of benincasa hispida fruit. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2011; 3, 98-106.

Toksistas Akut Ekstrak Etanol Daun Sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) Pada Mencit Putih Jantan

Aried Eriadi¹, Sri Oktavia¹, Rahmat Taufik¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang, Jln. Taman Siswa No. 9 Padang 25138, Indonesia

Corresponding author: Aried Eriadi*, aried.eriadi@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang : Penggunaan dan pemanfaatan daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) sudah sangat meluas. Penelitian lainnya juga telah meneliti tentang ekstrak daun sembung terhadap antidiare, penurunan kadar glukosa darah, dan asam urat. **Tujuan :** Penelitian ini untuk mengetahui nilai LD50 dan efek toksistas tertunda dari ekstrak etanol daun sembung. **Metoda :** Mencit dikelompokkan menjadi 4 kelompok yakni kelompok kontrol, kelompok ekstrak etanol daun sembung dosis 4 g/kg BB, 8 g/kg BB, dan 16 g/kg BB diberikan sekali secara oral. LD50 di amati kematian hewan percobaan selama 24 jam sejak pemberian, dan pengamatan toksistas tertunda selama 14 hari. **Hasil Penelitian :** Pada penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sembung termasuk kategori praktis tidak toksik (LD50 > 15 g/kg BB). Efek toksik tertunda juga menunjukkan tidak mempengaruhi terlihat dari adanya perbedaan signifikan pada berat relatif organ jantung, hati, ginjal, lambung dan paru-paru (P<0,05). **Kesimpulan :** Ekstrak daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) praktis tidak toksik.

Kata Kunci : LD50, Toksistas, *Blumea balsamifera*

PENDAHULUAN

Dewasa ini, penelitian dan pengembangan tumbuhan obat baik di dalam maupun di luar negeri berkembang pesat. Penelitian yang berkembang terutama dalam bidang farmakologi maupun fitokimia berdasarkan indikasi tumbuhan obat yang telah digunakan sebagian masyarakat dengan khasiat yang teruji secara empiris. Hasil penelitian tersebut, tentunya lebih memantapkan para pengguna tumbuhan obat akan khasiat maupun kegunaannya².

Obat tradisional merupakan salah satu warisan budaya bangsa Indonesia yang telah digunakan selama berabad-abad untuk pemeliharaan dan peningkatan kesehatan serta pencegahan dan pengobatan penyakit. Berdasarkan bukti secara turun temurun dan pengalaman (empiris), obat tradisional hingga kini masih digunakan oleh masyarakat Indonesia dan Negara lain³.

Meskipun obat tradisional sudah dimanfaatkan sejak lama namun tidak sepenuhnya aman, karena obat tradisional merupakan senyawa asing bagi tubuh, sehingga sangatlah penting mengetahui potensi ketoksikannya. Efek toksik pada makhluk hidup dapat terlihat dan dapat juga tidak bila dosis yang diserap relatif kecil kerusakannya dapat terbatas pada sel saja⁵.

Daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) mengandung minyak atsiri, borneol, sineol, **limonen**, **miristin**, alkohol sesquiterpen, dan glikosida. Daun sembung berkhasiat mengobati nyeri sendi, nyeri haid, influenza, diare, sariawan, kencing manis². Untuk menilai keamanan tersebut perlu dilakukan uji toksistas yang meliputi uji toksistas akut, toksistas subakut, toksistas kronis dan uji toksistas spesifik⁷.

Penelitian sebelumnya mengenai ekstrak daun sembung mempunyai khasiat sebagai anti diare⁶, penurunan kadar glukosa darah⁸, sedangkan pada penelitian lainnya ekstrak daun sembung juga menurunkan asam urat¹.

Mengingat betapa luasnya pemakaian daun sembung ini sebagai obat, maka penggunaan tanaman ini harus melalui serangkaian uji, seperti uji khasiat, toksisitas dan uji klinik. Dengan dasar tersebut dan mempertimbangkan potensinya yang cukup tinggi, maka penulis tertarik untuk melakukan uji toksisitas akut ekstrak etanol daun sembung yang meliputi penentuan LD₅₀ dan efek toksik tertunda selama 14 hari untuk menetapkan potensi ketoksikannya terhadap mencit putih jantan.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan adalah daun segar daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.), *natrium carboxy methyl cellulose* (Na-CMC) (PT Bratachem), etanol 70% (PT Bratachem), air suling (Bratachem[®]), dan asam pikrat (Merck[®]).

Metode

Pengujian Nilai LD₅₀ dan Pengamatan Gejala Toksik Yang Menyertai

Nilai LD₅₀ ditentukan dengan menghitung jumlah kematian hewan uji selama 24 jam yang disebabkan oleh pemberian tunggal sediaan uji Masing-masing kelompok perlakuan diberikan secara oral dengan suspensi ekstrak etanol daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) dengan dosis 4g/kgBB, 8g/kgBB, dan 16g/kgBB, sedangkan kelompok kontrol negatif hanya diberikan larutan Na CMC 0,5%. Untuk hewan yang mati maka akan dilakukan pembedahan dan dilakukan penentuan berat relatif dari organ paru-paru, hati, jantung, ginjal dan lambung.

Evaluasi Efek Toksik Tertunda Selama 14 Hari

Mencit yang masih hidup mulai dari 24 jam sampai 14 hari setelah pemberian sediaan uji juga dilakukan penimbangan berat badan tiap 48 jam, pengukuran konsumsi air minum, dan pada hari ke 14 hewan percobaan dikorbankan untuk penentuan berat relatif organ jantung, hati dan ginjal.

Penentuan Berat Relatif Organ

Hewan yang dikorbankan pada hari ke-14 setelah perlakuan dibedah pada bagian abdomen secara vertikal. Organ jantung, hati, ginjal, lambung dan paru-paru diambil, kemudian ditimbang dan ditentukan berat relatif organnya terhadap berat badan.

HASIL

Hasil pengujian uji toksisitas akut ekstrak etanol etanol daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) harga LD₅₀ tidak dilanjutkan karena sampai dosis 16 g/kgBB tidak ada hewan yang mati dalam waktu 24 jam, pada Tabel 2.

Tabel 1. Perhitungan LD₅₀ dari uji toksisitas akut

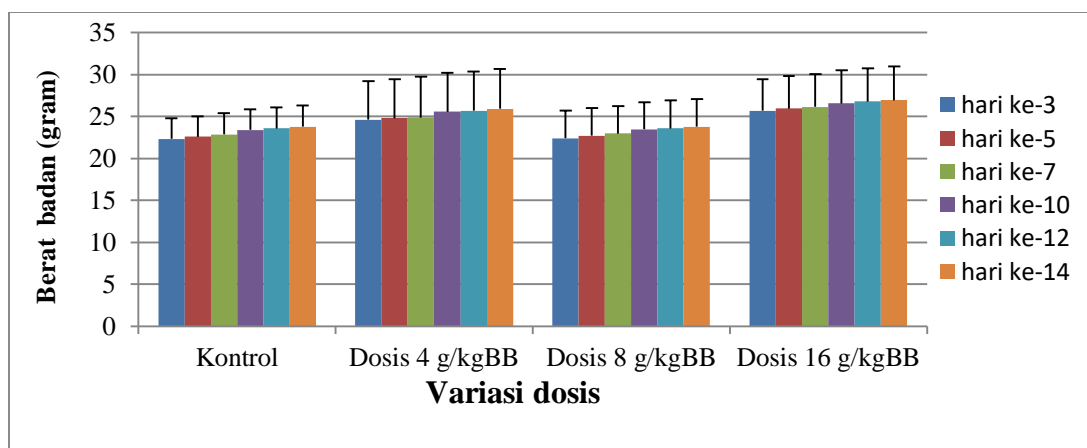
Dosis	Jumlah Hewan Tiap Kelompok	Hewan yang Mati	yang Hewan yang Hidup	Pi
Kontrol	5	0	5	0
4 g/kgBB	5	0	5	0
8 g/kgBB	5	0	5	0
16 g/kgBB	5	0	5	0

Keterangan: Pi : Jumlah hewan uji yang mati setelah menerima dosis 1, dibagi dengan jumlah seluruh hewan uji yang menerima dosis

Hasil penelitian didapatkan rata-rata berat badan mencit pada hari ke 3,5,7,10,12, dan 14 sebagai berikut :

Tabel 2. Pengaruh dosis terhadap berat badan mencit putih jantan

Dosis	Berat badan mencit rata-rata (gram) pada hari ke-					
	3	5	7	10	12	14
Kontrol	22,34 ± 2,4480	22,60 ± 2,4505	22,88 ± 2,5567	23,38 ± 2,5133	23,58 ± 2,5043	23,78 ± 2,5635
Dosis 4 g/kgBB	24,62 ± 4,6137	24,82 ± 4,6132	24,88 ± 4,8843	25,58 ± 4,5926	25,70 ± 4,6898	25,92 ± 4,7103
Dosis 8 g/kgB	22,42 ± 3,3191	22,70 ± 3,3015	22,98 ± 3,2752	23,46 ± 3,2592	23,60 ± 3,3443	23,76 ± 3,3515
Dosis 16 g/kgBB	25,68 ± 3,7712	25,94 ± 3,8487	26,14 ± 3,9042	24,75 ± 3,9168	26,78 ± 3,9845	26,96 ± 3,9947

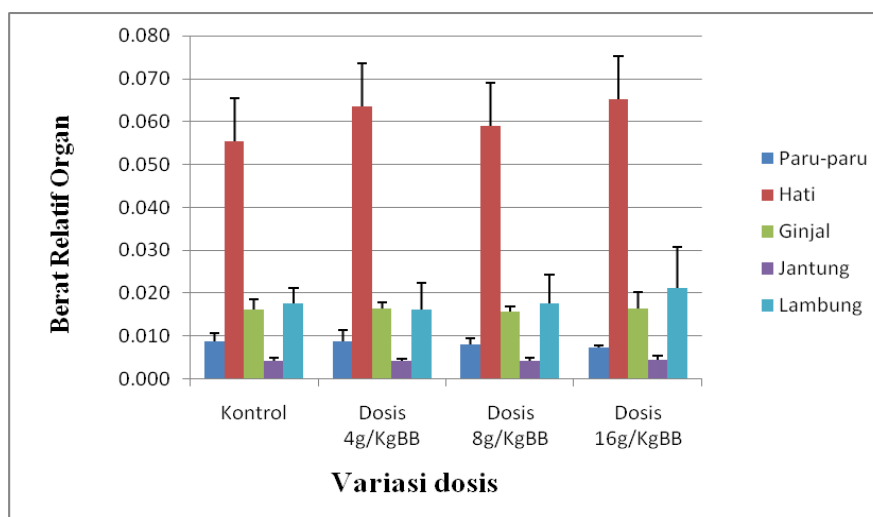


Gambar 1. Diagram batang berdasarkan pengaruh dosis ekstrak daun sembung (*Blumea balsamifera*(L) DC.) terhadap berat badan mencit putih jantan.

c. Berat relatif organ mencit (**indeks organ**) :

Tabel 3. Pengaruh dosis terhadap berat relatif organ pada mencit putih jantan.

Dosis	Berat relatif organ rata-rata mencit putih jantan(gram)							
	Paru-paru	Hati	Ginjal	Jantung	Lambung			
Kontrol	0,009 0,0019	± 0,055 0,0128	± 0,016 0,0024	± 0,004 0,0005	± 0,018 0,0036			
Dosis g/kgBB	4 0,009 0,0025	± 0,064 0,0195	± 0,016 0,0015	± 0,004 0,0004	± 0,016 0,0061			
Dosis g/kgB	8 0,008± 0,0013	0,059±0, 0196	0,016 ± 0,0010	0,004 ± 0,0005	0,018 ± 0,0066			
Dosis g/kgBB	16 0,007± 0,0005	0,065 ± 0,0092	0,016 ± 0,0037	0,005 ± 0,0008	0,021 ± 0,0021			



Gambar 2. Pengaruh dosis ekstrak daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) terhadap berat relatif organ pada mencit putih jantan.

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan tentang toksisitas akut ekstrak etanol daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) terhadap mencit putih dimana sampai dosis 16 g/KgBB tidak ada hewan yang mati, untuk itu penentuan LD₅₀ tidak dilanjutkan karena hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) termasuk kategori praktis tidak toksik karena mempunyai LD₅₀ > 15 g/kgBB. Gejala-gejala toksik yang menyertai selama 3 jam berikutnya pada pengamatan menunjukkan gejala yang tidak berarti.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada hari ke-14 terlihat pertambahan berat badan baik hewan kelompok kontrol maupun hewan perlakuan pada seluruh variasi dosis. Berat badan

ditentukan oleh keseimbangan antara masukan kalori dan pelepasan energi. Dengan cara tertentu berat badan dipertahankan pada titik tertentu. Nafsu makan diatur oleh hipotalamus melalui interaksi antara pusat makanan dan pusat kenyang.⁴

Parameter lain yang diamati adalah rasio berat relatif organ. Rasio berat organ biasanya merupakan petunjuk sangat peka dari efek toksik. Organ-organ ini dapat dirusak berbagai jenis zat kimia yang bekerja secara langsung pada organ sasaran ataupun secara tidak langsung yakni melalui susunan saraf pusat atau pembuluh darah. Jantung mudah mengalami kelainan yang diakibatkan senyawa-senyawa kimia, karena mitokondria yang terdapat di otot jantung dengan jumlah yang relatif besar lebih sering menjadi sasaran kardiotoxicitas.

Karena penelitian dilakukan menggunakan rute oral maka senyawa uji akan mengalami siklus enterohepatik, setelah terjadi absorpsi pada saluran cerna, maka senyawa akan dibawa oleh vena porta menuju hati. Sekitar 80 % darah yang ada dalam hati berasal dari vena porta, sehingga hati sering menjadi organ sasaran senyawa toksik didalam tubuh.⁷ Hati merupakan organ yang memiliki kemampuan untuk pemulihan kerusakan sel yang sangat besar. Hati memiliki enzim sitokrom p-450 yang dapat memetabolisme zat asing di dalam tubuh, dengan membuat sebagian toksikan menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air.⁹

Berat relatif organ biasanya merupakan petunjuk yang sangat peka dari efek pada hati. Dari hasil pengujian Kruskal-Wallis didapatkan nilai signifikan ($P > 0,05$) maka dapat disimpulkan tidak ada pengaruh variasi dosis terhadap berat relatif organ hati, organ ginjal, organ lambung, dan organ paru-paru dari mencit putih jantan.

KESIMPULAN

Ekstrak daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) termasuk kategori praktis tidak toksik karena mempunyai $LD_{50} > 15$ g/kgBB. Toksisitas tertunda ekstrak daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) yang diamati selama 14 hari dengan dosis 4 g/kgBB, 8 g/kgBB dan 16 g/kgBB pada berat relatif organ paru-paru, hati, ginjal, jantung, ginjal dan organ lambung tidak menimbulkan efek toksik secara bermakna ($P > 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Agustina, K. (2009). *Pengaruh ekstrak daun sembung (Blumea balsamifera DC.) terhadap penurunan kadar asam urat serum darah tikus putih jantan galur wistar hiperurisemia*. (Skripsi). Surabaya: Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya.
2. Dalimartha, S. (1999). *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. (Jilid I) Jakarta: Trubus Agriwidya.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2008). *Farmakope Herbal Indonesia* (Edisi 1). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
4. Guyton, A.C. (1995). *Fisiologi kedokteran*. (Edisi 17). Penerjemah: Arrianti, L.M. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
5. Koeman, J.H. (1987). *Pengantar umum toksikologi*. Penerjemah: R. H. Yudono. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
6. Larasati, E.K. Ahmad, I. & Ibrahim, A. (2015). Efek antidiare ekstrak daun sembung (*Blumea balsamifera* L.) terhadap mencit putih. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 1,(2),56-60.
7. Lu, F.C. (1995). *Toksikologi dasar: asas, organ sasaran, dan penilaian resiko*, (Edisi 2). Penerjemah: E. Nugraha. Jakarta: UI Press.

-
8. Putra, S. P. (2009). *Pengaruh ekstrak etanol daun sembung (Blumea balsamifera Linn) terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit galur Swiss Webster jantan*. (Skripsi). Bandung: Universitas Kristen Maranatha.
 9. Sherlock, S. (1990). *Penyakit hati dan sistem saluran empedu*. Penerjemah: P. Andrianto. Jakarta: Widya Madika.

Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Buah Wualae (*Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith) Dengan Metode Stabilisasi Membran Sel Darah Merah Secara *In Vitro*

Wahyuni¹, Fadhliyah Malik¹, Mentarry Bafadal¹, Sahidin¹

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo

*Email korespondensi : wahyuni@uho.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang : Wualae (*Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith) adalah salah satu tumbuhan dari **keluarga** *Zingiberaceae* yang banyak tersebar di Sulawesi Tenggara. Wualae sering digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan demam, batuk dan penyembuhan luka. Buah Wualae memiliki kandungan fitokimia antara lain flavanoid, tanin dan terpenoid yang memiliki aktivitas antiinflamasi.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol buah *wualae* dengan metode stabilisasi membran sel darah merah secara *in vitro*.

Metode : Desain yang digunakan adalah penelitian eksperimental *post test only control group design* menggunakan metode Stabilisasi Membran Sel Darah Merah

Hasil Penelitian : Dari hasil penelitian didapatkan hasil persentase stabilitas **membran** dan hemolisis ekstrak etanol buah *wualae* terhadap membran sel darah merah **masing-masing** pada konsentrasi 250 ppm (57,75%) (42,25%), 500 ppm (66,71%) (33,29%), 750 ppm (74,10%) (25,90%), 1000 ppm (75,72%) (24,28%), 1250 ppm (79,87%) (20,13%), 1500 ppm (84,89%) (15,11%). Hasil prosentase stabilitas dan hemolisis natrium diklofenak pada konsentrasi 250 ppm (62,61%) (37,39%), 500 ppm (66,71%) (33,29%), 750 ppm (71,02%) (28,98%), 1000 ppm (72,10%) (27,90%), 1250 ppm (73,94%) (26,06%), 1500 ppm (76,63%) (23,37%). Ekstrak buah *wualae* memiliki aktivitas antiinflamasi, dengan nilai persen stabilitas ekstrak dalam mempertahankan membran sel darah merah yaitu 57% - 84,89% lebih besar dari kontrol positif (Na Diklofenak) yaitu 62,61% - 72,63%.

Kesimpulan : Ekstrak etanol buah Wualae memiliki aktivitas antiinflamasi yang memiliki prosentase stabilitas dan hemolisis yang setara dengan kontrol positif (Na Diklofenak)

Kata Kunci : Antiinflamasi, *Wualae*, Membran Sel darah merah

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan suatu respon protektif tubuh yang berperan dalam melawan agen penyebab kerusakan sel pada daerah lokal yang mengalami cedera, seperti karena terinfeksi atau luka bakar¹. Pengobatan antiinflamasi mempunyai dua tujuan utama, yaitu meringankan rasa nyeri yang seringkali merupakan gejala awal yang terlihat serta merupakan keluhan utama yang terus menerus dialami pasien, tujuan yang kedua adalah memperlambat atau membatasi kerusakan jaringan. Pengurangan peradangan biasanya digunakan obat AntiInflamasi Non Steroid (AINS)². Namun penggunaan obat AINS sering menimbulkan efek samping yang mengurangi kenyamanan pasien, sehingga pasien lebih senang menggunakan pengobatan tradisional.

Menurut Silalahi³, *Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith merupakan salah satu tumbuhan dari keluarga zingiberaceae yang diperkirakan 57 - 100 spesies terdistribusi mulai dari India, Burma, Thailand, China, Malaysia, Polynesia, Australia dan Indonesia. *Etilingera* juga merupakan tanaman yang memiliki manfaat mulai dari rimpang, batang, buah, dan bunga. Di Sulawesi Tenggara tanaman ini dikenal dengan nama *Wualae* dan telah dimanfaatkan secara empiris untuk pengobatan demam dan penyembuhan luka. Penelitian Fahrudin⁴ melaporkan berbagai senyawa fitokimia yang dikandung buah *E.elatior* terdiri atas steroid, alkaloid, polifenol, flavonoid, tanin, dan minyak atsiri. Kandungan flavonoid pada ekstrak buah diketahui memiliki manfaat sebagai antioksidan, agen vasodilatasi, antibakteri, dan antiinflamasi.

Metode yang digunakan untuk menunjukkan adanya aktivitas atau potensi antiinflamasi yaitu stabilisasi membran sel darah merah. Stabilisasi dari membran sel darah merah sering digunakan sebagai metode untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi secara *in vitro*, hal ini dikarenakan membran sel darah merah mirip dengan membran lisosom yang dapat mempengaruhi proses inflamasi sehingga stabilitas lisosom penting dalam membatasi respon inflamasi, yaitu dengan cara mencegah pelepasan enzim dari dalam lisosom selama proses inflamasi berlangsung. Dengan demikian, stabilisasi membran sel darah merah yang diinduksi dengan larutan hipotonik dapat digunakan sebagai ukuran untuk mengindikasikan stabilisasi dari membran lisosom⁵. Berdasarkan uraian tersebut kami melakukan penelitian tentang aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol buah *wualae* (*Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith) dengan metode stabilisasi membran sel darah merah secara *in vitro*.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah NaCl, dinatrium hidrogen fosfat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), natrium dihidrogen fosfat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), Na diklofenak, etanol 96%, H_2SO_4 (1M), akuades, NaCl 0,9% (pengganti larutan isosalin), reagen *sianmet* hemoglobin, dan pereaksi eosin.

Metode

Penyiapan Sampel dan Ekstraksi

Sampel buah *wualae* yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari daerah Kabupaten Konawe Sulawesi Tenggara. Determinasi tanaman dilakukan di Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Bogor. Buah *wualae* matang yang berwarna merah dikumpulkan, dicuci bersih, dikeringkan kemudian diserbukkan. Serbuk simplisia selanjutnya dibuat ekstrak dengan metodemaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1:10 selama 3x24 jam. Filtrat yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental⁶.

Penyiapan suspensi sel darah merah

Darah yang telah diperoleh dari *volunteer* (pendonor) yang sehat dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi sebanyak 10 mL. Selanjutnya disentrifugasi dengan kecepatan 3.000 rpm selama 10 menit pada suhu ruang. Supernatan yang terbentuk dipisahkan dengan hati-hati dari sel darah merah menggunakan pipet steril. Endapan sel-sel darah dicuci dengan larutan isosalin dan disentrifugasi kembali. Proses pencucian dan sentrifugasi dilakukan beberapa pengulangan sampai supernatan jernih kemudian dibuat suspensi sel darah merah 10% dengan mencampurkan 2 mL darah merah dengan 18 mL larutan isosalin⁸.

Pengujian Aktivitas Ekstrak Terhadap Stabilisasi Membran Eritrosit

a. Pembuatan Larutan Uji

Larutan uji (4,5 mL) terdiri dari 1 mL dapar fosfat pH 7,4 (0,15 M), 0,5 mL suspensi sel darah merah, 1 mL larutan sampel dan 2 mL hiposalin⁵.

b. Pembuatan Larutan Kontrol Positif

Larutan kontrol positif terdiri dari 1 mL dapar fosfat pH 7,4 (0,15 M), 0,5 mL suspensi sel darah merah, 1 mL larutan Na diklofenak dan 2 mL hiposalin⁵.

c. Pembuatan Larutan Kontrol Negatif

Larutan kontrol negatif terdiri dari 1 mL dapar fosfat pH 7,4 (0,15 M), 0,5 mL suspensi sel darah merah, 1 mL larutan isosalin dan 2 mL hiposalin⁵.

d. Pengukuran Stabilitas Membran Sel Darah Merah

Setiap larutan di atas kemudian diinkubasi pada suhu 56⁰C selama 30 menit dan disentrifugasi pada 5000 rpm selama 10 menit. Cairan supernatan yang didapat diambil dan kandungan hemoglobinnnya diukur dengan menggunakan photometer 5010 pada panjang gelombang 546 nm. Persen stabilitas membran sel darah merah dapat dihitung dengan rumus, sebagai berikut⁸:

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

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

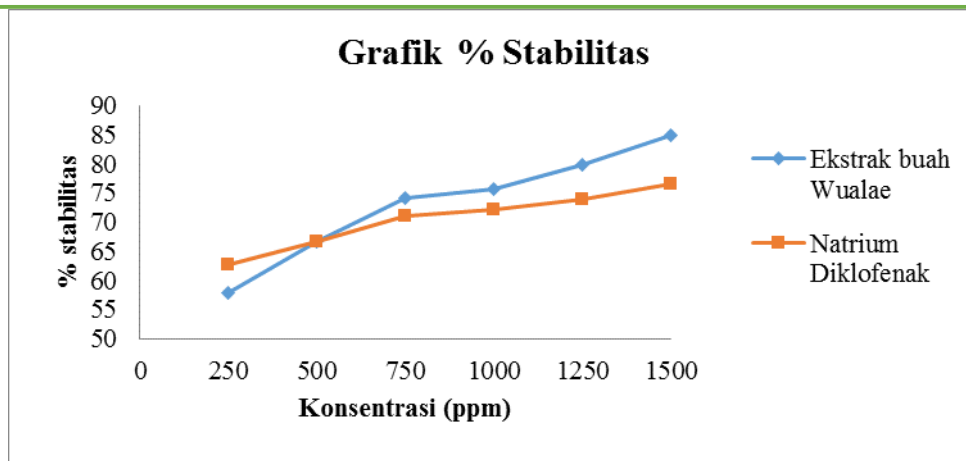
Analisa Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS *Analisis of Varians* (ANOVA) satu arah dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL

Tabel 1. Nilai % Stabilitas dan Hemolisis Ekstrak Etanol Buah *Wualae* dan Natrium Diklofenak terhadap Stabilisasi Membran Sel Darah Merah

Konsentrasi (ppm)	Ekstrak Buah <i>Wualae</i>		Natrium diklofenak	
	% stabilitas	% hemolisis	% stabilitas	% hemolisis
250	57.75	42.25	62.61	37.39
500	66.71	33.29	66.71	33.29
750	74.10	25.90	71.02	28.98
1000	75.72	24.28	72.10	27.90
1250	79.87	20.13	73.94	26.06
1500	84.89	15.11	76.63	23.37



Gambar 1. Grafik % Stabilitas Ekstrak Etanol Buah *Wualae* dan Natrium Diklofenak terhadap Stabilisasi Membran Sel Darah Merah

PEMBAHASAN

Stabilisasi dari membran sel darah merah (eritrosit) manusia telah banyak digunakan sebagai model studi interaksi obat dengan membran, seperti obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dapat mencegah lepasnya hemoglobin (Hb) dari sel darah merah (eritrosit) ketika terjadi kondisi hipotonik⁹. Dalam penelitian ini metode yang digunakan untuk menguji aktivitas antiinflamasi dari ekstrak buah *wualae* adalah dengan menggunakan metode stabilisasi membran sel darah merah, karena sel darah merah dianalogkan dengan membran lisosom yang dapat mempertahankan isi dari sitoplasma sehingga dapat menghambat lisis dan pelepasan isi dari sitoplasma. Lisosom mengandung mediator inflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan respon inflamasi¹⁰. Oleh karena itu diharapkan senyawa dengan aktivitas penstabil membran dapat memberikan perlindungan secara signifikan pada membran lisosom dalam membatasi pelepasan zat-zat penyebab luka.

Buah *wualae* diketahui mengandung metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonoid, tanin, dan terpenoid⁴. Metabolit sekunder yang diduga memiliki peranan penting dalam menstabilkan sel darah merah dan beraktivitas sebagai antiinflamasi adalah flavonoid, tanin, dan terpenoid. Berdasarkan penelitian Oyedapo¹¹, menyatakan bahwa flavonoid dapat menstabilkan membran lisosom baik secara *in vivo* maupun *in vitro*, sedangkan tanin diketahui memiliki kemampuan untuk mengikat kation, sehingga menstabilkan membran eritrosit dan makromolekul lainnya. Flavonoid juga dapat menstabilkan membran dan sebagai penghambat proses enzimatik selama inflamasi berlangsung, flavonoid memiliki kemampuan menghambat kerja enzim siklooksigenase dan lipooksigenase dalam mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin dan leukotrien yang merupakan mediator inflamasi⁵.

Aktivitas antiinflamasi dari ekstrak etanol buah *wualae* dan kontrol positif (natrium diklofenak) dapat dilihat pada *Tabel 1*. Ekstrak etanol buah *wualae* memiliki aktivitas antiinflamasi, ini dibuktikan dengan nilai persen stabilitas ekstrak buah *wualae* dalam mempertahankan membran sel darah merah yaitu 57% - 84,89% lebih besar dari kontrol positif yaitu 62,61% - 72,63% dan nilai persen hemolisis ekstrak setelah diberi larutan hipotonik dan kondisi oksidatif yaitu 15,11% - 42,25% lebih kecil dari kontrol positif yaitu 37,39% - 23,37%. Dari grafik dapat dilihat semakin meningkat kadar ekstrak maka semakin

meningkat pula potensinya sebagai antiinflamasi (Gambar. 1). Pada grafik konsentrasi ekstrak 250 ppm memiliki stabilitas mempertahankan membran sel darah merah sebesar 57,75%, nilai ini lebih kecil jika dibandingkan dengan nilai stabilitas natrium diklofenak pada konsentrasi 250 ppm yaitu sebesar 62,61%. Tetapi pada konsentrasi 500 ppm ekstrak memiliki nilai kestabilan yang sama dengan natrium diklofenak dengan konsentrasi 500 ppm yaitu sebesar 66,71%. Pada konsentrasi ekstrak 750 ppm, 1000 ppm, 1250 ppm, dan 1500 ppm memiliki nilai stabilitas yang lebih besar dibanding natrium diklofenak dalam mempertahankan membran sel darah merah yaitu 74,1%, 75,72%, 79,77%, dan 84,89%. Nilai stabilitas natrium diklofenak pada konsentrasi 750 ppm, 1000 ppm, 1250 ppm, dan 1500 ppm adalah 71,02%, 72,1%, 73,94%, dan 76,63%. Dari data tersebut dapat disimpulkan ekstrak buah *wualae* sangat berpotensi sebagai antiinflamasi dilihat dari nilai stabilitasnya yang sangat tinggi dan nilai hemolisis yang rendah dalam mempertahankan membran sel darah merah.

Berdasarkan hasil uji ANOVA satu arah Konsentrasi ekstrak 250 ppm terdapat perbedaan signifikan pada semua konsentrasi pembandingan, ini membuktikan ekstrak konsentrasi 250 ppm kurang baik dalam menstabilkan membran sel darah merah jika dibandingkan dengan kontrol positif (natrium diklofenak) dan konsentrasi ekstrak lainnya. Sedangkan pada konsentrasi ekstrak 500 ppm dapat dikatakan tidak memiliki perbedaan signifikan pada konsentrasi kontrol positif, hal ini menunjukkan ekstrak dengan konsentrasi 500 ppm memiliki aktifitas antiinflamasi yang sama dengan kontrol positif 500 ppm. Pada konsentrasi ekstrak 750 ppm tidak terdapat perbedaan signifikan dengan konsentrasi ekstrak 1000 ppm dan konsentrasi kontrol positif 1000 ppm, 1250 ppm, dan 1500 ppm, ini menunjukkan ekstrak dengan konsentrasi 750 ppm memiliki kemampuan menstabilkan membran sel darah merah sangat baik karena aktivitasnya sebagai antiinflamasi tidak berbeda secara signifikan dengan kontrol positif pada konsentrasi 1000 ppm, 1250 ppm, dan 1500 ppm. Pada konsentrasi ekstrak 1000 ppm tidak terdapat perbedaan signifikan pada konsentrasi ekstrak 750 ppm dan konsentrasi kontrol positif 1250 ppm dan 1500 ppm, ini menunjukkan ekstrak dengan konsentrasi 1000 ppm memiliki kemampuan menstabilkan membran sel darah merah sangat baik karena efeknya sebagai antiinflamasi tidak berbeda secara signifikan dengan kontrol positif pada konsentrasi 1250 ppm, dan 1500 ppm. Pada konsentrasi ekstrak 1250 ppm dan 1500 ppm terdapat perbedaan sangat signifikan pada semua konsentrasi ekstrak dan konsentrasi kontrol positif, ini dikarenakan pada konsentrasi ekstrak 1250 ppm dan 1500 ppm memiliki aktivitas antiinflamasi yang sangat baik dibanding kontrol positif.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol buah *wualae* memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi diukur dari kemampuannya mempertahankan membran sel darah merah. Konsentrasi 1500 ppm memiliki kemampuan menstabilkan sel darah merah sebesar 84,89%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo dan Rumah Sakit PMI Kendari yang telah memberikan dukungan fasilitas untuk pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tanu, I., Syarif, A., Estuningtyas, A. Setiawati, A., Muchtar, H.A., dan Arif, A., Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. 2002. p.207.
2. Katzung, B.G., Susan B.M., dan Anthony J.T. *Farmakologi Dasar dan klinik Edisi 12 Vol. 2*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 2013. p.479.
3. Silalahi, M., Jatna S., Eko B.W., dan Nisyawati. Local Knowledge of Medicinal Plants in Sub-Ethnic Batak Simalungun of North Sumatra, Indonesia. *Biodiversitas*. 2015;16(1):44-54.
4. Fahrudin, A.M., Fransiske T., Risnanda T., dan Irene E.R. Efektivitas Antibakteri Ekstraksi Buah Patikala (*Etilingera elatior* (Jack) R.M.S.m). *Makassar Dent J*. 2016;5(3):69-75.
5. Wiranto, E., Muhamad A.W., dan Puji A. Aktivitas Antiinflamasi Secara *In-Vitro* Ekstrak Teripang Butoh Keling (*Holothuria leucospilota* Brandt) dari Pulau Lemukutan. *JKK*. 2016.;5(1):52-57.
6. Wahyuni, Muh.H.M.,A. Fristiohady, Muh. Ilyas., dan Sahidin. Potensi Immunomodulator ekstrak etanol buah kecombrang (*Etilingera elatior* (Jack)R.M.Smith) terhadap aktivitas fagositosis makrofag mencitjantan Galur Balb/C. *Pharmacon* . 2011;6(3):350-355.
7. Saleem, TK Mohamed, Azeem, AK. Anti-Inflammatory Activity Of The Leaf Extract Of *Gendarussa vulgaris* Ness. *Asian Pasific Journal Of Tropical Biomedicine*. 2011;1(2):147-149.
8. Chippada, S.C., Sharan S.V., Srinivasa R.B., dan Meena V. *In Vitro* Antiinflammatory Activity of Methanolic Extract of *Centella asiatica* by Hrbc Membrane Stabilisation. *Rasayan J. Chem*. 2011;4(2):457-460.
9. Kumar, S., dan Vivek K.R. *In-Vitro* Anti-Arthritic Activity of Isolated Fractions from Methanolic Extract of *Asystasia dalzelliana* Leaves. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2011;4(3):220-226
10. Sumathi, S., dan Anuradha R. *In Vitro* Anti-inflammatory Activity of Flower Extract of *Couroupita guianensis* Aubl. *International Jurnal of Herbal Medicine*. 2016;4(5):05-08.
11. Oyedapo, O.O., Akinpelu B.A., Akinwunmi K.F., Adeyinka., dan Sipeolu F.O. Red Blood Cell Membrane Stabilizing Potentials of Extracts of *Lantana camara* and its Fractions. *Internatioal Journal of Plant Physiology and Biochemistry*. 2010;2(4): 46-51.

Uji Toksisitas Sub Akut Ekstrak Etanol Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Fungsi Hati Dan Ginjal Pada Mencit Putih Jantan

Kardela, Widya^{1*}, Ifora¹, Oktalubia, Viona¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang, Jl. Taman Siswa No. 9 Padang 25138, Indonesia

Corresponding author: Widya Kardela*, kardelawidya@stifarm-padang.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Pemanfaatan tanaman obat tradisional menjadi alternatif dalam pengobatan, baik untuk pencegahan penyakit, penyembuhan, pemulihan kesehatan serta peningkatan derajat kesehatan, maka perlu diperhatikan tingkat keamanannya. Salah satu tanaman obat yang sedang dikembangkan sebagai obat herbal adalah melinjo. Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) merupakan tanaman yang memiliki banyak manfaat. Organ hati dan ginjal memiliki peranan penting dalam proses eliminasi senyawa di dalam tubuh, sehingga dapat menilai tingkat toksisitas.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas sub akut ekstrak etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap fungsi hati dan ginjal pada mencit putih jantan.

Metode: Parameter yang diamati adalah kadar kadar *Serum Glutamic Piruvic Transaminase* (SGPT), kadar kreatinin serum dan berat relatif organ hati dan ginjal mencit putih jantan.

Hasil dan Pembahasan: Hasil perhitungan aktivitas SGPT rata-rata (U/L) pada mencit putih jantan untuk kontrol, dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 1000 mg/kgBB pada hari ke-7 adalah 47,83 U/L \pm 5,89, pada hari ke-14 adalah 46,74 U/L \pm 4,88, dan pada hari ke-21 adalah 42,57 U/L \pm 5,67. Hasil perhitungan statistik anova dua arah untuk pengujian 3 variasi dosis yang berbeda terhadap nilai SGPT didapatkan nilai $p = 0,264$ ($p > 0,05$). Dilihat dari lamanya waktu pemberian terhadap nilai SGPT dengan nilai $p = 0,108$ ($p > 0,05$). Hasil perhitungan aktivitas kadar kreatinin serum pada mencit putih jantan untuk kontrol, dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 1000 mg/kgBB pada hari ke-7 adalah 0,83 mg/dL \pm 1,12, pada hari ke-14 adalah 0,97 mg/dL \pm 0,19, dan pada hari ke-21 adalah 0,87 mg/dL \pm 0,56. Hasil perhitungan statistik anova dua arah untuk pengujian 3 variasi dosis yang berbeda terhadap kadar kreatinin serum didapatkan nilai $p = 0,452$ ($p > 0,05$). Dilihat dari lamanya waktu pemberian terhadap kadar kreatinin serum dengan nilai $p = 0,359$ ($p > 0,05$). Hasil perhitungan berat relatif organ hati pada mencit putih jantan untuk kontrol, dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 1000 mg/kgBB pada hari ke-7 adalah 1,426 g \pm 0,19, pada hari ke-14 adalah 1,387 g \pm 0,29, dan pada hari ke-21 adalah 1,392 g \pm 0,41. Hasil perhitungan statistik anova dua arah untuk pengujian 3 variasi dosis yang berbeda terhadap berat relatif organ hati didapatkan nilai $p = 0,543$ ($p > 0,05$). Dilihat dari lamanya waktu pemberian terhadap berat relatif organ hati dengan nilai $p = 0,955$ ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Pemberian variasi dosis dan lama pemberian ekstrak biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) secara sub akut tidak signifikan menimbulkan efek toksik terhadap fungsi hati dan ginjal pada mencit putih jantan.

Kata Kunci: *Gnetum gnemon*, toksisitas sub akut, *Serum Glutamic Piruvic Transaminase*, kreatinin serum.

PENDAHULUAN

Tanaman obat telah lama digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai salah satu alternatif pengobatan, baik untuk pencegahan penyakit, penyembuhan, pemulihan kesehatan serta peningkatan derajat kesehatan. Adanya kecenderungan pola hidup kembali ke alam (*back to nature*) menyebabkan masyarakat lebih memilih menggunakan obat alami yang diyakini tidak memiliki efek samping. Obat alami dapat diarahkan untuk menghasilkan obat yang dapat diterima dalam pelayanan kesehatan formal, terutama kualitas, keamanan dan efikasinya³.

Salah satu tanaman obat yang sedang dikembangkan sebagai obat herbal adalah melinjo. Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) merupakan tanaman yang memiliki banyak manfaatsalah satunya dapat dipakai untuk mengobati penyakit degeneratif seperti tumor⁷, menurunkan tekanan darah sistolik⁹, menurunkan kadar asam urat serum⁵, menurunkan kadar gula darah⁴ serta menunjukkan aktivitas sebagai antibakteri khususnya *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, dan *Enterobacter aerogenes*⁸.

Organ hati dan ginjal memiliki peranan penting dalam proses eliminasi senyawa di dalam tubuh, sehingga dapat menilai tingkat toksisitas. Hati merupakan tempat utama biotransformasi toksikan dimana efek toksik pada organel dalam sel hati dapat mengakibatkan berbagai jenis kerusakan hati. Ginjal memiliki fungsi membuang hasil metabolisme normal dan senyawa xenobiotik yang tidak dibutuhkan oleh tubuh. Urin merupakan jalur utama ekskresi sebageian besar zat toksik⁶.

Melihat pemanfaatan biji melinjo yang beragam tetapi masih berdasarkan pengalaman secara turun-temurun, maka masih perlu didukung oleh informasi ilmiah mengenai khasiat dan efek toksik yang ditimbulkan. Dengan demikian, perlu diteliti pengaruh toksisitas pemberian ekstrak biji melinjo secara sub akut terhadap fungsi hati dan ginjal pada mencit putih jantan.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan adalah biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.), *natrium carboxy methyl cellulose* (NaCMC) 0,5 % (PT Bratachem), etanol 70 % (PT Bratachem), Pellet Hi-Pro-Vite 511 (PT Pokphand), mencit putih jantan, dan larutan pereaksi SGPT dan kreatinin.

Pengambilan Sampel

Sampel yang digunakan adalah biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) yang diambil di daerah Sungai Lareh RT 1 RW 2 Kelurahan Lubuk Minturun Kecamatan Koto Tangah Kota Padang, Sumatera Barat.

Persiapan Hewan Percobaan

Mencit putih jantan sebanyak 36 ekor dikelompokkan secara acak menjadi 4 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 9 ekor mencit dan di bagi lagi menjadi sub kelompok masing-masing 3 ekor. Perlakuan hewan percobaan terdiri dari kelompok normal yang diberi NaCMC 0,5 % dan kelompok yang diberikan ekstrak biji melinjo dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB diberikan secara oral. Sediaan diberikan setiap hari selama 21 hari.

Pengujian Efek Toksik

Pengujian efek toksik ekstrak etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap fungsi hati dan ginjal dilakukan berdasarkan metode IFCC (Inter Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)¹¹.

Penentuan Berat Relatif Organ Hati dan Ginjal Mencit

Penentuan berat relatif organ hati dan ginjal terhadap berat badan mencit dilakukan dengan menggunakan persamaan:

$$BRO = \frac{BO}{BB}$$

Keterangan :

BRO = berat Relatif Organ Mencit

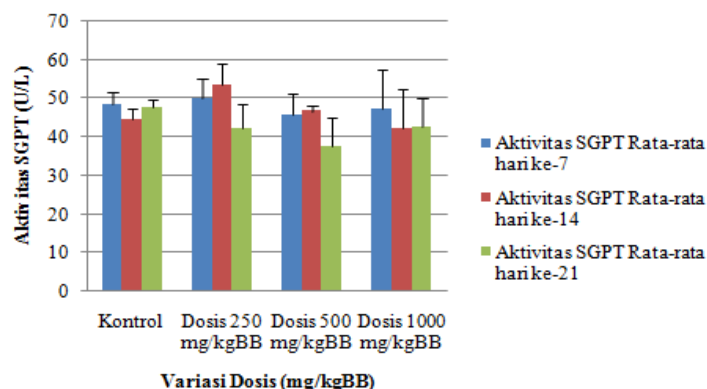
BO = berat Organ Mencit

BB = berat Badan Mencit

HASIL DAN PEMBAHASAN

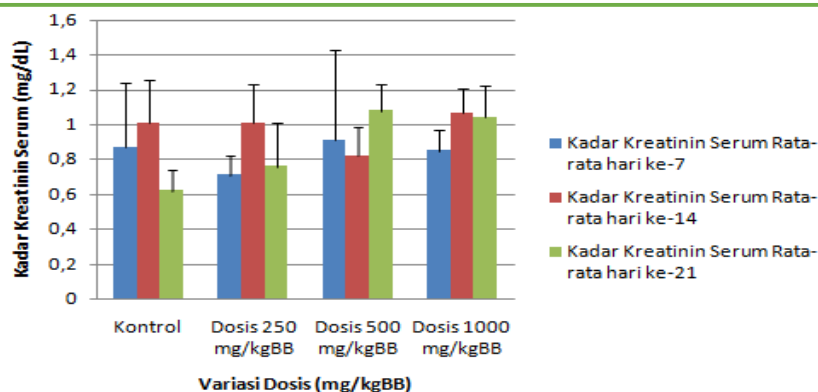
Hasil

Aktivitas SGPT pada mencit putih jantan untuk masing-masing perlakuan dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram batang aktivitas SGPT rata-rata berdasarkan dosis dan lamapemberian ekstrak etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.).

Kadar kreatinin serum pada mencit putih jantan untuk masing-masing perlakuan dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Diagram batang kadar kreatinin serum rata-rata berdasarkan dosis dan lamapemberian ekstrak etanol biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*).

Kadar kreatinin serum yang didapatkan menggunakan fotometer klinikal adalah untuk kelompok normal yang diberikan NaCMC 0,5 % didapatkan rata-rata sebesar 0,83 mg/dL, sementara untuk kelompok yang diberikan ekstrak biji melinjo dengan dosis 250 mg/kgBB didapatkan rata-rata sebesar 0,82 mg/dL, kelompok dosis 500 mg/kgBB didapatkan rata-rata sebesar 0,69 mg/dL, dan untuk kelompok 1000 mg/kgBB didapatkan rata-rata sebesar 0,98 mg/dL.

Berat relatif organ hati yang didapatkan adalah untuk kelompok normal yang diberikan NaCMC 0,5 % didapatkan rata-rata sebesar 1,47 g, sementara untuk kelompok yang diberikan ekstrak biji melinjo dengan dosis 250 mg/kgBB didapatkan rata-rata sebesar 1,26 g, kelompok dosis 500 mg/kgBB didapatkan rata-rata sebesar 1,40 g, dan untuk kelompok 1000 mg/kgBB didapatkan rata-rata sebesar 1,46 g .

Berat relatif organ ginjal yang didapatkan adalah untuk kelompok normal yang diberikan NaCMC 0,5 % didapatkan rata-rata sebesar 0,40 g, sementara untuk kelompok yang diberikan ekstrak biji melinjo dengan dosis 250 mg/kgBB didapatkan rata-rata sebesar 0,40 g, kelompok dosis 500 mg/kgBB didapatkan rata-rata sebesar 0,42 g, dan untuk kelompok 1000 mg/kgBB didapatkan rata-rata sebesar 0,37 g .

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini sampel yang digunakan adalah biji melinjo yaitu salah satu buah yang digunakan sebagai obat tradisional. Ekstraksi biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*) dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut 70 % dilakukan selama tiga hari. Maserasi dipilih karena pelaksanaannya sederhana, dapat digunakan untuk sampel dengan jumlah yang banyak dan kemungkinan terjadinya penguraian zat aktif oleh pengaruh suhu dapat dihindari, karena tidak adanya pemanasan¹. Ekstrak biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*) selanjutnya dievaluasi melalui parameter non spesifik dan parameter spesifik. Parameter non spesifik yang dilakukan dalam penelitian ini adalah susut pengeringan ekstrak, kadar abu total ekstrak, kadar abu tidak larut asam dan penentuan kadar air ekstrak.

Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih jantan. Hal ini disamping untuk keseragaman dalam penelitian ini juga karena bersifat dari anatomi dan fisiologi mencit hampir sama dengan manusia. Selain itu, mudah juga dalam penanganannya serta biaya yang lebih terjangkau¹¹. Pengamatan efek pemberian ekstrak biji melinjo dilakukan dengan

pemberian sediaan uji secara per oral pada hari ke-7, 14, dan 21. Variasi lamanya waktu pemberian dilakukan untuk mengetahui saat terjadinya perubahan fungsi hati dan ginjal pada hewan percobaan. Analisis kerusakan fungsi hati dan ginjal dilakukan pada serum darah. Parameter serum darah yang digunakan yaitu SGPT dan kreatinin.

Enzim SGPT paling banyak terdapat didalam hati dan lebih spesifik untuk mendeteksi kerusakan hati. Dalam kondisi normal, sel-sel tubuh memiliki kemampuan regenerasi. Apabila terjadi kerusakan sel yang parah maka akan terjadi kenaikan kadar SGPT. Kenaikan kadar enzim SGPT yang sangat tinggi merupakan indikator yang menunjukkan adanya kerusakan hati yang parah. Pada kasus kerusakan hati yang berlangsung lama akan menimbulkan penurunan kadar enzim tersebut. Hal ini diakibatkan karena terjadinya kerusakan pada membran sel hepatosit sehingga sebagian enzim dapat keluar melalui membran sel¹⁰.

Kreatinin merupakan produk akhir dari metabolisme kreatin dalam otot. Kreatin dapat meningkat jika terjadi gangguan renal atau glomerulus. Pada kadar normal kreatinin diekskresikan dalam urin melalui proses filtrasi dalam glomerulus, tetapi kreatinin tidak direabsorpsi oleh tubulus dan sejumlah kecilnya diekskresi oleh ginjal. Metoda pengukuran kreatinin dipilih selain merupakan cara yang lazim digunakan dilaboratorium klinik juga merupakan cara yang paling sensitif. Selain itu pada tiap individu kreatinin diekskresikan dalam jumlah yang relatif konstan dan tidak terpengaruh oleh makanan, sehingga kadar kreatinin dapat dipakai sebagai indeks yang dapat dipercaya mengenai fungsi ginjal².

Berdasarkan hasil perhitungan statistik anova dua arah terhadap pengujian 4 perlakuan yang berbeda terhadap nilai aktivitas SGPT, kadar kreatinin serum, berat relatif organ hati dan ginjal serta dilihat dari lamanya waktu pemberian dapat disimpulkan bahwa secara statistik pemberian ekstrak biji melinjo secara sub akut tidak signifikan menimbulkan efek toksik terhadap fungsi hati dan ginjal pada mencit putih jantan.

KESIMPULAN

Pemberian variasi dosis dan lama pemberian ekstrak biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) secara sub akut tidak signifikan menimbulkan efek toksik terhadap fungsi hati dan ginjal pada mencit putih jantan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang yang telah membantu dalam penyediaan fasilitas yang dibutuhkan selama penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat. (Edisi I). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2000.
2. Harper, H.A., Rodwell, V.W., & Mayes, P.A. Review of physiological chemistry (17th ed). California: Lange Medical Publication; 1979.
3. Hernani, B. Pengembangan biofarmaka sebagai obat herbal untuk kesehatan. *Jurnal Litbang Pertanian*. 2011;7(1):20-29.

4. Ira, C. D. F. W., & Ikhda, C. N. Efek farmakologi infusa biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) sebagai antihiperlikemia pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi dextrosa monohidrat 40%. *Jurnal farmasi sains dan terapan*. 2015;2(1):27-31.
5. Konno, H., Kanai, Y., & Katagiri, M. Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) seed extract decreases serum uric acid levels in nonobese. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 589169.
6. Lu, F.C. Toksikologi Dasar, asas, organ sasaran, dan penilaian resiko (Edisi II). Penerjemah: E. Nugroho. Jakarta : Universitas Indonesia; 1992.
7. Narayanan, N. K., Kunimasa, K., Yamori, Y., Mori, M., & Mori, H. Antitumor activity of melinjo (*Gnetum gnemon* L.) seed extract in human and murine tumor models *in vitro* and in a colon-26 tumor-bearing mouse model *in vivo*. *Cancer Medicine Published*. 2015; 4(11):1767-1780.
8. Parhusip, A. J. N., & Sitanggang, A. B. (2011). Antimicrobial activity of melinjo seed and peel extract (*Gnetum gnemon* L.) against selected pathogenic bacteria. *Microbiology Indonesia*. 2011; 5(3):103-112.
9. Puspitaningrum, Y. T., Efendi, E., & Siswoyo, T. A. Analisis *in vivo* aktivitas antihipertensi dari protein biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhidrolisis. *Jurnal Kesehatan*. 2013; 2(3): 16-21.
10. Price, S.A. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit (Edisi 4). Penerjemah: P. Anugrah. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1995
11. Schuman, G., Bonora, R., Cerotti, F., & Ferard, G. IFCC primary reference procedure for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40(7):718-724.
12. Thompson, E. Drug and bioscreening fundamentals of drugs evaluation technique in pharmacology. New York: Graceway Publishing Company; 1985.

Toksisitas Akut Ekstrak Terpurifikasi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) Dengan Metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT)

Syamsul, Eka Siswanto^{1*} Apriliana, Anita¹, Supomo¹, Sagita, Riska¹, Lestari, Dwi²

¹Akademi Farmasi Samarinda, Jl. AW. Sjahranie No.226 Samarinda Kaltim

²Magister Kimia FMIPA Universitas Mulawarman Samarinda

*Corresponding author: Eka Siswanto Syamsul, email: eka8382@gmail.com

ABSTRAK

Bawang Dayak dikenal juga dengan Bawang dayak atau Bawang Sabrang atau Bawang Hantu berasal dari famili Iridaceae, spesies ini mengandung metabolit sekunder berupa flavonoid dan kuinon. Bawang Dayak mudah dibudidayakan dan dapat dipanen dalam 3-4 bulan setelah ditanam. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ketoksikan dari ekstrak terpurifikasi bawang Dayak terhadap larva *Artemia salina* Leach.

Metode penelitian ini bersifat eksperimental yang meliputi pengambilan sampel, determinasi tanaman, pengolahan simplisia, pembuatan ekstrak terpurifikasi bawang Dayak, skrining fitokimia, kromatografi lapis tipis, uji toksisitas *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) menggunakan larva *Artemia salina* Leach yang ditetaskan dari telurnya dengan air laut. Untuk menentukan nilai LC₅₀ dengan konsentrasi yaitu 0 ppm, 4 ppm, 8 ppm, 16 ppm, 32 ppm dan 64 ppm. Nilai LC₅₀ didapatkan dengan menggunakan metode analisis probit Miller Tainter.

Hasil penelitian dari uji toksisitas akut didapatkan nilai LC₅₀ sebesar 10,18 µg/mL, sehingga diklasifikasikan sangat toksik. Ekstrak terpurifikasi Bawang Dayak memiliki potensi sebagai senyawa antitumor karena nilai LC₅₀ < 30 µg/mL.

Kata Kunci : *Eleutherine palmifolia*, ekstrak terpurifikasi, BSLT, toksisitas akut

PENDAHULUAN

Beberapa penelitian membuktikan bahwa bawang dayak memiliki aktivitas antibakteri dengan potensi sedang terhadap bakteri *Escherichia coli*, sebagai antioksidan dengan kategori kuat dan memiliki potensi sebagai agen antidiabetik yang bermanfaat dalam pencegahan dan perlindungan terhadap penyakit diabetes melitus (Amanda, 2014; Kuntorini, dkk., 2010; Febrinda, dkk., 2013).

Penelitian Herawati (2008) membuktikan bahwa ekstrak bawang dayak menggunakan pelarut metanol mempunyai peran sebagai antikanker dengan potensi toksik terhadap larva *Artemia salina* Leach. Penelitian toksisitas akut ekstrak terpurifikasi bawang dayak menjadi penting dilakukan dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) untuk mengetahui potensi ketoksikan dari ekstrak terpurifikasi bawang dayak.

Ekstrak terpurifikasi merupakan ekstrak etanol yang telah dipurifikasi dengan n-heksan sehingga terbebas dari lipid, pigmen (klorofil), tanin, plastisiser dan senyawa non polar lain yang tidak diperlukan sehingga mengandung kadar zat aktif yang lebih banyak. Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian tentang uji toksisitas akut ekstrak terpurifikasi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) menggunakan metode BSLT.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan perlakuan pemberian ekstrak terpurifikasi bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) terhadap larva *Artemia salina* Leach dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Skring Fitokimia meliputi pemeriksaan (Alkaloid, Flavonoid, Saponin, Steroid/ Triterpenoid, dan Tanin), pengujian dengan KLT Silika GF₂₅₄ dengan eluen *n*-butanol : asam asetat anhidrat : air (4:1:5). Sampel diencerkan dengan etanol secukupnya hingga larut.

Uji toksisitas *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) menggunakan larva *Artemia salina* Leach yang ditetaskan dari telurnya (waktu 36-48 jam) dengan air laut (PH-nya terlebih dahulu di cek yaitu 8-9). Wadah tersebut diberi penerangan dengan cahaya lampu 40 Watt untuk menghangatkan suhu dalam penetasan agar suhu penetasan 25°C-31°C tetap terjaga dan merangsang proses penetasan dengan menggunakan aerator. Telur *Artemia salina* Leach 50-150 mg terlebih dahulu dicuci yakni ditaburkan dan direndam pada wadah berisi aquades selama 1 jam, setelah itu nyalakan aerator dalam wadah berisi air laut 500 mL. Telur *Artemia salina* Leach dibiarkan selama 36-48 jam sampai menetas menjadi *nauplii* yang matang dan siap digunakan dalam percobaan. Telur akan menetas dalam waktu 18-48 jam dan akan bergerak secara alamiah menuju daerah terang sehingga larva udang terpisah dari kulit telur. Larva yang sehat bersifat fototropik dan siap dijadikan hewan uji pada umur 36-48 jam. Larva dipisahkan dari telurnya dengan pipet ke dalam vial yang berisi air laut.

Untuk menentukan nilai LC₅₀ dengan konsentrasi yaitu 0 ppm, 4 ppm, 8 ppm, 16 ppm, 32 ppm dan 64 ppm. Vial disiapkan untuk tiap kelompok sesuai peringkat konsentrasi dengan masing-masing disediakan 6 vial dan direplikasikan sebanyak 3 kali. Pada uji toksisitas ini dibuat larutan stok (induk) sebesar 10 mg sampel dilarutkan dengan air laut sampai 100 mL. Vial-vial tersebut diletakkan dibawah penerangan dengan lampu 40 Watt. Jumlah larva artemia yang mati dalam tiap vial selama 24 jam dihitung dengan cara manual. Pengamatan dilakukan selama 24 jam dan tingkat toksisitas ditentukan dalam menghitung jumlah larva yang mati. Kriteria standar untuk menilai kematian larva udang adalah bila larva udang tidak menunjukkan pergerakan selama beberapa detik observasi. Nilai LC₅₀ didapatkan dengan menggunakan metode analisis probit Miller Tainter.

SUBTOPIK BAHASAN

Hasil uji skrining fitokimia (Tabel 1) menunjukkan adanya senyawa flavonoid pada ekstrak terpurifikasi bawang dayak tersebut. Hasil uji KLT juga menunjukkan hasil positif adanya senyawa flavonoid (rutin dan quersetin) pada ekstrak terpurifikasi bawang dayak (gambar 1. dan Tabel 2)

Hasil pengamatan dan perhitungan nilai Rf dari uji KLT menunjukkan bahwa sampel B terdapat 4 bercak yang menunjukkan adanya senyawa golongan flavonoid yaitu bercak I dengan nilai Rf 0,55 yang berwarna menunjukkan adanya golongan senyawa kuersetin glikosida, bercak II dengan nilai Rf 0,61 yang berwarna coklat muda menunjukkan adanya senyawa rutin dengan pembanding senyawa rutin murni dengan nilai Rf 0,62 dengan warna coklat dan bercak III dengan nilai Rf 0,85 yang berwarna coklat muda menunjukkan adanya senyawa kuersetin dengan pembanding senyawa kuersetin murni dengan nilai Rf 0,85 yang berwarna coklat (Harborne, 1996).

Uji toksisitas akut ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas yang terdapat pada ekstrak terpurifikasi bawang dayak dalam waktu 24 jam dengan menggunakan metode BSLT untuk menentukan efek toksik setelah pemberian dosis. Hasil uji orientasi konsentrasi didapatkan persentase kematian larva pada rentang 10-90% maka didapatkan konsentrasi uji yaitu 4 ppm, 8 ppm, 16 ppm, 32 ppm dan 64 ppm. Larva yang telah berumur 36-48 jam (Instar II) dibagi menjadi 5 kelompok dan 1 kelompok masing-masing berisi 10 ekor larva tiap kelompok dengan 3 kali replikasi sehingga berjumlah 180 ekor larva. Percobaan dilakukan 3 kali replikasi dengan tujuan agar mendapatkan data yang lebih baik dan akurat. Pengamatan kematian larva dilakukan selama 24 jam setelah penambahan ekstrak terpurifikasi bawang dayak. Hasil kematian larva *Artemia salina* Leach pada setiap vial dibandingkan satu sama lain termasuk pada vial kontrol negatif (dilihat pada Tabel 3).

Penggunaan larva yang berumur instar II (36-48 jam) pada uji BSLT ini karena larva yang berumur 24 jam akan memasuki fase instar I dimana pada tahap ini larva belum bisa makan karena mulut dan saluran pencernaannya belum terbentuk secara sempurna. Instar I tersebut setelah 24 jam akan bermetamorfosis menjadi instar II, dimana instar II sudah memiliki mulut dan sistem pencernannya telah sempurna (Panjaitan, 2011).

Tabel 3 dengan menunjukkan bahwa konsentrasi 64 ppm menyebabkan rata-rata kematian larva tertinggi, sedangkan pada konsentrasi 4 ppm menyebabkan kematian larva terendah. Tabel 3 dan Gambar 2 menunjukkan bahwa ekstrak terpurifikasi bawang dayak mempunyai nilai LC_{50} sebesar 10,18 $\mu\text{g/mL}$. Menurut Meyer, dkk (1982) tingkat toksisitas dari ekstrak tanaman dapat ditentukan dengan melihat harga LC_{50} -nya. Suatu ekstrak dianggap sangat toksik bila memiliki nilai LC_{50} di bawah 30 ppm. Tingkat toksisitas tersebut memberi makna terhadap potensi aktivitasnya sebagai antitumor. Semakin kecil harga LC_{50} semakin toksik suatu senyawa dan semakin berpotensi sebagai senyawa antitumor.

Pada ekstrak terpurifikasi bawang dayak mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid. Mekanisme kematian larva disebabkan oleh adanya flavonoid yang berperan sebagai *stomach poisoning* atau racun perut. Proses ini menyebabkan larva mengalami gangguan pada saluran cernanya. Senyawa ini juga menghambat reseptor rasa yang berada di permukaan mulut larva sehingga larva tidak bisa mendeteksi makanan dan akhirnya mati karena kelaparan (Rita, dkk., 2008). Mekanisme di atas menjadi kemungkinan penyebab sifat toksik dari ekstrak terpurifikasi bawang dayak. Namun demikian untuk lebih memastikan berapa besar aktivitas antitumor dari ekstrak terpurifikasi bawang dayak perlu dilakukan uji langsung pada sel kanker.

KESIMPULAN

Hasil perhitungan nilai LC_{50} dari Ekstrak Terpurifikasi Bawang Tiwai (*Eleutherine palmifolia* L. Merr) dengan menggunakan analisis probit adalah 10,18 $\mu\text{g/mL}$ sehingga diklasifikasikan sangat toksik dan memiliki potensi sebagai senyawa antitumor karena nilai $LC_{50} < 30 \mu\text{g/mL}$.

UCAPAN TERIMA KASIH

Akademi Farmasi Samarinda dan Hibah PKPT Kemenristekdikti tahun 2018 atas Fasilitas dan biaya yang diberikan pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

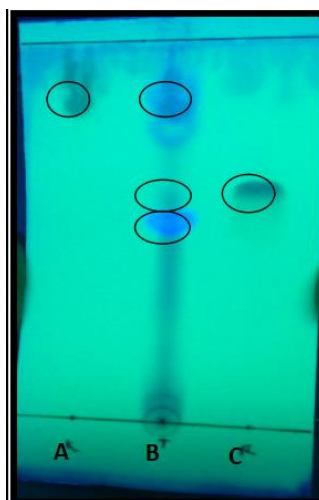
1. Amanda, F. R. 2014."Efektivitas Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* L. Merr) dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli*". *Laporan Penelitian*. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Hal: 7
2. Febrinda, A. E., Astawan, M., Wresdiyati, T., Yuliana, N. D. 2013."Kapasitas Antioksidan dan Inhibitor Alfa Glukosidase Ekstrak Umbi Bawang Dayak". *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. 24(2). Hal: 161
3. Harborne, J.B. 1996. *Metode Fitokimia*. Edisi Kedua. Diterjemahkan oleh K. Radmawinata dan I. Soediso. Bandung: ITB Press
4. Herawati. 2008."Uji Toksisitas Ekstrak Metanol Bawang Tiwai (*Eleutherine americana* Merr) dengan Metode BSLT". *Karya Tulis Ilmiah*. Bogor: D-III Kimia Analisis
5. Kuntorini, E. M., Astuti, M. D., Nugroho, L. H. 2010."Struktur Anatomi dan Aktivitas Antioksidan Bulbus Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr) Dari Daerah Kalimantan Selatan". *Penelitian Hayati*. (16): 1-7
6. Meyer, B. N., Ferrigni, N. R., Putnam, J. E., Jacobsen, L. B., Nicholas, D. E. Dan Mc Laughlin, J. L. 1982."Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituent". *Drug Information Journal*. (45): 31-34
7. Panjaitan, R. B. 2011."Uji Toksisitas Akut Ekstrak Kulit Batang Pulasari (*Alyxiae cortex*) dengan Metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT)". *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma
8. Rita, W. S., Suirta, I. W., Sabikin, A. 2008."Isolasi dan Identifikasi Senyawa yang Berpotensi Sebagai Antitumor Pada Daging Buah Pare (*Momordica charantia* L.)". *Jurnal Kimia*. 2(1): 5

LAMPIRAN TABEL DAN GAMBAR

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Terpurifikasi *Eleutherine palmifolia*

Golongan	Hasil
Alkaloid	(-)
Flavonoid	(+)
Saponin	(-)
Steroid/Triterpenoid	(-)
Tanin	(-)

Keterangan : (+) = Mengandung golongan senyawa metabolit sekunder
 (-)=Tidak mengandung golongan senyawa metabolit sekunder



Gambar 1. Profil KLT Ekstrak Terpurifikasi Bawang dayak

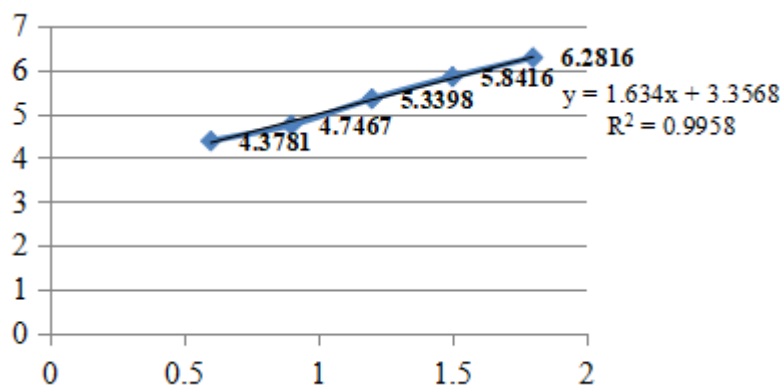
Tabel 2. Nilai Rf dengan KLT

Sampel	Rf	Warna UV254 nm
A	0,85	Coklat
B	I = 0,55	Ungu
	II = 0,61	Coklat muda
	III = 0,85	Coklat muda
C	0,62	Coklat muda

Ket : A = Senyawa kuersetin
 B = Ekstrak terpurifikasi bawang dayak
 C = Senyawa rutin murni

Tabel 3. Pengaruh berbagai konsentrasi ekstrak terpurifikasi bawang dayak terhadap larva *Artemia salina* Leach

Konsentrasi (ppm)	Persentasi Kematian (%)	Probit	Nilai LC50
0	0	0	10,18 µg/ml
4	26,7	4,3781	
8	40	4,7467	
16	63,3	5,3398	
32	80	5,8416	
64	90	6,2816	



Gambar 2. Persamaan Log Konsentrasi vs Probit

Pengaruh Estrak Etil Asetat Daun Akar Kaik-Kaik (*Uncaria Cordata* (Lour.) Merr) Terhadap Inflamasi Yang Ditandai Dengan Penurunan Kadar CRP (*C-Reactive Protein*) Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Wistar

Djohari, Meiriza, ^{1*}Pratiwi, Nur ¹, Sandi, Nofri Hendri ¹, Rahmawati, Noveri ¹

¹Bagian Farmakologi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru, Riau, INDONESIA

*Email korespondensi: meirizadj@stifar-riau.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Inflamasi terjadi pada adanya luka, infeksi dan lain-lain. Inflamasi juga terjadi pada berbagai penyakit seperti hipertensi, diabetes melitus, dan lain-lain. Efek anti inflamasi Spesies dari *Uncaria cordata* (Lour.) Merr ini masih belum banyak dilakukan pengujiannya di Indonesia, namun berdasarkan uji fitokimia ekstrak etil asetat yang telah dilakukan, kandungan senyawa yang terdeteksi adalah steroid, saponin dan terpenoid. Senyawa steroid diketahui mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi melalui mekanisme penghambatan enzim *phospolipase*. Inflamasi itu sendiri bisa diukur dengan salah satu penanda inflamasi, yang sering dipakai adalah CRP (*C-Reactive Protein*). CRP yaitu protein fase akut yang berperan sebagai penanda awal inflamasi merupakan protein yang di sintesis di hati .

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etil asetat daun akar kaik-kaik (*Uncaria cordata* (Lour.) Merr) terhadap inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar CRP

Metode: Penelitian ini menggunakan metode pengukuran kadar CRP (*C-Reactive Protein*), pada 25 ekor tikus putih yang dibagi menjadi 5 kelompok, kelompok kontrol negatif (Na CMC 1%), kelompok kontrol positif (Na diklofenak dosis 4,5 mg/KgBB), dan kelompok ekstrak etil asetat dosis 100, 200 dan 400 mg/KgBB yang diberikan secara oral dalam bentuk suspensi. Setelah 60 menit pemberian ekstrak, dilakukan penyuntikan telapak kaki kiri tikus dengan larutan karagen 1% sebanyak 0,2 ml secara sub plantar.

Hasil penelitian: Berdasarkan uji ANOVA satu arah yang dilanjutkan dengan uji Tukey terhadap variabel dosis, ditemukan bahwa ekstrak etil asetat daun akar kaik-kaik dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB mempunyai kadar CRP dengan perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif Na CMC 1% ($p < 0,05$) .

Kesimpulan: Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan adanya aktivitas antiinflamasi ekstrak etil asetat daun akar kaik-kaik (*Uncaria cordata* (Lour.) Merr) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar.

Kata Kunci: CRP, Inflamasi, Tikus putih jantan, Ekstrak etil asetat, Daun akar kaik-kaik

PENDAHULUAN

Peradangan (inflamasi) yaitu suatu reaksi yang kompleks terhadap agen atau zat yang merugikan seperti mikroba dan sel yang rusak (biasanya nekrosis), yang berupa respon vaskular, migrasi, dan aktivasi leukosit serta reaksi sistemik.¹ Namun dalam kondisi

berlebihan inflamasi dapat menyebabkan berbagai penyakit, penyakit tersebut dalam penanganannya dapat menjadi beban ekonomi bagi masyarakat.

Inflamasi juga terjadi pada berbagai penyakit seperti hipertensi, terjadinya luka, infeksi dan lain-lain. Pada saat terjadinya inflamasi pada jaringan yang rusak akan dilepaskan mediator kimia seperti prostaglandin (PG).² Dengan timbulnya radang pada seseorang, sehingga perlu dilakukan pengobatan berupa antiinflamasi dalam mengatasi hal tersebut. Dalam mengatasi inflamasi terdapat jenis antiinflamasi steroid dan antiinflamasi non steroid. Salah satu contoh antiinflamasi non steroid adalah natrium diklofenak. Obat ini bersifat penghambat siklooksigenase yang kuat dengan efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik.³

Indonesia kaya akan keanekaragaman tanamannya. Namun, pengetahuan tentang tanaman yang berkhasiat sebagai obat masih bersifat turun-temurun dan jarang dituliskan oleh masyarakat setempat. Salah satu tanaman obat yang berkhasiat adalah berbagai spesies *Uncaria* yang terdapat di berbagai daerah tropis, seperti Asia Selatan, Afrika, dan Amerika Selatan.

Berdasarkan uji fitokimia ekstrak etil asetat yang telah dilakukan kandungan senyawa yang terdeteksi adalah steroid, saponin dan terpenoid. Senyawa steroid diketahui mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi melalui mekanisme penghambatan enzim phospholipase.⁴

Penelitian oleh Ade Irma Kartika tahun 2015 menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat akar kaik-kaik memiliki efek antiinflamasi pada dosis 200 dan 400 mg/kgBB pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan.⁵ Antiinflamasi bekerja mengikat enzim COX dan lipooksigenase sehingga menghambat sintesis prostaglandin dan leukotrien.²

Inflamasi itu sendiri bisa diukur dengan salah satu penanda inflamasi, yang sering dipakai adalah CRP (*C-Reactive Protein*). CRP yaitu protein fase akut yang berperan sebagai penanda awal inflamasi (peradangan) atau infeksi, merupakan protein yang di sintesis di hati.⁶ Obat antiinflamasi dapat membantu mengurangi inflamasi, sehingga mengurangi kadar CRP.

Alasan penggunaan parameter CRP yaitu kebanyakan laboratorium sudah menggunakan CRP dalam pengujian⁷, CRP menunjukkan respon yang cepat terhadap infeksi dan pembengkakan serta CRP meningkat dalam beberapa jam setelah rangsangan dan kembali normal ditandai dengan perbaikan (Anonim, 2005).

Penelitian juga telah dilakukan oleh Sindhu Winata tahun 2008 mengenai uji efek antiinflamasi akut ekstrak daun dewa (*Gynura procumbens* Lour Merr) pada tikus putih dengan menggunakan metode pengukuran radang telapak kaki tikus dengan induksi karagen dan metode menggunakan parameter serum CRP. Hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak daun dewa pada konsentrasi 5, 10, dan 15% b/v mempunyai efek antiinflamasi, serta ada hubungan antara peningkatan dosis ekstrak daun dewa dengan peningkatan efek antiinflamasi akut.⁸

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak etil asetat daun akar kaik-kaik (*Uncaria cordata* (Lour.) Merr) terhadap inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar CRP (*C-Reactive Protein*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang belum pernah dilakukan sebelumnya.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan berupa kandang hewan diameter 35 cm, timbangan hewan, jarum suntik 3 cc (*Terumo*), sonde oral 3 cc (*Terumo*), jarum oral, spuit injeksi subplantar, alat-alat gelas (*Iwaki Pyrex*), *stopwatch*, pipet mikro, *slide* kaca untuk pengetesan, gelas ukur 10 ml (*Iwaki Pyrex*), sentrifus (*HC1120T Centrifuge*), tabung sentrifus,, alat pengukur CRP (*Reiged Diagnostic*), *rotary evaporato*

Bahan-bahan yang digunakan berupa karagen, serum tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*), *aquadest* (*Brataco*), lateks CRP (*Reiged Diagnostics*), kontrol positif CRP (*Reiged Diagnostics*), kontrol negatif CRP (*Reiged Diagnostics*), NaCl (*Brataco*), Na CMC, Natrium diklofenak, pakan tikus (CP 552), etil asetat

Prosedur Pembuatan Ekstrak Etil Asetat Daun Akar Kaik-Kaik

Sampel daun akar kaik-kaik 950 gram dikeringanginkan, kemudian diperoleh sampel kering sebanyak 475 gram, dihaluskan, lalu serbuk ditambah pelarut etil asetat, dimixer selama 3 jam dengan kecepatan 400 rpm kemudian dimaserasi selama 24 jam pada suhu kamar. Penyarian dilakukan lagi sebanyak 1 kali dengan pelarut yang sama. Maserat yang didapat disaring dengan kertas saring. hasil selanjutnya dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dan didapat ekstrak kental.

Pengujian Aktivitas Antiinflamasi

Prosedur Pengukuran CRP

Prosedur Pengetesan CRP menggunakan metode semi kuantitatif yaitu setiap komponen kit CRP ditunggu mencapai suhu ruangan setelah keluar dari kulkas. Dikocok perlahan reagen lateks (antibody anti CRP) hingga homogen. Serum darah 50 μ L yang telah dicampur dengan NaCl fisiologi sebanyak 50 μ L. Ambil 50 μ L lalu ditetaskan di atas slide test. Kemudian tetaskan 50 μ L reagen lateks CRP, aduk menggunakan pipet khusus. Lalu amati terjadinya aglutinasi. Lakukan pengenceran 1:4, 1:8, 1:16, 1:32 dan seterusnya, hingga aglutinasi tidak terjadi lagi. Aglutinasi terakhir menunjukkan kadar CRP tertinggi di dalam serum. Kadar CRP = Faktor Pengenceran Terakhir x 6 = mg/L.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa yang digunakan untuk menginduksi pembengkakan pada tikus yaitu karagen 1% sebanyak 0,2 ml, diberikan 30 menit setelah pemberian sediaan uji. Setiap tikus diambil darahnya melalui mata di vena orbitalis sebanyak 1 ml untuk pengukuran kadar CRP. Metode penelitian yang digunakan untuk menguji antiinflamasi yaitu metode pengukuran kadar serum CRP.

Metode pengukuran kadar CRP menggunakan lateks aglutinasi. Metode yang digunakan pada penelitian penurunan CRP ini adalah metode semikuantitatif. Metode semikuantitatif merupakan metode untuk mengamati terjadinya aglutinasi dan untuk mengetahui nilai CRP serum.

Tabel 1. Hasil Perhitungan Statistik persen Penurunan Nilai CRP Menggunakan ANOVASatu Arah

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	239650467.840	4	59912616.960	17.535	.000
Within Groups	68334796.800	20	3416739.840		
Total	307985264.640	24			

Data pengujian penurunan inflamasi yang dilihat dari penurunan nilai CRP dianalisis dengan metode ANOVA satu arah untuk melihat pengaruh 2 variabel yaitu 1 variabel *independent* (kelompok) dan 1 variabel *dependent* (nilai CRP). Pada hasil perhitungan statistik persen penurunan nilai CRP didapatkan $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan pada beberapa kelompok dalam pengujian (Tabel 1). Berdasarkan uji ANOVA satu arah yang dilanjutkan dengan uji Tukey terhadap variabel dosis, dinyatakan bahwa ekstrak etil asetat dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB mempunyai perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol negatif Na CMC 1% ($p < 0,05$) (Tabel 2). Sehingga dapat disimpulkan ekstrak etil asetat pada dosis 100, 200 dan 400 mg/kgBB mempunyai efek penurunan inflamasi yang ditandai dengan penurunan nilai CRP.

Tabel 2. Analisa Uji Lanjut Tukey terhadap Variabel Dosis

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol negatif	Kontrol positif	7737.60000*	1169.05771	.000	4239.3414	11235.8586
	Dosis 100 mg/KgBB	7603.20000*	1169.05771	.000	4104.9414	11101.4586
	Dosis 200 mg/KgBB	7747.20000*	1169.05771	.000	4248.9414	11245.4586
	Dosis 400 mg/KgBB	7862.40000*	1169.05771	.000	4364.1414	11360.6586

Pada uji ANOVA satu arah yang dilanjutkan dengan uji Tukey terhadap variabel dosis, dinyatakan bahwa ekstrak etil asetat dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB tidak mempunyai perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol positif natrium diklofenak 4,5 mg/kgBB ($p > 0,05$) (Tabel 2).

Pengukuran nilai CRP dilakukan pada waktu jam ke-48, pada waktu jam ke-48 kondisi udem pada kaki tikus sudah mengalami penyembuhan, tetapi kadar CRP masih tinggi. Kadar CRP kembali normal selama 7 hari.⁹ Pada dosis 100, 200, 400 mg/kgBB mengalami penurunan inflamasi yang ditandai penurunan nilai CRP yaitu di bawah nilai kontrol negatif, namun nilai CRP pada dosis 100, 200, 400 mg/kgBB masih belum pada kadar normal yang diinginkan. Pada orang normal kadar CRP < 5 mg/L.¹⁰ Sehingga nilai CRP perlu dikontrol bukan dihilangkan karena dalam kondisi normal CRP tetap dikeluarkan oleh hati sebagai reaksi pelindung. Pada kondisi normal CRP tidak bisa diukur dengan metode semikuantitatif

dibawah 5 mg/L, namun bisa diukur dengan hs-CRP pada orang normal kadarnya di bawah 1 mg/L.¹¹

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak etil asetat daun akar kaik-kaik (*Uncaria cordata* (Lour.) Merr) memiliki aktivitas antiinflamasi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar berdasarkan hasil data pengukuran nilai *C-Reactive Protein* dan metode *paw* edema menggunakan ANOVA satu arah dan dua arah yang dilanjutkan dengan uji Tukey pada dosis 100, 200, 400 mg/KgBB yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) terhadap kontrol negatif Na CMC 1%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robbins, S.L., dan Cotran, R.S., 2005, *Dasar Patologis Penyakit* Edisi 7, EGC, Jakarta.
2. Goodman & Gilman, 2010, *Manual Farmakologi dan Terapi*, diterjemahkan oleh July, EGC, Jakarta.
3. Katzung, B.G., 2010, *Farmakologi Dasar dan Klinik* Edisi 10, diterjemahkan oleh Windriya, EGC, Jakarta.
4. Harborne, J.B., 2006, *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan* Edisi II, Terjemahan Kosasih Padmawinata, ITB, Bandung.
5. Irma, A.K., 2015, Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etil Asetat Daun Tumbuhan Akar Kaik-kaik (*Uncaria cordata* (Lour.) Merr) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan, *Skripsi*, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau.
6. Anonim, 2014^b, C-Reactive Protein Concentrations as A Marker of Inflammation or Infection for Interpreting Biomarkers of Micronutrient Status, *Department of Nutrition for Health and Development (NHD)*, Geneva, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133708/1/WHO_NMH_NHD_EPG_14.7_eng.pdf?ua=1
7. Husain, T., dan Kim D., 2002, C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Orthopaedics, *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal* Vol 15, 13-16.
8. Winata, S., 2008, Uji Efek Antiinflamasi dari Ekstrak Daun Dewa (*Gynura procumbens* Lour Merr.) pada Tikus Putih Jantan dengan Parameter Serum CRP dan Pengukuran Volume Edema pada Telapak Kaki Tikus, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
9. John, H.K., John, H.S., Leslie, J.C., Patience H.W., 2008, *Primer on the Rheumatic Disease* Thirteenth Edition, Springer Science Business Media, New York.
10. Widiarto, A., 2006, *C-Reactive Protein (Latex) High Sensitive Assay*, Cobas C System.
11. Azis, M., 2010, *Perfect 10 Diet*, Naperville, Cumberland House, an Imprint of Sourcebooks, Inc.

Uji Daya Hambat Suppositoria Vagina Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*) Terhadap *Candida albicans*

Muhammad Azdar Setiawan^{1*}, Selfyana Austin Tee¹, Iis Rahima J¹

¹Bagian Mikrobiologi, Program Studi Farmasi, Akademi Farmasi Bina Husada Kendari, Kendari 93117, INDONESIA

*Email korespondensi: muhazdar86@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang : Daun sirih merupakan obat tradisional yang digunakan untuk mengatasi keputihan. Ekstrak daun sirih dibuat dalam bentuk suppositoria vagina agar mempermudah penggunaannya.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan daya hambat suppositoria vagina ekstrak daun sirih hijau terhadap *Candida albicans*.

Metode : Jenis penelitian ini adalah eksperimen yang terdiri atas lima perlakuan dengan tiga kali pengulangan. Penelitian ini dilakukan dengan metode RAL (Rancangan Acak Lengkap). Ekstrak daun sirih hijau diperoleh dari hasil maserasi. Formulasi dibuat menggunakan basis larut air yaitu gelatin tergliserinasi dengan konsentrasi ekstrak 25%, 30%, dan 35%. Evaluasi fisik yang dilakukan yaitu uji organoleptik, uji homogenitas, dan uji keseragaman bobot telah memenuhi syarat sediaan. Uji daya hambat suppositoria vagina ekstrak daun sirih hijau menggunakan metode *Cylinder cup*.

Hasil Penelitian : Hasil penelitian menunjukkan bahwa suppositoria vagina ekstrak daun sirih hijau dengan konsentrasi 25%, 30% dan 35% memiliki daya hambat rata-rata sebesar 4,67 mm, 7,5 mm, dan 10,96 mm. Hasil uji ANOVA menunjukkan bahwa data F_{hitung} (121,59) > F_{tabel} (3,48) dan dilakukan uji lanjut BNT (Beda Nyata Terkecil) yang menunjukkan bahwa ketiga konsentrasi suppositoria vagina berbeda nyata dalam menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*.

Kesimpulan : Suppositoria vagina ekstrak daun sirih hijau dapat menghambat pertumbuhan *Candida albicans* pada konsentrasi 25%, 30% dan 35%.

Kata Kunci: Daya Hambat, Daun Sirih Hijau, Suppositoria Vagina, *Candida albicans*

PENDAHULUAN

Kandidiasis merupakan infeksi jamur sistemik yang paling sering dijumpai yang terjadi bila *Candida albicans* masuk ke dalam aliran darah terutama ketika ketahanan fagositik host menurun (Mutiawati, 2016). Masalah kandidiasis vulvovagina pada akhir-akhir ini meningkat akibat penggunaan antibiotik spektrum luas dalam jangka waktu cukup lama dan penggunaan kortikosteroid yang meningkat, serta pemakaian kontrasepsi oral yang dapat mempengaruhi frekuensi kandidiasis (Irianto, 2014). Kandidiasis vulvovagina biasanya menyebabkan keluhan gatal, keputihan, kemerahan di vagina, terkadang nyeri ketika berhubungan seksual atau buang air kecil (Mutiawati, 2016).

Pengobatan akibat infeksi yang disebabkan *Candida albicans* dapat terapi dengan bahan sintetik maupun tradisional. Pemakaian bahan sintetik sering menimbulkan efek samping seperti iritasi dan alergi. Pengobatan dengan bahan alam secara umum menggunakan air rebusan daun sirih. Menurut Sudiarti (2010) daun sirih hijau mengandung alkaloid dan tanin yang memiliki sifat antiseptik terhadap jamur dan bakteri.

Beberapa penelitian menyatakan bahwa daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dalam bentuk perasan, infusa, minyak atsiri, ekstrak etanol dan ekstrak etil asetat memiliki efek antifungi terhadap *Candida albicans* (Kusumaningtyas, 2008; Sudiarti, 2010; Yanuardani, 2012). Salah satu sediaan farmasi yang dapat membantu mengatasi keputihan yang disebabkan *Candida albicans*, yaitu suppositoria vagina.

Oleh karenanya, pemanfaatan daun sirih dalam bentuk suppositoria vagina kedepannya diharapkan dapat memberikan manfaat bagi perkembangan dunia pengobatan.

METODOLOGI PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimen, dengan desain penelitian (RAL) rancangan acak lengkap. Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium Farmasetika dan laboratorium Mikrobiologi dan Parasitologi Akademi Farmasi Bina Husada Kendari pada bulan April-Juli 2017. Sampel penelitian diperoleh dari Ladongi, Kolaka Timur.

Sampel daun sirih dibersihkan, dirajang, dikeringkan dan diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 3 hari. Ekstrak cair dipekatkan menggunakan rotavapor dan digunakan untuk membuat suppositoria vagina dengan variasi konsentrasi 25%, 30% dan 35%.

Tabel 1. Formula Suppositoria Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.)

Bahan	Formula A	Formula B	Formula C	Fungsi	Range Konsentrasi
Ekstrak Daun Sirih Hijau	25%	30%	35%	Zat Aktif	
Gliserol	46%	46%	46%	Basis	±70%
Gelatin	18%	18%	18%	Basis	14-20%
Aquadest	36%	36%	36%	Basis	±10%

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan yaitu, autoklaf (*Mammert*), oven (*Yenaco*), inkubator (*Yenaco*), rotavapor, mikropipet (*Adjustable*), Laminar Air Flow, hot plate (*H-HP-II*), timbangan analitik (*AND*), *cylinder cup*, cetakan suppositoria, batang pengaduk, wadah maserasi. Bahan yang digunakan adalah ekstrak daun sirih hijau, etanol 96%, gliserin, gelatin, jamur *Candida albicans*, aquadest, Larutan NaCl 0,9%, Media PDA, API, dan Etanol 70%.

Pembuatan Suppositoria Vagina Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*)

Air dan gelatin dipanaskan sambil diaduk hingga homogen. Gliserin dipanaskan hingga 100 °C (jangan lebih). Gliserin panas ditambahkan ke dalam larutan gelatin, diaduk sampai homogen. Ekstrak daun sirih hijau ditambahkan ke dalam basis. Hasil leburan kemudian dituangkan ke dalam cetakan suppositoria yang telah diolesi paraffin cair. Kemudian disimpan di lemari es hingga memadat.

Evaluasi Fisik Sediaan

Evaluasi fisik suppositoria vagina yang dilakukan yaitu, uji organoleptik meliputi aroma, warna dan bentuk permukaan. Uji homogenitas yang dilakukan dengan mengambil 3 titik bagian suppositoria vagina (kanan-tengah-kiri). Uji keseragaman bobot menggunakan 10 suppositoria vagina yang dihitung bobot rata-ratanya. Simpangan rata-rata dari 10 suppositoria tersebut tidak kurang dari 5% dan tidak lebih dari 7,5% dari bobot rata-ratanya.

Pengujian Diameter Zona Hambat Suppositoria Vagina Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*)

Pengujian diameter zona menggunakan metode *Cylinder Cup*. Media PDA dipipet sebanyak 20 mL yang telah dicampur dengan suspensi jamur *Candida albicans* kemudian dituang ke dalam cawan petri dibiarkan memadat. *Cylinder cup* diletakkan pada permukaan media dan diatur jaraknya. Suppositoria vagina ekstrak daun sirih hijau yang telah diencerkan dimasukkan dalam *cylinder cup* menggunakan mikropipet sebanyak 0,1 mL. Kemudian diinkubasi selama 3x24 jam pada suhu 37°C dalam incubator dan diukur luas daerah hambatan pertumbuhan jamurnya.

Analisis Data

Pengolahan data yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji anova dilanjutkan uji BNT pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$) dengan menggunakan SPSS 20.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Zat pembawa yang digunakan adalah basis yang larut air, yaitu gelatin tergliserinasi. Menurut Agoes G. (2012) zat pembawa atau basis larut air dirancang untuk melarut dalam liang tubuh terutama dalam liang vagina dan basis lemak bila digunakan untuk vagina, maka basis dapat melebur keluar dari tubuh.

Sebelum pembuatan sediaan terlebih dahulu dibuat 3 suppositoria vagina untuk masing-masing konsentrasi sebagai acuan untuk menghitung bilangan pengganti. Bilangan pengganti adalah bilangan yang menyatakan jumlah basis yang digantikan oleh zat aktif, selain itu untuk juga mendapatkan keseragaman bobot suppositoria vagina.



Gambar 1. Suppositoria ekstrak daun sirih hijau

Evaluasi fisik sediaan suppositoria vagina yaitu meliputi:

Uji Organoleptik

Berdasarkan uji organoleptik yang dilakukan selama empat minggu menunjukkan tidak ada perubahan, diantaranya memiliki aroma khas sirih, dengan warnahijau hampir kehitaman, dan bentuk permukaan yang halus. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak maka suppositoria yang dihasilkan semakin cepat melebur dan tidak dapat bertahan lama disuhu ruangan Jadi penyimpanannya harus di lemari es pada suhu 5-15°C.

Uji Homogenitas

Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa warna yang dihasilkan merata dan tidak adanya partikel-partikel kasar pada suppositoria vagina yang dibuat sehingga dapat disimpulkan bahwa suppositoria vagina ekstrak daun sirih hijau homogen.

Uji Keseragaman Bobot

Bobot rata-rata formula A 2,709,tidak kurang dari 2,57 gram dan tidak lebih dari 2,912 gram, sementara bobot rata-rata formula B 2,72,tidak kurang dari 2,58 gram dan tidak lebih dari 2,92 gram, dan bobot rata-rata formula C 2,73 tidak kurang dari 2,59 gram dan tidak lebih dari 2,93 gram. Bobot rata-rata formula A, B, dan C memenuhi persyaratan uji keseragaman bobot yaitu tidak kurang dari 5% dan tidak lebih dari 7,5% dari bobot rata-ratanya.

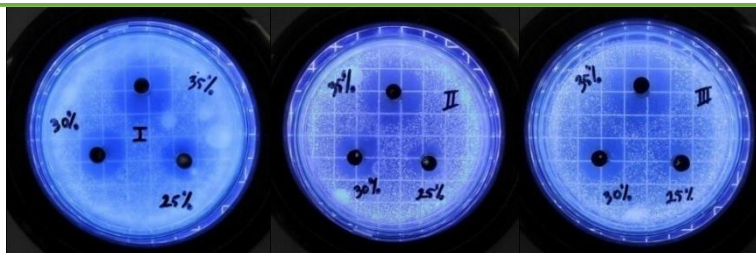
Hasil pengukuran zona hambat suppositoria ekstrak daun sirih hijau terhadap *Candida albicans*

Tabel 2. Hasil Uji Daya Hambat Suppositoria Ekstrak Daun Sirih Hijau

Kode Perlakuan	Diameter zona hambat (mm)			Total (mm)	Rata-rata (mm)
	Replikasi				
	1	2	3		
A	5,4	3,9	4,7	14	4,67
B	7,6	7,3	7,6	22,5	7,5
C	9,7	12	11,2	32,9	10.96
D	7,3	7,3	7,3	21,9	7,3
E	0	0	0	0	0

Keterangan :

- A = Suppositoria vagina ekstrak daun sirih hijau 25% b/v
- B = Suppositoria vagina ekstrak daun sirih hijau 30% b/v
- C = Suppositoria vagina ekstrak daun sirih hijau 35% b/v
- D = Kontrol positif
- E = Kontrol negatif



Gambar 2. Zona hambat suppositoria ekstrak daun sirih hijau terhadap *Candida albicans*

Menurut Pan dkk (2009) formula A memiliki daya hambat sedang dengan diameter hambat 3-6 mm, sementara formula B, C, dan kontrol positif memiliki daya hambat kuat dengan diameter >6 mm, serta kontrol negatif tidak memiliki daya hambat terhadap jamur *Candida albicans*. Berikut hasil uji Anova dan uji BNT.

Tabel 3. Hasil Uji ANOVA

	Sum Squares	of df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	199,044	4	49,761	127.158	0.000
Within Groups	3,913	10	0,391		
Total	202,957	14			

Tabel 3. menunjukkan bahwa suppositoria vagina ekstrak daun sirih hijau memiliki nilai signifikan 0,000 (<0,05) artinya adanya perbedaan yang signifikan dari peningkatan konsentrasi ekstrak suppositoria dalam memberikan daya hambat terhadap *Candida albicans*.

Tabel 4. Hasil Uji BNT

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
A	B	-2,83333*	,51077	,000	-3,9714	-1,6953
	C	-6,30000*	,51077	,000	-7,4381	-5,1619
	D	-2,63333*	,51077	,000	-3,7714	-1,4953
	E	4,66667*	,51077	,000	3,5286	5,8047
B	A	2,83333*	,51077	,000	1,6953	3,9714
	C	-3,46667*	,51077	,000	-4,6047	-2,3286
	D	,20000	,51077	,704	-,9381	1,3381
	E	7,50000*	,51077	,000	6,3619	8,6381
C	A	6,30000*	,51077	,000	5,1619	7,4381

	B	3,46667*	,51077	,000	2,3286	4,6047
	D	3,66667*	,51077	,000	2,5286	4,8047
	E	10,96667*	,51077	,000	9,8286	12,1047
D	A	2,63333*	,51077	,000	1,4953	3,7714
	B	-,20000	,51077	,704	-1,3381	,9381
	C	-3,66667*	,51077	,000	-4,8047	-2,5286
	E	7,30000*	,51077	,000	6,1619	8,4381
E	A	-4,66667*	,51077	,000	-5,8047	-3,5286
	B	-7,50000*	,51077	,000	-8,6381	-6,3619
	C	-10,96667*	,51077	,000	-12,1047	-9,8286
	D	-7,30000*	,51077	,000	-8,4381	-6,1619

Uji BNT menunjukkan perbedaan efek yang nyata terhadap suppositoria vagina ekstrak daun sirih hijau dengan pertumbuhan jamur *Candida albicans*. Pada suppositoria vagina ekstrak 30% terhadap kontrol positif tidak terdapat perbedaan yang signifikan karena nilai uji BNT lebih besar dari nilai probabilitasnya ($0,704 > 0,05$).

KESIMPULAN

Ekstrak daun sirih hijau dapat diformulasi menjadi sediaan suppositoria vagina dengan konsentrasi 25%, 30% dan 35%. Formula A, B dan C memenuhi syarat evaluasi fisik. Formula A memiliki daya hambat 4,67 mm, formula B memiliki daya hambat 7,5 mm, dan formula C memiliki daya hambat 10,96 mm.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agoes, G. 2008, *Pengembangan Sediaan Farmasi*, ITB Press, Bandung.
2. Amin, dkk, 2009, "Pengaruh Konsentrasi Malam Putih (*Cera Alba*) Pada Suppositoria Basis Lemak Coklat (*Oleum Cacao*) terhadap Laju Disolusi Parasetamol, *Pharmacy*, Vol. **06** No. 01; 10-21.
3. Irianto, K. 2014, *Bakteriologi, Mikologi, dan Virologi: Panduan Medis dan Klinis*, Alfabeta, Bandung.
4. Kusumaningtyas E. R.R. Widiati dan D. Gholib, 2008, 'Uji Daya Hambat Ekstrak dan Krim Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.) terhadap *Candida albicans* dan *Trichophyton mentagrophytes*', *Seminar Nasional Teknologi Peternakan dan Veteriner 2008*, Universitas Pancasila, Jakarta, 805-812.
5. Mukhrani, 2014, "Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, Vol. **VII** No. 2, 361-367.
6. Mutiawati, V.K. 2016, "Pemeriksaan Mikrobiologi Pada *Candida albicans*, *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, Vol. **16** No. 1, 53-63.
7. Pan, X., Chen, F., Wu, T., Tang, H., and Zhao, Z. 2009. The acid, Bile Tolerance and Antimicrobial property of *Lactobacillus acidophilus* NIT. *J. Food Control* 20 : 598-60

8. Sudiarti, D. 2010, “Perbedaan Daya Hambat Ekstrak dan Rebusan Daun Sirih Hijau(*Piper betle* L.) terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*, Skripsi, S.Pd, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Jember, Surabaya.
9. Utami, D.E.R., Lutvia K., dan Yahdi, 2015, “Pengaruh Jenis Sirih dan Variasi Konsentrasi Ekstrak terhadap Pertumbuhan Jamur *Candida albicans*, *Jurnal Tadris*, Vol. 7 No. 2, 144-156.
10. Yanuardani, D.R. 2012, “Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol dan Rebusan Daun Sirih Hijau (*Piper betle*) Segar terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*, Skripsi, S.Pd, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Jember, Surabaya

Studi In Vitro Asam Ursolat sebagai Antikanker Tunggal dan Kombinasi dengan Cisplatin pada Sel Kanker Serviks, HeLa

Nezar, Agustina Olivia¹, Suparman¹, Nurulita, Nunuk Aries^{1*}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Indonesia

*Email korespondensi: Nunuk Aries Nurulita,

nunuknurulita@yahoo.com, nunukariesnurulita@ump.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Penggunaan agen kemoterapi Cisplatin mempunyai masalah resistensi dan efek toksik terhadap sel normal. Penelitian sebelumnya menunjukkan asam ursolat memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker namun tidak berpengaruh terhadap sel normal.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menghasilkan kualitas pengobatan yang mampu meningkatkan sensitivitas Cisplatin terhadap sel kanker dan relative aman untuk sel normal.

Metode: Pada penelitian ini uji sitotoksik tunggal dan kombinasi dilakukan menggunakan metode MTT dengan inkubasi 24 jam. Pengamatan apoptosis dilakukan dengan metode *doubling staining*. Sedangkan kinetika proliferasi sel diuji dengan *doubling time*.

Hasil penelitian: Nilai IC₅₀ yang diperoleh pada uji sitotoksik tunggal asam ursolat dan Cisplatin berturut-turut adalah 29,97 dan 342 µM. Uji sitotoksik kombinasi menunjukkan bahwa kombinasi asam ursolat dan cisplatin memberikan efek sinergis dan antagonis pada beberapa konsentrasi. Pada uji apoptosis menunjukkan adanya induksi kematian sel yang diduga melalui induksi apoptosis. Perlakuan kedua senyawa masih memberikan efek penghambatan pertumbuhan sel hingga jam ke 72 yang terlihat pada uji proliferasi. Perlakuan Cisplatin tunggal memiliki efek menghambat sel yang lebih baik dibanding dengan kombinasinya. Efek sitotoksik cisplatin tunggal lebih baik daripada kombinasinya dengan asam ursolat. Efek kematian sel akibat cisplatin lebih baik dibanding kombinasinya.

Kesimpulan: Efek antikanker Cisplatin dan asam ursolat tunggal terhadap sel HeLa lebih baik dibandingkan dengan efek kombinasinya.

Kata kunci: Asam Ursolat, Cisplatin, sel HeLa, Kokemoterapi

PENDAHULUAN

Kanker leher rahim atau yang sering dikenal dengan kanker serviks merupakan penyebab utama kematian pada wanita akibat kanker yang menduduki peringkat pertama di Indonesia dengan prevalensi 19,3 % (Oemati *et al.*, 2011). Diperkirakan pada tahun 2025 di negara berkembang termasuk Indonesia akan terjadi peningkatan kasus baru sebesar 47,5 % (WHO, 2012).

Kemoterapi adalah salah satu pengobatan pada terapi kanker yang sering digunakan. Terdapat 2 masalah utama dalam pengobatan kemoterapi, yakni resistensi dan efek toksik pada jaringan normal. Agen kemoterapi Cisplatin telah menjadi terapi standar yang digunakan secara luas pada pengobatan kanker servik. Namun terjadinya resistensi penggunaan Cisplatin telah dilaporkan (Chen *et al.*, 2012). Berkaitan dengan resistensi agen

tersebut, maka telah dilakukan pengembangan terapi agen tersebut salah satunya adalah terapi kombinasi berbasis Cisplatin. Kombinasi kemoterapi Cisplatin dapat mencapai respon 22-68% lebih tinggi daripada agen Cisplatin tunggal (Gadducci *et al.*, 2010). Penggunaan Cisplatin dengan agen kemoterapi lain seperti 5-fluorouracil (5-FU) telah dievaluasi menimbulkan toksisitas hematologik dan saluran cerna (Michael *et al.*, 2005). Nefrotoksik (Ronald *et al.*, 2010), ototoksik (Rabik dan Dolan, 2007), dan neurotoksik (Albers *et al.*, 2011).

Senyawa aktif asam ursolat yang banyak terkandung dalam tanaman rumput mutiara (*Hedyotis corymbosa* [L.] Lamk.) telah diketahui mempunyai aktivitas antikanker pada sel servik TC-1 dengan mekanisme autofagi (Leng *et al.*, 2013). Induksi apoptosis yang disertai aktivasi caspases-3 dan 8 menjadi mekanisme sitotoksik asam ursolat pada sel servik HeLa serta aktivitas anti *Human papillomavirus* (HPV) (Yim *et al.*, 2006). Senyawa pentasiklik, asam ursolat mempunyai efek toksisitas yang selektif terhadap sel kanker namun tidak berpengaruh terhadap sel normal, sehingga senyawa tersebut dapat berpotensi sebagai agen anti kanker (Zang *et al.*, 2014). Oleh karena itu, asam ursolat dapat dikembangkan sebagai agen kombinasi kemoterapi Cisplatin yang dapat meningkatkan sensitivitas Cisplatin dan menurunkan efek toksiknya terhadap sel normal. Penelitian potensi sitotoksik asam ursolat sebagai agen kombinasi dengan agen kemoterapi Cisplatin sampai saat ini masih belum dilakukan.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan adalah asam ursolat (Sigma Aldrich), Cisplatin (Ebewe), Sel HeLa merupakan koleksi *Cancer Chemoprevention Research Center* (CCRC), Fakultas Farmasi, UGM. Kultur sel ditumbuhkan dalam media penumbuh RPMI yang mengandung *Fetal Bovine Serum* (FBS) 10% (v/v), penisillin-streptomisin 1 % (v/v) (Gibco), MTT 5mg/mL PBS SDS 10% dalam 0,1 N HCl, Reagen etidium bromida-akridin oranye.

Metode

Uji Sitotoksik dan ko-kemoterapi menggunakan metode MTT

Sel HeLa dengan konsentrasi 10^4 sel/sumuran didistribusikan ke dalam 96 *well plate* dan diinkubasi selama 24 jam. Keesokannya media diambil, dicuci PBS, kemudian ditambahkan 100 μ l sampel (Asam Ursolat (5, 10, 20, 25, 50, 75 dan 100 μ M), Cisplatin (500, 400, 300, 200, 100, 50 dan 25 μ M) dan kombinasi keduanya), inkubasi selama 24 jam. Pada akhir inkubasi, media kultur dibuang dan dicuci PBS. Kemudian ke dalam masing-masing sumuran ditambahkan 100 μ l MTT 0,5 mg/ml, inkubasi lagi selama 4 jam pada suhu 37°C. Pada akhir inkubasi ditambahkan SDS dan kemudian dibaca dengan ELISA *reader* pada λ 595 nm. Nilai IC_{50} asam ursolat dan Cisplatin yang diperoleh akan digunakan pada uji selanjutnya.

Pengamatan apoptosis menggunakan metode *double staining*

Sel dengan kepadatan 10^4 sel/sumuran ditanam pada *coverslips* dalam plate 24 dan diinkubasi selama 24 jam. Sel diberi perlakuan konsentrasi kombinasi asam ursolat dan Cisplatin dengan nilai IC_{50} paling kecil serta kombinasi keduanya, dan diinkubasi kembali

selama 21 jam. Pada akhir waktu inkubasi, medium diambil dan sel dicuci PBS 500 μ l. *Cover slip* yang memuat sel diangkat, diletakkan diatas gelas objek dan ditambahkan 10 μ l etidium bromida-akridin oranye. Segera diamati di bawah mikroskop flouresen.

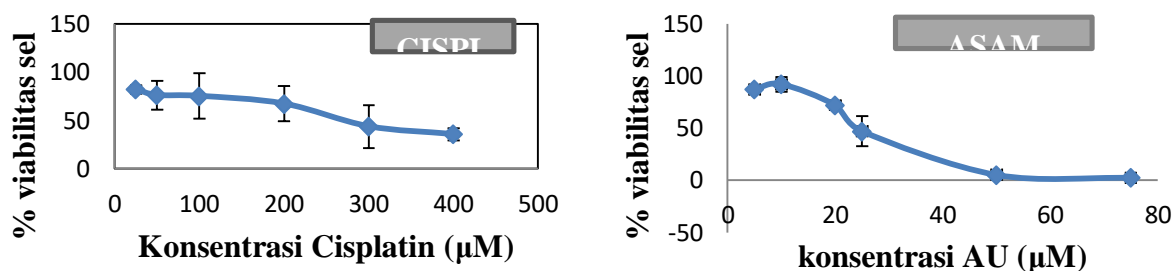
Uji Proliferasi dengan *Doubling Time*

Sel dengan kepadatan 10^4 sel/sumuran didistribusikan ke dalam sumuran (3 sumuran dikosongkan) dan diinkubasi selama 24 jam. Setelah diinkubasi, sel dalam sumuran dicuci dengan masing-masing 100 μ l PBS. Sel diberi perlakuan seri konsentrasi kombinasi asam ursolat dan Cisplatin dan diinkubasi kembali selama dengan berbagai yang berbeda 0, 24, 48, 72 jam. Pada akhir waktu inkubasi, medium diambil dan sel dicuci PBS 1x. Tambahkan reagen 100 μ l MTT 0,5 mg/ml ke dalam setiap sumuran, termasuk kontrol media (tanpa sel) dan diinkubasikan selama 4 jam hingga terbentuk kristal formazon yang ungu. Pada akhir inkubasi, ditambahkan SDS dan kemudian dibaca dengan ELISA reader pada λ 595 nm.

HASIL

Potensi Sitotoksik Tunggal Asam Ursolat dan Cisplatin menggunakan metode MTT

Penelitian ini diawali dengan uji sitotoksik Asam Ursolat dan Cisplatin tunggal dengan tujuan menentukan parameter potensi ketoksikan Asam Ursolat dan Cisplatin, yaitu IC50 (Gambar 1).



Gambar 1. Grafik konsentrasi Cisplatin dan asam ursolat vs persentasi kehidupan sel (viabilitas). Dihasilkan nilai $r = 0,957$ dan $0,8919$ yang menunjukkan ada korelasi positif antara konsentrasi dengan % viabilitas sel pada perlakuan Cisplatin.

Potensi Sitotoksik Kombinasi Asam Ursolat dan Cisplatin menggunakan metode MTT

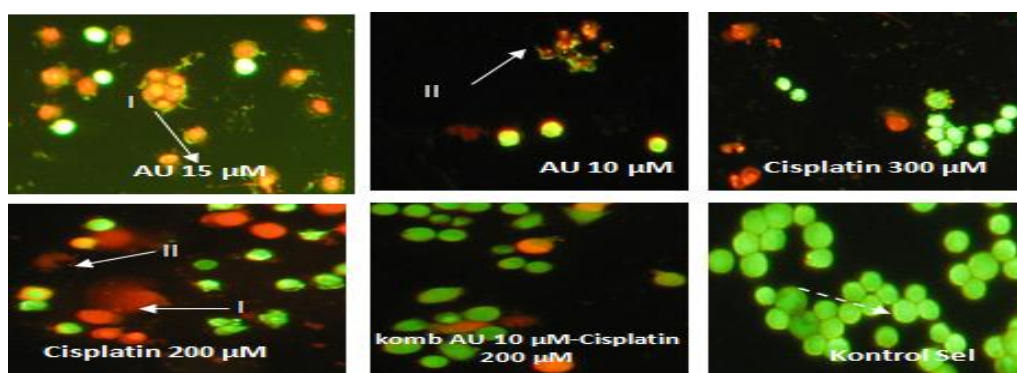
Asam Ursolat pada konsentrasi tertentu saja memiliki kemampuan untuk meningkatkan sensitivitas sel HeLa terhadap agen kemoterapi Cisplatin. Pada konsentrasi Cisplatin 200 μ M dengan Asam Ursolat (10; 5 μ M) dan konsentrasi Cisplatin 100 μ M dengan Asam Ursolat (15; 5 μ M) tidak menunjukkan efek sinergis, akan tetapi efek antagonis (Tabel 1).

Tabel 1. Nilai CI dari kombinasi Asam Ursolat dan Cisplatin pada sel Hela

Konsentrasi Cisplatin (μM)	Konsentrasi Asam Ursolat (μM)			
	15	10	5	2,5
300	0,826042	0,918365	0,686837	0,722476
200	-1,11853	1,66773	2,520524	0,621121
100	1,450278	0,784172	2,946639	0,855638
50	0,247134	0,238449	-0,48364	0,146139

Induksi Apoptosis pada Sel Hela karena Perlakuan Asam Ursolat dan Cisplatin tunggal dan kombinasi

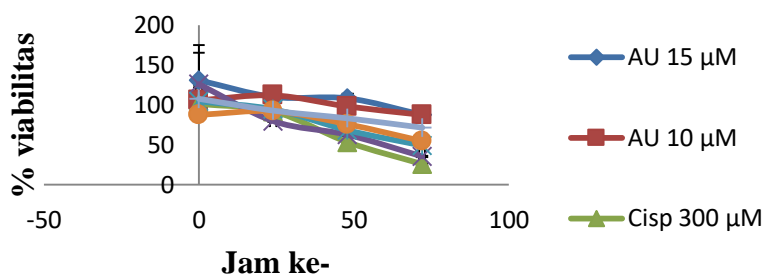
Pengamatan morfologi sel dapat memperlihatkan adanya fenomena apoptosis pada sel Hela. Pada kontrol sel, DNA masih utuh, tidak terfragmentasi yang tampak berwarna hijau terang dengan bentuk tak beraturan. Hal ini menunjukkan tidak adanya fenomena kematian/apoptosis, artinya semua sel hidup. Sel berwarna merah oranye, sebagian terfragmentasi dan sebagian lainnya membesar tetapi tidak terfragmentasi (Gambar 2).



Gambar 2. Induksi apoptosis setelah perlakuan AU, Cisplatin, dan kombinasinya terhadap sel Hela. Sel yang mati ditunjukkan dengan fluoresen warna orange, sedangkan sel yang hidup berupa fluoresen warna hijau seperti pada kontrol sel. Terlihat adanya membran sel yang mengalami *blebbing* (I) yang kemudian membentuk badan apoptosis (sel terfragmentasi).

Uji Proliferasi dengan *Doubling Time*

Penghambatan proliferasi sel dilakukan dengan uji *doubling time*. Analisis pengamatan kinetika proliferasi sel Hela akibat pengaruh perlakuan senyawa Asam Ursolat dan Cisplatin dilakukan dengan memplot grafik waktu dan viabilitas sel (Gambar 3).



Gambar 3. Kinetika proliferasi sel kanker servik HeLa yang diberi perlakuan Asam Ursolat dan Cisplatin tunggal dan kombinasi. Kematian sel semakin meningkat hingga jam ke-72.

PEMBAHASAN

Profil pertumbuhan sel HeLa setelah diberi perlakuan Asam Ursolat dengan berbagai konsentrasi menunjukkan perubahan jika dibandingkan dengan sel tanpa perlakuan. Sel dengan perlakuan Cisplatin atau asam ursolat menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi Cisplatin dengan persentase sel HeLa yang bersifat *dose dependent*.

Nilai IC_{50} Asam Ursolat yang dihasilkan pada uji sitotoksik tunggal penelitian inirendah yakni sebesar 29,97 μM . Hal ini menunjukkan potensi ketoksikan yang tinggi pada sel HeLa. Uji sitotoksitas asam ursolat yang telah dilakukan pada sel limfoma (sel kanker darah) menghasilkan sebesar IC_{50} 75 μM (Feng *et al.*, 2009). Sementara itu IC_{50} Cisplatin sebesar 342 μM . Hal ini memberikan harapan besar terhadap pengobatan kanker servik dengan menjadikan asam ursolat sebagai agen kombinasi yang dapat meningkatkan sensitivitas dari agen kemoterapi Cisplatin melalui peningkatan efek sitotoksisitasnya terhadap sel kanker servik.

Berkaitan dengan sensitivitas kemoterapi Cisplatin yang rendah menimbulkan resistensi sel kanker (Chen *et al.*, 2012) dan efek toksiknya terhadap sel normal (Townsend *et al.*, 2004), maka diperlukan senyawa yang mampu meningkatkan efektivitas agen kemoterapi tersebut. Strategi kemoterapi kombinasi telah diketahui dapat meningkatkan respon agen kemoterapi (Gadducci *et al.*, 2010). Efek kombinasi yang bervariasi dari nilai CI yang dihasilkan tidak dapat memberikan kesimpulan efek yang konsisten dari kombinasi Asam Ursolat dan Cisplatin (Tabel 1).

Kematian sel melalui apoptosis dalam jumlah relative banyak terjadi pada sel yang mendapatkan perlakuan asam ursolat tunggal. Sementara cisplatin hanya menyebabkan sebagian kecil sel mengalami kematian sel. Sel yang mati terlihat membentuk menjadi fragmen-fragmen sel yang disebut dengan badan apoptosis. Dimana karakteristik kematian sel akibat apoptosis ditunjukkan dengan terbentuknya badan apoptosis (*apoptotic body*) dari sel yang terfragmentasi akibat membran plasma yang mengalami *blebbing* yang diikuti dengan fragmentasi nukleus (*karyorrhexis*) (Elmore, 2007). Fenomena apoptosis pada sel HeLa dengan perlakuan tampak pada hasil *doubling staining*, sel berwarna oranye kemerahan dan terdapat *apoptotic body*. Perlakuan kombinasi Cisplatin dan asam ursolat justru menurunkan jumlah sel yang mengalami kematian melalui apoptosis (Gambar 2).

Pada gambar tersebut dapat dilihat bahwa perlakuan Asam Ursolat dan Cisplatin tunggal dan kombinasi pada berbagai konsentrasi masih dapat menghambat laju proliferasi sampai jam ke 72. Diduga karena kedua senyawa tersebut dapat mempengaruhi gen dan protein

yang meregulasi daur sel serta dapat menghambat *cell cycle progression*. Perbandingan antara kinetika proliferasi yang diberi perlakuan antara Cisplatin Tunggal dan Kombinasi menunjukkan bahwa Cisplatin tunggal memiliki efek yang lebih besar dalam menghambat proliferasi sel dibanding Cisplatin Kombinasi Asam Ursolat. Kombinasi keduanya menyebabkan efek toksisitas pada sel kanker dari masing-masing senyawa jika dikombinasikan akan berkurang. Dimana pada menit ke-72 Cisplatin tunggal memiliki efek toksik terhadap sel kanker yang lebih rendah jika dibanding dengan kombinasinya.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa efek kombinasi Cisplatin dengan Asam Ursolat tidak memberikan efek yang lebih baik dibandingkan dengan Cisplatin tunggal. Dimana efek kematian yang dihasilkan dari kombinasi tersebut menghasilkan 2 efek, yakni sinergis dan antagonis, yang kemudian pada kinetika proliferasi diketahui efek Cisplatin tunggal memiliki efek yang lebih baik daripada kombinasi dengan asam ursolat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Oemiati, Ratih., Ekowati R., Antonius Yudi K., Prevalensi tumor dan beberapa faktor yang mempengaruhinya di Indonesia. *Bul. Penelit. Kesehat* 2011, 39 (4): 190 – 204.
2. WHO, GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> diakses tanggal 6 Maret 2014
3. Chen XL., Wang H., Zhang XM., Liu HQ., Liu SL, Establishment of a cisplatin-resistant human cervical cancer cell line, *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012, 43(2): 151-5.
4. Gadducci, A., Roberta T., Stefania C., dan Luca Cionini, Treatment options in recurrent cervical cancer (Review), *Oncology Letters*, 2010, 1: 3-11
5. Reynolds, C.P., and Maurer, B.J., Evaluating Response to Antineoplastic Drug Combinations in Tissue Culture Models, *Methods Mol. Med.*, 2015, 110: 173-183.
6. Michael K. Gibson, Yi Li, Barbara Murphy, Maha H.A. Hussain, Ronald C. DeConti, John Ensley, Arlene A. Forastiere, Randomized Phase III Evaluation of Cisplatin Plus Fluorouracil Versus isplatin Plus Paclitaxel in Advanced Head and Neck Cancer (E1395): An Intergroup Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group, *Journal of Clinical Oncology* 2005, 2 (15) : 3562-3567
7. Rabik, M. E. Dolan, Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents, *Cancer Treatment Reviews*, 2007, 33: 9–23
8. Albers. J.W., V. Chaudhry, G. Cavaletti, and R. C. Donehower, Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, 2, Article ID CD005228.
9. Leng S., Hao Y., Du D., Xie S., Hong L., Gu H., Zhu X., Zhang J., Fan D., Kung HF., Ursolic acid promotes cancer cell death by inducing Atg5-dependent autophagy, *Int J Cancer*, 2013, 133(12) :2781-90

10. Yim EK., Lee MJ., Lee KH., Um SJ., Park JS., Antiproliferative and antiviral mechanisms of ursolic acid and dexamethasone in cervical carcinoma cell lines, *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(6): 2023-31
11. Zang L., Wu BN., Lin Y., Fu L., Tang ZY., Research progress of ursolic acid's anti-tumor actions, *Chin J Integr Med*, 2014, 20: 72-9
12. Feng, J.H., Wei C., Yu., Xiu-Lian J., Anti-Tumor Activity of Oleanolic, Ursolic and Glycyrrhetic Acid, *The Open Natural Products Journal*, 2009, 2: 48-52
13. Townsend PA, Scarabelli TM, Davidson SM, Knight RA, Latchman DS, Stephanou A., STAT-1 interacts with p53 to enhance DNA damage-induced apoptosis, *J Biol Chem*, 2004, 279:5811–5820
14. Elmore, Susan, Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death, *Toxicol Pathol.*, 2007, 35: 495–516.



KIMIA MEDISINAL, BIOLOGI MOLEKULER DAN BIOTEKNOLOGI (KM)

Validasi Metode Analisis Cemaran Logam Berat Kromium (Cr), Timbal (Pb), Dan Kadmium (Cd) Pada Kerang Hijau (*Perna viridis*) Dan Kerang Darah (*Tegillarca nodifera*) Dari Pantai Kenjeran Surabaya Secara Inductively Coupled Plasma Spectrometry

Kusuma Hendrajaya, Ririn Sumiyani, Dea Navisha, Dini Kartika Putri

Laboratorium Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya 60292, INDONESIA

*Email korespondensi: k_hendrajaya@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang: Akibat beragamnya aktivitas industri dan domestik di kota Surabaya, lingkungan perairan (sungai, laut, danau, tambak, dan lain-lain) dapat tercemari oleh limbah yang mengandung logam berat yang jumlahnya melampaui batas yang telah ditentukan sehingga membahayakan bagi makhluk hidup yang hidup didalam perairan tersebut dan masyarakat di sekitarnya. Beberapa logam berat tersebut misalnya: timbal (Pb), kadmium (Cd), kromium (Cr). Pencemaran logam berat dalam air laut dan sungai akan menyebabkan terjadinya bio-akumulasi logam berat di biota yang hidup di dalamnya seperti ikan, udang, kerang, kepiting dan lain-lain, sehingga biota ini dapat dijadikan sebagai bio-indikator adanya pencemaran logam berat. Kerang hijau (*Perna viridis*) dapat digunakan sebagai bio-indikator logam Pb dan Cr dan kerang darah (*Tegillarca nodifera*) sebagai bio-indikator logam Pb dan Cd.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan metode analisis logam berat Pb dan Cd pada kerang darah (*Tegillarca nodifera*) dan logam berat Pb dan Cr pada kerang hijau (*Perna viridis*) yang valid.

Metode: penentuan Panjang gelombang logam Pb, Cd, Cr terpilih, lalu dilakukan linieritas baku kerja logam Pb, Cd, Cr dengan parameter r dan V_{x_0} . Penentuan nilai batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Selanjutnya ditentukan nilai akurasi dan presisi pada matrik sampel kerang hijau (*Perna viridis*) dan kerang darah (*Tegillarca nodifera*) menggunakan destruksi basah untuk mendapatkan parameter % rekoverti dan koefisien variasi (KV).

Hasil Penelitian: Panjang gelombang yang terpilih untuk logam Cr, Pb, dan Cd berturut-turut adalah 283,563 nm, 283,306 nm, dan 228,802 nm. Kurva baku kerja logam Cr memberikan nilai $r = 0,9993$ dan harga $V_{x_0} = 4,61$ %, kurva baku kerja logam Pb memberikan nilai $r = 0,9998$ dan harga $V_{x_0} = 3,97$ %, serta kurva baku kerja logam Cd memberikan nilai $r = 0,9995$ dan $V_{x_0} = 3,36$ %. Nilai LOD dan LOQ untuk logam Cr, Pb, Cd berturut-turut adalah 0,4608 bpj dan 1,5360 bpj; 0,2256 bpj dan 0,7521 bpj; 0,2285 bpj dan 0,7617 bpj. % Rekoverti logam Cr dan Pb pada kerang hijau adalah 88,29-111,49 % dan 82,92-113,43 %; % Recovery logam Pb dan Cd pada kerang darah adalah 89,52 – 114,18 % dan 82,68 – 103,15 %. Nilai koefisien variasi (KV) untuk logam Cr pada kerang hijau 3,45-12,30 %, $KV \leq 0,5$ KV Horwits pada kadar 2 bpj atau lebih dan KV Pb pada kerang hijau adalah 4,18-15,14 %, $KV \leq 0,5$ KV Horwits pada kadar 1 bpj atau lebih ; logam Pb pada kerang darah 6,37-11,50 % $\geq 0,5$ KV Horwits, logam Cd pada kerang darah 4,45-13,08 % pada kadar 0,5 bpj $KV \leq 0,5$ KV Horwits.

Kesimpulan: Metode analisis logam berat yang memenuhi syarat validasi adalah metode analisis Cr pada kerang hijau pada kadar 2 bpj atau lebih; Pb pada kerang hijau pada kadar 8 bpj atau lebih serta Cd pada kerang darah pada kadar 0,5 bpj atau lebih. Pb pada kerang darah tidak dapat digunakan karena hasil analisisnya yang kurang valid.

Kata Kunci: validasi, Cr, Pb, Cd, kerang.

PENDAHULUAN

Pembangunan di kota-kota besar di Indonesia seperti Surabaya, diikuti dengan perkembangan industri yang pesat baik jenis maupun jumlahnya. Perkembangan industri diikuti dengan peningkatan limbah dari industri tersebut. Salah satu limbah adalah B3 seperti logam berat. Logam berat merupakan bahan buangan yang paling banyak menyebabkan pencemaran sungai, laut atau pantai di berbagai negara. Pada umumnya mengendap di dasar perairan dan membentuk kompleks bersama senyawa organik dan anorganik. Konsentrasi logam Cr pada pesisir pantai ditemukan hampir 2,5 kali lipat dibanding yang ditemukan di perairan sungai di Surabaya¹, hal ini menunjukkan adanya akumulasi pada daerah pantai. Beberapa biota laut juga dapat mempertinggi pengaruh toksik dari berbagai unsur logam berat karena adanya kemampuan untuk mengakumulasi logam berat di dalam tubuhnya melebihi zat yang terkandung di perairan sekitarnya^{2,3}. Logam berat di dalam air laut maupun sedimen air laut dapat diakumulasi oleh banyak spesies hewan laut seperti kerang-kerangan atau tiram^{4,5}.

Kandungan logam dalam tubuh sebagian besar jenis kerang atau tiram telah digunakan untuk mengidentifikasi dan memetakan daerah dengan tingkat pencemaran yang tinggi. Oleh karena itu spesies kerang-kerangan ini dapat digunakan sebagai biomonitor adanya pencemaran pada lingkungan perairan^{6,7,8,9}. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Yusof *et al.*¹¹, menunjukkan bahwa Kerang darah (*Tegillarca nodifera*) dapat digunakan sebagai bioindikator pencemaran logam Pb dan Cd, sedangkan kerang hijau (*Perna viridis*) sebagai bioindikator pencemaran logam Cr. Analisis kandungan logam berat Pb, Cd, dan Cr pada Kerang darah (*Tegillarca nodifera*) dan kerang hijau (*Perna viridis*) dilakukan dengan *Inductively Coupled Plasma Spectrometry* (ICPS). Untuk memastikan metode analisisnya menghasilkan hasil analisis yang sah maka perlu dilakukan validasi metode analisis meliputi selektivitas, linieritas, Batas Deteksi (BD), Batas Kuantitasi (BK), Akurasi, dan Presisi.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Matriks kerang darah (*Tegillarca nodifera*) dan kerang hijau (*Perna viridis*) dari Pantai Kenjeran, Larutan Standard Pb, Cd, Cr (Pro Analisis, Merck), HNO₃ (Pro Analisis, Merck), H₂O₂ (Pro Analisis, Merck), Kertas saring Whatman no.41, Air demineralisata (Lab. Kualitatif Fakultas Farmasi Universitas Surabaya), Gas Argon (welding grade, Samator gas)

Alat

Inductively Coupled Plasma Spectrometry (ICPS) ARL-3410+ Fisons, Alat-alat Gelas, Hot plate, Magnetic stirrer, Thermometer, Oven, Timbangan Analitik (Ohaus tipe Pioneer).

Metode kerja

Pembuatan Baku Standar Pb, Cd, Cr.

Larutan baku induk Pb, Cd, Cr masing-masing 1000 ppm, lalu dibuat larutan standar Pb dengan konsentrasi 0.0 ppm, 0.02 ppm, 0.5 ppm, 1 ppm, 2 ppm, 8 ppm; Cd dengan konsentrasi 0.0 ppm; 0.05 ppm; 0.3 ppm; 0.5 ppm; 0.8 ppm; 1 ppm; Cr dengan konsentrasi 0.0 ppm; 0.3 ppm; 1.0 ppm; 2.0 ppm; 4.0 ppm; 6.0 ppm; 10.0 ppm. Masing-masing dibaca intensitasnya & dibuat kurva konsentrasi Vs intensitas.

Selektivitas

Panjang gelombang untuk logam Pb, Cd, dan Cr dipilih dari *Lines Library* ICPS Fisson 3410+, dengan mempertimbangkan batas deteksi dan adanya gangguan dari logam lain yang ada dalam sampel.

Linieritas

Kurva baku masing-masing logam ditentukan nilai r dan V_{x0}

Penentuan Batas Deteksi (BD) dan Batas Kuantitasi (BK)

BD dan BK ditentukan dengan persamaan $BD = 3 \frac{S_{y/x}}{b}$ dan $BK = 10 \frac{S_{y/x}}{b}$

Pembuatan Kurva Matriks

Matriks sampel ditimbang 2,5 g; 3,0 g; 3,5 g dan didestruksi basah^{11,12} lalu disaring dengan kertas saring "Whatman" 41 dan diencerkan dengan larutan HNO₃ 2% dalam labu ukur 25,0 ml lalu dihomogenkan. Kemudian dibaca intensitasnya. Dibuat kurva bobot matriks Vs intensitas. Didapatkan persamaan regresinya dan nilai koefisien korelasinya (r).

Akurasi dan Presisi

Matriks sampel ditimbang dalam beaker glass secara akurat ± 3 g. Lalu dilakukan seperti poin 2.3.7. Kemudian didapatkan kadar logam Pb, Cd dan Cr total dalam matriks sampel. Dilakukan replikasi 3 kali. Kemudian dihitung % rekoverti, standar deviasi (SD) dan koefisien variasi (KV).

Hasil

Selektivitas

Panjang gelombang terpilih Cd 228,802 nm, Pb 283,306, Cr 283,563

Linearitas

Baku kerja Pb, Cd, Cr didapatkan persamaan regresi, r, dan V_{x0} , berturut-turut, $y = 0,0072x + 0,0418$, 0,9998, 3,97; $y = 0,1002x + 0,0338$, 0,9995, 3,36; $y = 0,0083x + 0,0208$, 0,9993, 4,61.

Batas Deteksi (BD) dan Batas Kuantitasi (BK)

BD dan BK logam Pb, Cd, Cr berturut-turut 0,2285 dan 0,7617 bpj; 0,0445 dan 0,1483 bpj; 0,4244 dan 1,4147 bpj.

Kurva matriks

Persamaan regresi dan nilai r logam Pb dan Cd pada matriks kerang darah $y = 0,0063x + 0,0642$ dan $0,9802$; $y = 0,0063x + 0,0414$ dan $0,9837$. Persamaan regresi dan nilai r logam Pb dan Cr pada matriks kerang hijau $y = 0,0121x + 0,0537$ dan $0,9872$; $y = 0,0390x + 0,0598$ dan $0,9868$

Akurasi dan Presisi

Tabel 3.1. Hasil % Rekoveri Logam Pb pada Sampel Kerang Darah

Bobot (g)	Kadar yang di(+) kan (bpj)	Kadar yang diperoleh (bpj)	\bar{x}	SD	KV (%)	0,5 %KV Horwits	% Rekoveri	rerata
3,0491	0,5	0,44758	0,5119	0,0580612	11,34	8,85	89,52	102,38
3,1009		0,52768					105,54	
3,2015		0,56044					112,09	
3,0673	2	1,90590	2,01693	0,2320301	11,50	7,20	95,30	100,85
3,0426		1,86127					93,06	
3,1503		2,28361					114,18	
3,1088	8	8,13642	7,93812	0,5060036	6,37	5,86	101,71	99,23
3,2076		8,31494					103,94	
3,0931		7,36300					92,04	

Rentang harga % Rekoveri = 89,52 – 114,18 %

Tabel 3.2. Hasil % Rekoveri Logam Cd pada Sampel Kerang Darah

Bobot (g)	Kadar yang di(+) kan (bpj)	Kadar yang diperoleh (bpj)	\bar{x}	SD	KV (%)	0,5 %KV Horwits	% Rekoveri	rerata
3,0491	0,05	0,04151	0,04481	0,0058636	13,09	12,77	83,01	89,62
3,1009		0,04134					82,68	
3,2015		0,05158					103,15	
3,0673	0,5	0,48704	0,45330	0,0325801	7,19	9,01	97,41	90,66
3,0426		0,42202					84,40	
3,1503		0,45083					90,17	
3,1088	1	0,92802	0,88267	0,0392906	4,45	8,15	92,80	88,27
3,2076		0,85877					85,88	
3,0931		0,86123					86,12	

Rentang harga % Rekoveri = 82,68 – 103,15 %

Tabel 3.3. Hasil % Rekoveri Logam Pb pada Matriks Kerang Hijau

Bobot (g)	Kadar yang di(+) kan (bpj)	Kadar yang diperoleh (bpj)	\bar{x}	SD	KV (%)	0,5 % KV Horwits	% <i>Rekoveri</i>	rerata
3,0065	0,5	0,4146		0,0756567			82,92	
3,0133		0,5255	0,4998		15,14	4,44	105,11	99,95
3,0389		0,5592					111,83	
3,0244	1	1,0354		0,0498452			103,54	
3,0679		1,1343	1,0885		4,58	7,90	113,43	108,85
3,0773		1,0957					109,57	
3,1775	8	7,7670		0,3192636			97,09	
3,1650		7,2628	7,628		4,19	5,89	90,79	95,35
3,1563		7,8542					98,18	

Rentang harga % Rekoveri = 82,92 – 113,43 %

Tabel 3.4. Hasil % Rekoveri Logam Cr pada Matriks Kerang Hijau

Bobot (g)	Kadar yang di(+) kan (bpj)	Kadar yang diperoleh (bpj)	\bar{x}	SD	KV (%)	0,5 % KV Horwits	% <i>Rekoveri</i>	rerata
3,0685	0,3	0,3291		0,0354365			109,71	
3,0455		0,2649	0,2883		12,29	9,65	88,29	96,11
3,0430		0,2710					90,33	
3,1175	2	2,0165		0,1372406			100,83	
3,1288		2,2299	2,0734		6,62	7,17	111,49	103,67
3,1843		1,9737					98,69	
3,2541	6	6,3814		0,2120507			97,09	
3,2316		6,0749	6,1435		3,45	6,09	90,79	95,35
3,2235		5,9743					98,18	

Rentang harga % Rekoveri = 88,29 – 111,49 %

PEMBAHASAN

Matriks kerang darah (*Tegillarca nodifera*) dan kerang hijau (*Perna viridis*) diambil dari Pantai Kenjeran dengan bantuan nelayan setempat. setelah dilepaskan dari cangkang dan dibersihkan lalu dihaluskan dengan mortar-stemper dan diblender. Baku kerja yang telah disiapkan dibaca intensitasnya pada λ terpilih pada library dan dibuat kurva baku, kurva baku

Pb, Cd, dan Cr memberikan nilai $r > 0,99$ atau $r^2 > 0,997$ menunjukkan ada hubungan yang linear antara kadar masing-masing logam dengan intensitas yang dibaca alat.^{12,13}

Batas kuantitasi baku Pb, Cd, dan Cr didapatkan 0,7617 bpj; 0,1483 bpj, 1,4147 bpj. Untuk memastikan bahwa metode analisis logam Pb, Cd dalam kerang darah (*Tegillarca nodifera*) dan logam Pb, Cr dalam kerang hijau (*Perna viridis*) menghasilkan hasil analisis yang baik maka dilakukan uji akurasi dan presisi pada 3 konsentrasi yang berbeda pada masing-masing logam dengan 3 replikasi¹⁴, didapatkan hasil akurasi (% recovery) logam Pb dan Cd pada kerang darah (*Tegillarca nodifera*) adalah 89,52 – 114,18 % dan 82,68 – 103,15 %; logam Pb dan Cr pada kerang hijau (*Perna viridis*) adalah 82,92 – 113,43 % dan 88,29 – 111,49 %. Hasil presisi (KV) logam Pb dan Cd pada kerang darah (*Tegillarca nodifera*) adalah 6,37-11,50 % dan 4,45-13,08 %; logam Pb dan Cr pada kerang hijau (*Perna viridis*) adalah 4,18-15,14 % dan 3,45-12,30 %. Menurut AOAC, analit dengan kadar 0,1-10 bpj nilai akurasi 80-110 masih dapat diterima, sehingga metode analisis ini dapat digunakan untuk analisis logam Pb pada kerang darah (*Tegillarca nodifera*) dan kerang hijau (*Perna viridis*) dengan kadar Pb sekitar 8 bpj, sedang pada kadar ≤ 2 bpj akurasi sudah diambang batas yang disyaratkan oleh AOAC. Nilai akurasi logam Cd pada kerang darah dan logam Cr pada kerang hijau cukup baik, hanya ada 1 replikasi yang nilainya sedikit melewati batas yang dipersyaratkan. Presisi untuk menilai keterulangan hasil analisis ditentukan dengan membandingkan nilai % KV dengan nilai 0,5 % KV Horwits ($0,5 \text{ KV Horwits} = 0,5 \cdot 2^{(1 - (0,5 \log X \cdot 10^{-6}))}$).^{12,15} Presisi Pb pada kerang darah menghasilkan keterulangan yang jelek ($\text{KV} \geq 0,5 \text{ KV Horwits}$), Cd pada kerang darah keterulangan yang baik pada analisis kadar Cd 0,5 bpj atau lebih ($\text{KV} \leq 0,5 \text{ KV Horwits}$). Presisi Pb pada kerang hijau menghasilkan keterulangan yang baik pada kadar 1 bpj atau lebih ($\text{KV} \leq 0,5 \text{ KV Horwits}$), Cr pada kerang hijau keterulangan yang baik pada kadar 2 ppm atau lebih ($\text{KV} \leq 0,5 \text{ KV Horwits}$).

KESIMPULAN

Metode analisis logam Pb pada kerang darah tidak dapat menghasilkan hasil yang valid, sedangkan pada kerang hijau dapat dipakai untuk analisis Pb pada kadar minimal 8 bpj. Metode analisis logam Cd pada kerang darah dapat diterapkan untuk analisis Cd pada kadar minimal 0,5 bpj dan metode analisis logam Cr pada kerang hijau dapat digunakan untuk analisis kandungan Cr dengan kadar minimal 2 bpj.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak lupa saya ucapkan terima kasih kepada Dea Navisha dan Dini Kartika Putri Atas bantuannya sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Taftazani A., Distribusi Konsentrasi Logam Berat Hg Dan Cr Pada Sampel Lingkungan Perairan Surabaya. In: Prosiding PPI - PDIPTN Pustek Akselerator dan Proses Bahan – BATAN, 2007 Juli 10, Yogyakarta, BATAN, 2007, 36-45.
2. Hamed, M A, and Emara A M, Marine Molluscs as biomonitors for heavy metal levels in the Gulf of Suez, Red Sea, J. Mar.Syst., 2006, 60; 220-234

3. Nuraini R.A.T., Endrawati H., Maulana I.R., Analisis Kandungan Logam Berat Kromium (Cr) Pada Air, Sedimen Dan Kerang Hijau (*Perna viridis*) Di Perairan Trimulyo Semarang, *Jurnal Kelautan Tropis*, 2017, 20(1):48–55
4. Goldberg ED, Bowen V T, Farrington J W, Harvey G, Martin J H, Parker P L, et al., The Mussel Watch, *Environ. Conservation*, 1978, 5: 101-125
5. B. Y. Kamaruzzaman, M.S. Mohd. Zahir, B. Akbar John, K. C. A. Jalal, S. Shahbudin, S. M. Al-Barwani, J.S. Goddard, Bioaccumulation Some Metals By Green Mussel *Perna viridis* (Linnaeus 1758) From Pekan, Pahang, Malaysia, *Int. J. Biol. Chem.*, 2011, 5 (1): 54-60
6. Goldberg E D, The mussel watch – A first step in global marine monitoring (Article), *Mar. Pollut. Bull.*, 6 (1975) 111.
7. Davies I M and Pirie J M, Evaluation of A “mussel watch” project for heavy metals in Scottish coastal waters, *Mar. Biol.*, 57 (1980) 87-93
8. Manly R, George W O, The Occurrence of some heavy metals in populations of the freshwater mussel *Anodonta anatina* (L.) from the river thames, *Environ. Pollut.*, 14 (1977) 139
9. Yap C K, Edward F B, Tan S G, Determination of heavy metal distribution in the green-lipped mussel *Perna viridis* as bioindicators of heavy metal contamination in the Johore straits and senggarang, Peninsular Malaysia, *Trends Applied Sci. Res.*, 2007, 2:284-294
10. Yusof A M, Yanta N F, Wood A K H, The use of bivalves as bio-indicators in the assessment of marine pollution, *J. Rad. Nucl. Chem.*, 2004, 259 (1): 119-127
11. Rice E W, Baird R B, Eaton A D, Clesceri L S, Editors. *Standard Methods: For the examination of Water and Wastewater*, 22nd Ed, Virginia: American Public Health Assosiation, 2012
12. William Horwitz, *Official Methods of Analysis of AOAC International*, 17th Ed, Virginia: Association of Official Analytical Chemists, Michigan, 2000
13. Miller J.M. and Crowther J.B., *Analytical Chemistry In a GMP Environment*, John Wiley & Sons, New York, 2000, 445-449.
14. Chen C.C., Lam H., Lee Y.C., Zhang X., *Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2004, 16-19
15. Utami A.R., Verifikasi metode pengujian sulfat dalam air dan air limbah sesuai SNI 6989.20: 2009, *Jurnal Teknologi Proses dan Inovasi Industri*. 2017, 2 (1): 19-25

Identifikasi Gen Sitokrom P450 2A6 Alel *9 (CYP2A6*9) pada Subjek Uji Perokok Suku Thionghoa dan Papua Indonesia menggunakan Metode Polymerase Chain Reaction (PCR)

Patramurti, Christine^{1*} Candaya, Evan Julian,² Prabowo, Dismas Adi²

^{1,2} Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta 55282, Indonesia

Corresponding author: Christine Patramurti

Email: patra@usd.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Enzim CYP2A6 adalah salah satu anggota enzim sitokrom P450 yang memiliki bentuk polimorfisme yang tinggi. Bentuk polimorfi suatu gen sangat bervariasi diantara suku bangsa. Salah satu bentuk alel gen yang menyandi enzim ini adalah gen CYP2A6*9, dimana pada gen ini terjadi mutasi titik pada *TATA box* (T-48G) pada ujung '5 yang menyebabkan terjadinya penurunan aktivitas enzim.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi gen CYP2A6*9 pada subjek uji perokok suku Thionghoa dan Papua Indonesia menggunakan metode Polymerase Chain Reaction (PCR)

Metode: Penelitian ini menggunakan desain penelitian *Cross Sectional*. Subjek uji yang terlibat dalam penelitian ini sebanyak 30 orang perokok aktif bersuku Thionghoa dan 30 orang perokok aktif berasal dari suku Papua. Sistem *PCR* yang digunakan adalah primer *forward*, primer *reverse* dan reagen yang digunakan dalam penelitian ini berturut-turut adalah 5'-GAT TCC TCT CCC CTG GAA C-3', 5'- GGC TGG GGT GGT TTG CCT TTA-3', dan Promega *Go Taq Green Master Mix*. Kondisi PCR yang digunakan adalah *initial denaturation* pada suhu 94°C selama 3'; diikuti dengan 30 siklus terdiri dari *denaturation* pada suhu 94°C selama 30", *annealing* pada suhu 60°C selama 30", dan *extension* pada suhu 70°C selama 25"; kemudian diakhiri dengan *final extension* pada suhu 72°C selama 5'. Produk PCR yang dihasilkan berada pada panjang pita 368 bp.

Hasil penelitian: Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dari 30 subjek uji bersuku Thionghoa, sebanyak 7 orang subjek uji teridentifikasi memiliki bentuk alel CYP2A6*9 dengan frekuensi alel sebesar 23%. Sedangkan pada subjek uji yang berasal dari suku Papua tidak satupun subjek uji memiliki alel *9.

Kesimpulan: Adanya alel CYP2A6*9 diantara subjek uji bersuku Thionghoa Indonesia yang diteliti mempengaruhi perilaku merokok subjek uji, sedangkan pada populasi Papua, perilaku merokok tidak dipengaruhi oleh adanya alel *9.

Kata Kunci: Polimorfi, gen sitokrom P450 2A6*9, Suku Thionghoa, Papua, Indonesia

PENDAHULUAN

Gen Sitokrom P450 2A6 (CYP2A6) merupakan gen yang mengekspresikan enzim CYP2A6. Enzim ini bertanggungjawab terhadap 70-90% metabolisme nikotin, suatu senyawa kimia yang dianggap paling bertanggungjawab terhadap timbulnya efek ketergantungan terhadap rokok⁽¹⁾. Enzim ini juga dapat mengaktivasi beberapa senyawa nitrosamin yang terdapat

dalam asap rokok menjadi senyawa alkil diazohidroksida, suatu DNA- *alkylating agents*, suatu senyawa yang bersifat karsinogen⁽²⁾.

Enzim CYP2A6 merupakan salah satu enzim sitokrom P450 yang diketahui memiliki bentuk polimorfi yang tinggi⁽³⁾. Menurut Maggert (2012)⁽⁴⁾, genetik polimorfisme didefinisikan sebagai variasi bentuk dari gen yang menghasilkan dua atau lebih varian dan masing-masing varian memiliki frekuensi yang cukup tinggi. Saat ini terdapat 80 jenis bentuk polimorfi CYP2A6 yang sudah berhasil diidentifikasi (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2A6>). Adanya polimorfisme CYP2A6 akan mempengaruhi aktivitas enzim pada metabolisme senyawa xenobiotik dalam tubuh, baik dengan menurunkan, menghilangkan atau meningkatkan aktivitas enzim⁽⁵⁾.

Bentuk polimorfi enzim CYP2A6 banyak ditemukan pada orang-orang Asia, dengan frekuensi alel nonaktif tinggi⁽⁶⁻⁸⁾. Menurut Nakajima dan Yokoi (2005)⁽⁹⁾ bentuk alel non aktif CYP2A6 pada populasi Asia adalah CYP2A6*4 (11-20%), CYP2A6*7 (4-7%), CYP2A6*9 (20%). Alel CYP2A6*9 merupakan alel yang mempunyai *single-nucleotide polymorphism* (SNP), metabolisme nikotin pada perokok yang memiliki alel CYP2A6*9 akan mengalami penurunan dibandingkan dengan perokok yang mempunyai gen CYP2A6 normal⁽¹⁰⁾. Beberapa penelitian lain menyebutkan adanya alel CYP2A6*9 ini dapat menurunkan risiko terjadinya berbagai jenis penyakit kanker yang disebabkan oleh asap rokok⁽¹¹⁻¹³⁾.

Frekuensi dan jenis alel suatu enzim yang mempunyai bentuk polimorfi sangat bervariasi diantara berbagai suku bangsa karena frekuensi dan jenis alel sangat dipengaruhi oleh faktor genetik. Indonesia merupakan salah satu negara kepulauan yang memiliki gugusan pulau terbesar dan terpanjang di dunia. Kondisi ini menyebabkan Indonesia memiliki tingkat keberagaman suku bangsa yang tinggi. Ras terbesar di Indonesia berasal dari ras Melayu Mongoloid, dimana salah satu suku bangsa dari ras ini adalah suku Thionghoa. Ras ini memiliki kulit yang lebih cerah dibanding suku yang lain. Ras berkulit gelap yang ada di Indonesia berasal dari ras Papua Melanezoid, dimana salah satu suku bangsa dari ras ini adalah suku Papua⁽¹⁴⁾. Berdasarkan kondisi ini, maka penelitian ini bertujuan untuk melihat adanya polimorfi gen CYP2A6 diantara subjek uji bersuku Thionghoa dan Papua Indonesia. Jenis alel yang diteliti adalah alel CYP2A6*9. Metode yang digunakan untuk mengidentifikasi adanya alel CYP2A6*9 diantara subjek uji adalah *Polymerase Chain Reaction* (PCR). PCR merupakan metode molekuler untuk menggandakan potongan DNA hingga berjuta kali lipat dalam waktu yang relatif singkat. Metode ini mampu mengamplifikasi suatu fragmen gen pada templat DNA berdasarkan primer tertentu sehingga dapat dilakukan untuk mengidentifikasi suatu alel dalam sampel DNA⁽¹⁵⁾.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Promega *Go Taq Green Master Mix*, primer *forward* 2A6*9S (5'-GATTCCTCTCCCCTGGAAC-3'), primer *reverse* 2A6*9AS-*wild type* (5'-GGCTGGGGTGGTTTGCCTTTA-3'), *FavorPrep TM Genomic DNA Mini Kit* (*Blood/Cultured Cell*), Tris-Borate-EDTA Buffer (10x), gel agarose (Vivantis), *Gel Red TM Nucleic Acid Gel Stain* (Biotium), VC 100bp *Plus DNA marker* (Vivantis), DNA *loading dye* (Vivantis), etanol 96% (Sigma Chemical Co., St. Louis), aqua bidestilata steril (Ikapharmindo).

Metode

Penentuan subjek uji

Subjek uji yang terlibat pada penelitian ini adalah perokok aktif yang berasal dari suku Thionghoa dan suku Papua Indonesia minimal sampai *third degree relatives*. Masing-masing kelompok subjek uji berjumlah 30 subjek uji, berumur 20-40 tahun, sehat jasmani dan rohani, tidak sedang mengkonsumsi obat-obatan, serta bersedia menandatangani *informed consent*.

Pengambilan sampel darah

Sampel darah diambil dari pembuluh vena subjek uji dan ditampung dalam *vacuumtainer* yang berisi EDTA (1,8mg/mL darah). Darah segar yang diperoleh disimpan pada suhu $\pm 4^{\circ}\text{C}$, sebelum dianalisis. Darah ini kemudian digunakan untuk identifikasi alel CYP2A6*1 dan CYP2A6*4.

Isolasi DNA dari sampel darah

Ekstraksi DNA dari sampel darah dilakukan dengan metode *salting-out* menggunakan reagen *FavorPrep TM Genomic DNA Mini Kit (Blood/Cultured Cell)*. Volume darah yang digunakan sebanyak 1,0 mL. Hasil isolasi DNA total disimpan pada suhu -20°C .

*Identifikasi alel CYP2A6*9 menggunakan metode PCR.*

Amplifikasi alel CYP2A6*9 dilakukan dengan mesin PCR (*Thermal cycler* Perkin Elmer 2400) menggunakan Promega *Go Taq Green Master Mix* dimana kadar genomik DNA masing-masing larutan kira-kira 50 ng pada volume akhir 25 μL . Kondisi PCR digunakan adalah sebagai berikut: *initial* denaturasi pada suhu 95°C (5'); dilanjutkan dengan denaturasi pada suhu 98°C (20"); *annealing* pada suhu 64°C (15") dan ekstensi pada suhu 72°C (30"). Siklus amplifikasi tersebut dilakukan sebanyak 25 kali dan selanjutnya diakhiri dengan *final* ekstensi pada suhu 72°C (5'). Produk PCR dianalisis menggunakan elektroforesis. Alel CYP2A6*1 akan terdeteksi pada pita 368 bp, sedangkan adanya alel CYP2A6*9 tidak akan menghasilkan produk PCR.

Analisis Hasil

Besarnya frekuensi alel CYP2A6*9 pada masing-masing populasi dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$\text{Frekuensi} = \frac{\text{jumlah alel}}{\text{jumlah populasi}} \times 100\%$$

HASIL

Subjek uji yang terlibat pada penelitian ini berasal dari suku Thionghoa dan Papua, masing-masing suku berjumlah 30 orang perokok aktif, berumur antara 20-30 tahun, jumlah rokok yang dihisap (*Cigarette per Day/CPD*) antara 5-25 dengan lama merokok 5-10 tahun (Tabel 1). Hasil isolat DNA dari sampel darah subjek uji berupa larutan yang jernih dan pada tahap identifikasi DNA menggunakan teknik elektroforesis menunjukkan adanya pita tunggal dan tebal dengan ukuran lebih dari 3000 bp (Gambar 1). Hal ini menunjukkan bahwa isolat yang dihasilkan murni, tidak tercemar oleh protein lain serta tidak terdegradasi. Oleh karena itu

isolat DNA yang diperoleh dapat digunakan untuk analisis gen CYP2A6*9 menggunakan metode PCR.

Semua sampel DNA, baik pada populasi subjek uji Thionghoa maupun Papua, sebesar 100% sampel berhasil diamplifikasi dan menghasilkan produk PCR seperti yang dikehendaki (Gambar 2). Pada populasi Thionghoa, persentase subjek uji yang mempunyai gen CYP2A6*9 adalah sebesar 23,4%, sedangkan pada populasi Papua, gen CYP2A6*9 tidak ditemukan diantara subjek uji (Tabel 1).

PEMBAHASAN

Identifikasi gen CYP2A6 pada penelitian ini dilakukan dalam rangka studi polimorfisme gen CYP2A6 di Indonesia. Pemilihan alel CYP2A6*9 didasarkan adanya frekuensi alel *slow metabolizer* seperti CYP2A6*9 yang sangat tinggi pada populasi Asia, terutama pada populasi oriental⁽⁵⁾. Gen CYP2A*9 merupakan gen CYP2A6 yang mengalami mutasi pada posisi TATA box (-48T>G), hal inilah yang menyebabkan penurunan aktivitas enzim CYP2A6⁽³⁾.

Subyek uji yang terlibat dalam penelitian ini merupakan perokok aktif yang berasal dari suku Thionghoa dan Papua (Tabel 1). CPD subjek uji dikelompokkan menjadi tiga, yaitu: *light smokers* (CPD: 1-10), *intermediate smokers* (CPD: 11-20) dan *heavy smokers* (CPD: 21-30)⁽¹⁶⁾. Jenis rokok yang dihisap adalah rokok filter putih yang mempunyai kandungan nikotin sebanyak 12 mg/batang rokok.

Isolasi DNA dari sampel darah subjek uji dilakukan menggunakan reagen *FavorPrep TM Genomic DNA Mini Kit*. Hasil isolat DNA dari kedua kelompok subjek uji menunjukkan kemurnian yang tinggi, sehingga dapat digunakan untuk identifikasi gen CYP2A6*9 menggunakan metode PCR. Penggunaan primer yang spesifik pada PCR dapat digunakan untuk mendeteksi adanya variasi genetik di dalam suatu populasi. Primer yang digunakan primer pada penelitian ini mengacu pada penelitian Yoshida (2003)⁽¹⁷⁾, *primer forward* akan mengamplifikasi ekson 395 sampai 376 dan *primer reverse* mengamplifikasi ekson 48 sampai 28 (Gambar 2). Primer ini hanya mampu menempel pada gen CYP2A6*1, oleh karena itu pada subjek uji yang mempunyai gen CYP2A6*9 tidak akan terbentuk produk PCR (Gambar 3). Adanya perbedaan 1 basa pada gen CYP2A6*9 terhadap gen CYP2A6 (-48T>G) menyebabkan primer tidak dapat menempel pada subjek uji yang memiliki gen CYP2A6*9⁽³⁾.

Amplifikasi gen CYP2A6 menggunakan primer tersebut menghasilkan produk PCR yang berukuran 368-bp (Gambar 3). Hasil analisis produk PCR terhadap 30 sampel dari subjek uji Thionghoa menunjukkan bahwa sebanyak 7 orang subjek uji memiliki gen CYP2A6 dengan frekuensi sebesar 23,4%. Hasil ini mendukung penelitian yang dilakukan oleh Raunio (2012)⁽⁵⁾, dimana bentuk gen CYP2A6*9 banyak ditemukan pada populasi Asia, terutama pada populasi oriental. Gen CYP2A6*9 pada populasi Thionghoa tersebar pada perokok *light smokers*, *intermediate smokers* dan *heavy smokers*. Sedangkan pada 30 sampel yang berasal dari Papua, tidak ada subjek uji yang memiliki gen CYP2A6*9. Hasil ini menunjukkan bahwa adanya alel tidak aktif (CYP2A6*9) pada kedua kelompok subyek uji, tidak berpengaruh pada jumlah rokok yang dihisap. Hal ini konsisten dengan penelitian yang dilakukan oleh Kwon *et al.* (2001)⁽⁶⁾ dan Gambier *et al.* (2005)⁽¹⁸⁾ yang melaporkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara status merokok dengan genotipe CYP2A6. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa variasi genetik CYP2A6 hanya merupakan salah satu

faktor dari efek ketergantungan nikotin. Perilaku perokok selain dipengaruhi oleh faktor genetik juga dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: faktor lingkungan dan sosial serta faktor psikologis^(19,20).

Enzim CYP2A6 selain berperan dalam metabolisme nikotin juga merupakan enzim yang bertanggungjawab pada aktivasi beberapa senyawa nitrosamin yang terdapat dalam tembakau serta metabolisme beberapa senyawa obat. Seseorang yang memiliki alel tidak aktif gen GYP2A6 tidak dapat mengaktivasi senyawa prokarsinogen yang terdapat dalam asap rokok utamanya senyawa TSNA⁽¹³⁾. Beberapa obat juga dimetabolisme oleh enzim CYP2A6, adanya bentuk tidak aktif enzim ini akan menurunkan laju metabolisme obat, sehingga akan mengakibatkan penumpukan obat dalam darah dan secara tidak langsung akan menaikkan risiko penggunaan obat^(21,22). Daigo *et al.* (2002)⁽²³⁾ menemukan bahwa pasien kanker lambung yang mempunyai status *poor metabolizer* CYP2A6 jika diberikan tegafur tidak mampu menghasilkan bentuk aktif metabolit obat pada konsentrasi yang cukup tinggi, sehingga efek terapi yang diharapkan tidak tercapai. Oleh karena itu pengetahuan tentang polimorfisme enzim ini menjadi sangat penting, utamanya pada studi metabolisme beberapa senyawa toksik maupun senyawa karsinogen serta metabolisme senyawa obat.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

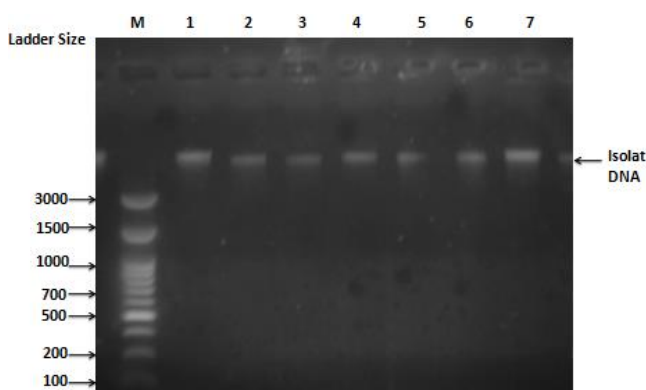
Frekuensi gen CYP2A6*9 diantara subjek uji suku Thiongho yang diteliti ditemukan sebesar 23,4%. Diantara subjek uji suku Papua yang diteliti tidak ditemukan adanya gen CYP2A6*9. Adanya gen CYP2A6*9 diantara kedua kelompok subjek uji tidak mempengaruhi jumlah rokok perhari yang dihisap oleh subjek uji.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005;57(1):79–115.
2. Chowdhury G, Calcutt MW, Guengerich FP. Oxidation of N-Nitrosoalkylamines by Human Cytochrome P450 2A6: Sequential Oxidation to Aldehydes and Carboxylic Acids and Analysis of Reaction Steps. *J Biol Chem.* 2010;285(11):8031–44.
3. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005;57(1):79–115.
4. Maggert KA. Genetics : Polymorphisms , Epigenetics , and Something In Between. 2012.
5. Raunio H, Rahnasto-Rilla M. CYP2A6: genetics, structure, regulation, and function. *Drug Metabol Drug Interact.* 2012;27(2):73–88.
6. Kwon JT, Nakajima M, Chai S, Yom YK, Kim HK, Yamazaki H, et al. Nicotine metabolism and CYP2A6 allele frequencies in Koreans. *Pharmacogenetics.* 2001.
7. Nakajima M, Kwon JT, Tanaka N, Zenta T, Yamamoto Y, Yamamoto H, et al. Relationship between interindividual differences in nicotine metabolism and CYP2A6 genetic polymorphism in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(1):72–8.
8. Yusof W, Gan SH. High prevalence of CYP2A6*4 and CYP2A6*9 alleles detected among a Malaysian population. *Clin Chim Acta.* 2009;403(1–2):105–9.

9. Nakajima M, Yokoi T. Interindividual variability in nicotine metabolism: C-oxidation and glucuronidation. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005;20(4):227–35.
10. Yoshida, R., Nakajima, M., Nishimura, K., Tokudome, S., Kwon, J.-T., dan Yokoi T. Effects of polymorphism in promoter region of human CYP2A6 gene (CYP2A6 * 9) on expression level of messenger ribonucleic acid and enzymatic activity in vivo and in vitro. 2003;9236(3):69–76.
11. Kadlubar S, Anderson JP, Sweeney C, Gross MD, Lang NP, Kadlubar FF, et al. Phenotypic CYP2A6 variation and the risk of pancreatic cancer. *JOP.* 2009;10(3):263–70.
12. Liu Y, Xu Y, Li F, Chen H, Guo S. CYP2A6 deletion polymorphism is associated with decreased susceptibility of lung cancer in Asian smokers: a meta-analysis. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* 2013;34(5):2651–7.
13. Wang Y, Ji J, Liu Y, Deng X, He Q. Passive Smoking and Risk of Type 2 Diabetes : A Meta- Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One.* 2013;8(7):1–6.
14. Na'im, A., Syaputra H. Kewarganegaraan, Suku Bangsa, Agama, dan Bahasa Sehari-Hari Penduduk Indonesia. Jakarta: Badan Pusat Statistik Republik Indonesia; 2011.
15. Rahman MT, Uddin MS, Sultana R, Moue A, Setu M. Polymerase Chain Reaction (PCR): A Short Review. *Anwer Khan Mod Med Coll.* 2013;4(1).
16. Yang M, Kunugita N, Kitagawa K, Kang SH, Coles B, Kadlubar FF, et al. Individual differences in urinary cotinine levels in Japanese smokers: relation to genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(6):589–93.
17. Yoshida R, Nakajima M, Nishimura K, Tokudome S, Kwon J-T, Yokoi T. Effects of polymorphism in promoter region of human CYP2A6 gene (CYP2A6*9) on expression level of messenger ribonucleic acid and enzymatic activity in vivo and in vitro. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Jul;74(1):69–76.
18. Gambier N, Batt a-M, Marie B, Pfister M, Siest G, Visvikis-Siest S. Association of CYP2A6*1B genetic variant with the amount of smoking in French adults from the Stanislas cohort. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(4):271–5.
19. Martini S. Makna Merokok pada Remaja Putri Perokok. 2014;3(2):119–27.
20. Wismanto, B. Sarwo B. Strategi Penghentian Perilaku Merokok. Semarang: Unika Soegijapranata. 2007;21–2.
21. Djordjevic N, Carrillo JA, Gervasini G, Jankovic S, Aklillu E. In vivo evaluation of CYP2A6 and xanthine oxidase enzyme activities in the Serbian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(6):571–8.
22. Tan L, Yu J-T, Sun Y-P, Ou J-R, Song J-H, Yu Y. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(4):320–3.
23. Daigo S, Takahashi Y, Fujieda M, Ariyoshi N, Yamazaki H, Koizumi W, et al. A novel mutant allele of the CYP2A6 gene (CYP2A6*11) found in a cancer patient who showed poor metabolic phenotype towards tegafur. *Pharmacogenetics.* 2002;12(4):299–306.

Gambar dan Tabel



Gambar 1. Hasil analisis kualitatif isolat DNA menggunakan teknik elektroforesis.

M: Marker (100 bp DNA Ladder Geneaid); 1-7: Isolat DNA dari sampel darah subjek uji. (Kondisi Elektroforesis: Fase diam Agarose 1%; Fase Gerak larutan TBE 0,5%; Kecepatan 100V/cm; Vol. Injeksi 5 µL)

Alel CYP2A6*1

Primer forward^[1]_{SEP}5'

5' ————— 3' →

GATTCCTCTCCCCTGGAAC

CTAAGGAGAGGGGACCTTG

5'

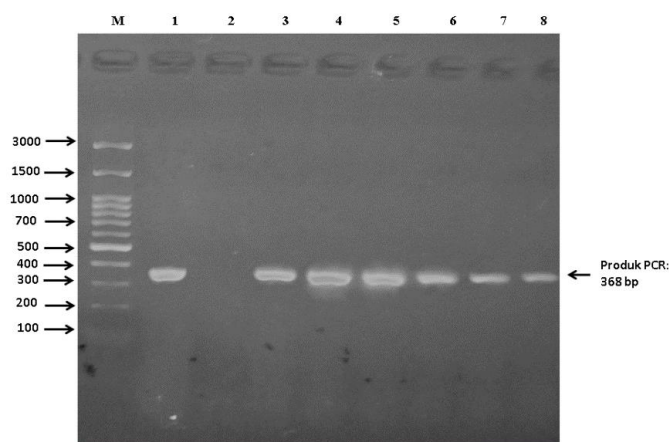
TAAAGGCAAACCACCCCAGCC

ATTCCGTTTGGTGGGGTCGG

← 3'

Primer reverse

Gambar 2. Situs penempelan primer pada sekuen CYP2A6*1



Gambar 3. Identifikasi Produk PCR alel CYP2A6*9 menggunakan tehnik elektroforesis.

M: Marker (100 bp DNA Ladder Geneaid); 1-8: Produk PCR subjek uji.

(Kondisi Elektroforesis: Fase diam Agarose 1%; Fase Gerak larutan TBE 0,5%; Kecepatan 100V/cm; Vol. Injeksi 5 µL)

Tabel 1. Karakteristik Subjek Uji

Karakteristik	Suku	
	Thionghoa	Papua
Jumlah (orang)	30	30
Umur (th):		
Mean ± SD	21,9 ± 2,16	23,33 ± 2,53
Range	20-30	20-28
CPD :		
Mean ± SD	12,96 ± 4,80	10,30 ± 6,22
Range	5-25	3-24
Lama merokok (th):		
Mean ± SD	5,8 ± 1,17	8,03 ± 3,2
Range	5-8	5-18

Tabel 2. Frekuensi Gen CYP2A6*9 pada Populasi Thionghoa dan Papua

Subjek Uji (n = 30)	Frekuensi CYP2A6*9 (%)	Frekuensi CYP2A6*1 (%)
Thionghoa	23,4	76,6
Papua	0	100

Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Secara *In Silico* Senyawa 1-Benzil-3-benzoilurea dan Analognya Sebagai Antikanker Melalui Hambatan Reseptor BRAF Kinase

Suhud, Farida¹*IGA Satria Adi Mulyadarma¹ Siswandono²

¹Laboratorium Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya 60293, INDONESIA

²Laboratorium Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, INDONESIA

*Email korespondensi: faridasuhud@yahoo.com

ABSTRAK

Reseptor BRAF Kinase berperan penting dalam mutasi gen, induksi proliferasi sel yang tidak terkontrol, dan memfasilitasi transformasi sel malignan. Hambatan terhadap reseptor BRAF Kinase sangat penting sehingga menjadi target ideal untuk terapi sebagai antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya (4-Cl; 3-Cl; 2-Cl; 3,4-Cl; 2,4-Cl; 4-CH₃Cl; 3-CH₃Cl; 2-CH₃Cl; 4-CH₃; 4-C₂H₅; 3-C₂H₅; 2-C₂H₅; 4-C₃H₇; 4-C₄H₉; 4-F; 4-CF₃; 3-CF₃; 2-CF₃; 4-Br; 4-CH₃Br, 4-NO₂; 4-OCH₃) sebagai antikanker melalui hambatan reseptor BRAF Kinase. Hambatan pada reseptor BRAF Kinase dengan kode PDB 5HI2 dengan pembandingan hidroksiurea dan sorafenib secara *in silico* dilakukan dengan metode penambatan molekul. Senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dibuat struktur 2D dan 3D dengan *software ChemBioDrawUltra* 13.0 dan *ChemBio3D Ultra* 13.0. Struktur 2D digunakan untuk mencari data sifat fisikokimia (lipofilik, elektronik, sterik), F (bioavailabilitas) dan LD₅₀ (toksisitas) dengan *ACD I-Lab*. Struktur 3D digunakan untuk penambatan molekul pada ligan asli reseptor BRAF Kinase (5HI2) menggunakan *Molegro Virtual Docker* (MVD) 6.0.0 untuk mendapatkan RS (*rerank score* yang menggambarkan aktivitas). Persamaan terbaik dari bioavailabilitas ($F > 70\% = -1,066 \text{ ClogP} + 0,130 \text{ ClogP}^2 + 0,080 \text{ pKa} - 0,003 \text{ CMR} + 1,911$), aktivitas ($\text{Rerank score} = 2,064 \text{ Estaf} + 1,804 \sigma + 3,729 \text{ ClogP}^2 - 29,841 \text{ ClogP} - 40,151$), toksisitas LD_{50 mouse} ($= -7,422 \text{ Mw} - 117,197 \text{ pKa} + 260,565 \pi + 4342,379$) dan LD_{50 rat} ($= 3,559 \text{ CMR} - 0,053 \text{ Etot} - 166,096 \pi^2 + 84,737\pi + 1253,150$). Data hasil penambatan molekul 1-benzil-3-(4-etil) benzoilurea memiliki nilai *rerank score* terbaik (-102.939 kkal/mol), lebih negatif dibandingkan senyawa pembandingan Hidroksiurea (-34,609 kkal/mol), Sorafenib (-81,242 kkal/mol) dan senyawa induk 1-benzil-3-benzoilurea (-91,718 kkal/mol), sehingga dapat diteliti lebih lanjut sebagai calon obat.

Kata Kunci: 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya, *in silico*, hambatan reseptor BRAF Kinase, antikanker.

PENDAHULUAN

Kanker adalah pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal, berkembang dengan cepat, tidak terkontrol, dan akan terus membelah diri^{4,7,13}. Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. 8.8 juta penduduk dunia mati karena disebabkan oleh kanker²². Prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang^{9,10}.

Terapi kanker dapat menggunakan obat kemoterapi yang dapat membunuh sel-sel kanker, namun juga dapat membunuh sel normal. Terkadang lebih dari satu pengobatan yang digunakan contohnya operasi untuk memotong kanker atau dengan radioterapi untuk mencegah kanker semakin menyebar dan membesar. Saat ini, pengobatan modern menggunakan *targeted drug therapy*. *Targeted drug therapy* merupakan pengobatan yang mengidentifikasi dan menyerang secara spesifik sel kanker dengan tidak membahayakan sel lain^{2,3,4,7,13,14,16}

Salah satu target pengobatan *targeted drug therapy* yang sedang berkembang saat ini adalah reseptor BRAF Kinase yang berperan penting dalam mutasi gen, induksi proliferasi sel yang tidak terkontrol, dan memfasilitasi transformasi dari malignan. Hambatan terhadap BRAF Kinase merupakan pendekatan terapi kanker. Beberapa *BRAF Kinase Inhibitor* telah terbukti sebagai antikanker yang potent khususnya pada mutasi BRAFV600E. RAF merupakan singkatan dari (*rapidly accelerated fibrosarcoma*), sedangkan B-RAF artinya protein kinase B yang merupakan mediator terjadinya kanker^{4,6}.

Semua kemungkinan onkogenik dari mutasi BRAF Kinase ditemukan pada berbagai lini sel. Ketika terjadi mutasi melalui reseptor BRAF Kinase, maka pada frekuensi yang besar dapat terjadi kanker seperti melanoma (66%), kanker tiroid (35-70%), kanker kolorektal (5-20%), kanker liver (14%), dan kanker ovarian (30%). Mutasi BRAF terdeteksi pada kasus primer kanker termasuk melanoma, karsinoma kolorektal, dan neoplasma ovarium. Mutasi tidak terdeteksi pada kanker payudara, kanker prostat, kanker paru-paru, kanker sel skuamosa kepala, dan leher⁶.

Penemuan obat baru yang dilakukan di laboratorium (*in vitro* dan *in vivo*) membutuhkan waktu panjang^{5,20}, banyak kendala yang di alami, diperlukan biaya yang sangat besar lebih kurang Rp. 1 trilyun. Dari 10.000 senyawa baru yang berhasil di sintesis, setelah melalui uji fisiko kimia, aktivitas, farmakokinetik dan farmakodinamik serta uji klinik, hanya satu senyawa yang memenuhi syarat. Tahapan yang memakan biaya dan waktu besar dapat dipotong dengan menggunakan teknik *in silico*²⁰.

Pada penelitian ini, dipilih pendekatan *in silico* dengan metode penambatan molekul sebagai awal untuk memprediksi aktivitas biologis. Penelitian sebelumnya telah diketahui bahwa 1-benzil-3-benzoilurea adalah senyawa yang terbukti dapat menghambat pertumbuhan kultur sel MCF-7 pada kanker payudara. IC₅₀ 1-benzil-3-benzoilurea (384.87 µM) lebih kecil dibandingkan dengan IC₅₀ hidroksiurea (1228.96 µM), yaitu senyawa yang telah terbukti sebagai antikanker. Gugus yang sama pada hidroksiurea dan 1-benzil-3-benzoilurea adalah urea^{18,19}.

Sorafenib sebagai *BRAF Kinase Inhibitor* dan merupakan ligan asli pada *BRAF Kinase* dengan kode PDB 5HI2 memiliki gugus urea seperti senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya. Kesamaan gugus urea sebagai farmakofor menjadi dasar untuk pengembangan obat²⁰.

Oleh karena itu, pada penelitian ini untuk memprediksi aktivitas secara *in silico*, dirancang senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya (2-kloro, 3-kloro, 4-kloro, 2,4-dikloro, 3,4-dikloro, 4-klorometil, 3-klorometil, 2-klorometil, 4-bromometil, 4-bromo, 4-propil, 4-triflourometil, 3-triflourometil, 2-triflourometil, 4-nitro, 4-etil, 3-etil, 2-etil, 4-metil, 4-*t*-butil, 4-fluoro, 4-metoksi) dengan pendekatan lipofilik, elektronik dan sterik. Senyawa-2 ini dan hidroksi urea ditambatkan pada ligan asli pada *BRAF Kinase* dengan kode PDB 5HI2. Turunan urea yang sudah beredar dan digunakan untuk antikanker yaitu Hidroksiurea dan

Sorafenib berperan sebagai pembanding. Penambatan dua puluh tiga senyawa tersebut dan hidroksiurea atas dasar gugus farmakofor yang sama. Selain prediksi aktivitas, dilakukan juga prediksi bioavailabilitas dan toksisitas untuk mendukung prediksi aktivitas.

BAHAN DAN METODE

ChemBioDraw Ultra 13.0. digunakan untuk menggambar struktur 2D hidroksiurea dan sorafenib sebagai senyawa pembanding serta senyawa 1 - benzil-3-benzoilurea dan analognya. Struktur 3D dibuat dengan program *ChemBio3D Ultra* 13.0. Pada proses penambatan molekul diperlukan struktur 3D yang paling stabil dari suatu senyawa. Interaksi senyawa obat dengan reseptor digunakan untuk prediksi aktivitas secara *in silico*. Interaksi ini dapat dilihat dengan menggunakan program *Molegro Virtual Docker* 6.0. Interaksi yang terjadi pada reseptor yang berpotensi menjadi sisi aktif reseptor (tempat ligan akan berikatan), dilakukan pencarian rongga (*cavity*). Tahap selanjutnya adalah menginteraksikan ligan pada rongga yang telah dipilih. Setelah proses *docking* selesai, akan keluar hasil berupa parameter *docking* seperti *moldockscore*, *rerank score*, RMSD dan *HBond*. Data parameter sifat fisikokimia senyawa obat, seperti ClogP, CMR dan Mw dapat diperoleh dari program *ChemBioDraw Ultra* dengan memasukkan gambar struktur 2D. Untuk mendapatkan data Etot dapat dilihat pada *ChemBio3D Ultra*. Data pKa; parameter toksisitas yaitu LD50; serta parameter bioavailabilitas yaitu F dapat diperoleh dari program *ACD/I-Lab Prediction Engine*. Program ini diakses melalui <https://ilab.acdlabs.com/iLab2/>. Untuk mengetahui hubungan prediksi bioavailabilitas, aktivitas, dan toksisitas dengan sifat fisikokimia digunakan program statistik SPSS 23. SPSS versi 23 (*Statistical Package for The Social Sciences*) merupakan suatu sistem analisis data yang komprehensif.

HASIL

Hasil bioavailabilitas yang diperoleh tidak sesuai dengan teori hubungan struktur dan aktivitas. Interaksi ligan dan asam amino berupa ikatan hydrogen, sebagian besar gugus urea senyawa uji berinteraksi dengan asam amino glutamat (Glu501) dan aspartat (594), hal ini menunjukkan bahwa urea adalah farmakofor untuk antikanker melalui hambatan reseptor BRAF Kinase seperti pada pembanding Sorafenib. Interaksi sterik (ikatan *van der waals*) menunjukkan semuanya berinteraksi dengan asam amino Lisin (Lys483), leusin (Leu514), metionin (Met484) dan valin (Val482 dan Val471) pada gugus benzil sehingga gugus benzil juga merupakan farmakofor untuk aktivitas antikanker melalui hambatan terhadap reseptor BRAF Kinase. Interaksi sterik dengan asam amino lainnya pada sisi lain dari gugus benzoil dan urea akan memperkuat ikatan obat-reseptor sehingga aktivitas antikanker menjadi lebih baik. Interaksi senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dapat dilihat pada Gambar 1. Dengan RMSD 1,648 hasil *rerank score* (RS) dari senyawa pembanding menunjukkan sorafenib - 81,242 kkal/mol, hidroksiurea -34,609 kkal/mol. Seluruh senyawa uji menunjukkan nilai RS yang lebih kecil dibanding sorafenib dan hidroksiurea sebagai pembanding dengan rentang -91,718 sampai -102,939 kkal/mol. Senyawa uji 1-benzil-3-(4-etil)-benzoilurea menunjukkan nilai *rerank score* paling negatif dibandingkan dengan analog lainnya dengan nilai *rerank score* -102,939 kkal/mol.

Prediksi toksisitas dilakukan dengan uji toksisitas LD50. LD50 adalah dosis yang diberikan pada sekelompok hewan uji dan memberikan hasil 50% hewan mati. Makin kecil nilai LD50, makin toksik senyawa obat tersebut¹⁵. Dari hasil uji prediksi toksisitas dengan

menggunakan program *ACD I-lab* secara umum $LD_{50mouse}$ maupun LD_{50rat} senyawa senyawa uji 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya $> LD_{50}$ Sorafenib, artinya prediksi toksisitas lebih rendah dibanding senyawa pembanding yang merupakan *targeted drugtherapy*. Senyawa calon obat dengan substituen 2-kloro, 3-kloro, 4-kloro, 4-etil, 3-etil, 2-etil, dan 4-propil memiliki efek toksik terhadap *mouse* yang paling rendah dibandingkan dengan seluruh senyawa calon obat yang diuji dengan dosis $LD_{50mouse}$ adalah 1500 mg/kg. Sedangkan calon obat dengan substituen 4-klorometil, 3-klorometil, dan 2-klorometil memiliki efek toksik terhadap *rat* yang paling rendah dengan dosis LD_{50rat} sebesar 2000 mg/kg.

Persamaan regresi terbaik untuk bioavailabilitas adalah persamaan regresi tiga parameter dengan persamaan:

$$F > 70\% = -1,066 \text{ ClogP} + 0,130 \text{ ClogP}^2 + 0,080 \text{ pKa} - 0,003 \text{ CMR} + 1,911$$

$$(n = 23; r = 0,762; SE = 0,086682; F = 6,237; sig = 0,002)$$

Persamaan regresi terbaik untuk aktivitas *rerank score* (RS) adalah persamaan regresi tiga parameter dengan persamaan:

$$\text{Rerank score} = 2,064 \text{ Estaft} + 1,804 \sigma + 3,729 \text{ ClogP}^2 - 29,841 \text{ ClogP} - 40,151$$

$$(n = 23; r = 0,698; SE = 2,194519; F = 4,267; sig = 0,013)$$

Persamaan regresi terbaik untuk LD_{50} *mouse* dan *rat* adalah persamaan regresi tiga parameter dengan persamaan:

$$LD_{50} \text{ Mouse} = -7,422 \text{ Mw} - 117,197 \text{ pKa} + 260,565 \pi + 4342,379$$

$$(n = 23; r = 0,793; SE = 140,87733; F = 10,062; sig = 0,000)$$

$$LD_{50} \text{ Rat} = 827,164 \text{ CMR} - 18,977 \text{ Etot} - 280,408 \pi^2 - 60,122 \pi - 5817,836$$

$$(n = 23; r = 0,768; SE = 279,11505; F = 6,480; sig = 0,002)$$

PEMBAHASAN

Bioavailabilitas diukur dari jumlah bahan obat aktif terabsorpsi dari produk obat yang tersedia di sirkulasi sistemik dan tersedia di *site of Action*. Rentang nilai bioavailabilitas adalah 0-1. Semakin tinggi nilai bioavailabilitas maka dapat disimpulkan semakin banyak bahan aktif dari produk obat yang terabsorpsi dan berinteraksi dengan reseptor. Parameter Bioavailabilitas adalah F. F diperoleh dari program *ACD/I-LabPrediction Engine* dari *Advances Chemistry Development, Inc.* Hasil yang diperoleh tidak sesuai dengan teori hubungan struktur dan aktivitas, sehingga disarankan untuk dilakukan pengujian ulang dengan *software* yang berbeda.

Pengembangan *targeted drug therapy* untuk hambatan pada reseptor BRAF Kinase sangat dibutuhkan demi menekan prevalensi maupun angka kematian pada kasus kanker. Reseptor BRAF Kinase dengan kode PDB 5HI2 merupakan makroprotein tempat obat Sorafenib menyerang secara selektif. Sorafenib adalah senyawa dengan gugus farmakofor urea yang bekerja selektif sebagai inhibitor pada reseptor BRAF Kinase. *In silico* penambatan molekul memprediksi konformasi yang menghasilkan ikatan obat reseptor yang optimal dan dapat memprediksi kestabilan kompleks secara komputasi. Penambatan molekul ini memerlukan

data DNA, RNA maupun protein dalam tubuh. Data tersebut berdasarkan hasil penelitian yang dipresentasikan dalam bentuk struktur tiga dimensinya yaitu format PDB (*Protein Data Bank*)²³. Komponen *Root mean square deviation* (RMSD) adalah bagian penting dalam identifikasi *rerank score*. RMSD merupakan indikator reliabilitas dalam penambatan molekul, dimana jika nilai RMSD yang diperoleh kurang dari 2 maka metode penambatan tersebut dikatakan baik serta memiliki nilai validitas yang tinggi²⁴. Dengan RMSD 1,648 hasil *rerank score* (RS) dari senyawa pembanding menunjukkan sorafenib -81,242 kkal/mol, hidroksiurea -34,609 kkal/mol. Seluruh senyawa uji menunjukkan nilai RS yang lebih kecil dibanding sorafenib dan hidroksiurea sebagai pembanding dengan rentang -91,718 sampai -102,939 kkal/mol. Senyawa uji 1-benzil-3-(4-etil)-benzoilurea menunjukkan nilai *rerank score* paling negatif dibandingkan dengan analog lainnya dengan nilai *rerank score* -102,939 kkal/mol dimana nilai *rerank score* yang semakin negatif menunjukkan ikatan obat-reseptor yang lebih stabil dan diprediksi aktivitasnya lebih baik, prospek yang baik untuk penemuan obat baru antikanker, namun tetap harus dipertimbangkan bioavailabilitasnya dan toksisitasnya. Aktivitas yang lebih baik ini diperkirakan karena adanya gugus etil (C₂H₅) yang meningkatkan sifat lipofilik dari senyawa 1-benzil-3-benzoilurea. Gugus etil juga memiliki sifat lipofilisitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan metil sendiri ditunjukkan dengan nilai koefisien partisi (ClogP) yang lebih besar yaitu 4,067 dengan metil yang bernilai 3,538.

Hasil uji prediksi toksisitas dengan menggunakan program *ACD I-lab* secara umum LD₅₀mouse maupun LD₅₀rat senyawa senyawa uji 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya > LD₅₀ Sorafenib, artinya prediksi toksisitas lebih rendah dibanding senyawa pembanding yang merupakan *targeted drugtherapy*.

Dari prediksi aktivitas dan toksisitas, senyawa uji merupakan prospek ke depan sebagai calon obat.

KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat hubungan nonlinier antara perubahan struktur, sifat fisikokimia (lipofilik, elektronik, dan sterik) terhadap prediksi bioavailabilitas (F), prediksi aktivitas (*rerank score*) calon obat antikanker melalui hambatan reseptor BRAF Kinase secara *in silico* dan prediksi toksisitas LD₅₀rat oral senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya. Terdapat hubungan linier antara perubahan struktur, sifat fisikokimia (lipofilik, elektronik, dan sterik) terhadap prediksi toksisitas (LD₅₀mouse oral) senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya. Rekomendasi yang dapat diberikan adalah meneliti lebih lanjut senyawa 1-benzil-3-(4-etil)-benzoilurea serta menghitung dengan memasukkan data parameter sifat fisikokimia senyawa-2 analog 1-benzil-3-benzoilurea ke dalam tiga persamaan terbaik yang dihasilkan untuk mendapatkan senyawa dengan aktivitas lebih baik dibandingkan Sorafenib, bioavailabilitas lebih besar namun toksisitasnya rendah. Berdasarkan persamaan bioavailabilitas, aktivitas, dan toksisitas, Senyawa analog yang dipilih berikutnya adalah struktur senyawa dengan gugus-gugus yang memiliki sifat-sifat lipofilik besar sebelum dilanjutkan sintesis dan pengujian secara *in vitro* dan *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

1. ACD Labs. *ACD/I-Lab Online Property Prediction*. Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com. 2017.
2. American Cancer Society. *Targeted Therapy*. (online). American Cancer Society, Inc., Atlanta, Georgia, www.cancer.org. 2017. (<http://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatmenttypes/targeted> therapy.html , diakses 25 februari 2017)
3. American Cancer Society. *Targeted therapy for breast cancer*. American Cancer Society, Inc., Atlanta, Georgia, www.cancer.org. 2017. (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html> diakses 25 februari 2017).
4. Avendano C, Carlos JM. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs 2nd ed*, Elsevier USA,UK, Netherlands; 2015. p. 427-431
5. Ekins S, Mestres J, Testa B. *In Silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond*; 2007: 152 (1): 21 -37.
6. Hala Bakr El-Nassan. Recent progress in the identification of BRAF Inhibitors as anti - cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*.2014: 74: 170-205
7. Hardjono S, Siswandono, Diyah NW. *Obat Antikanker*. Airlangga University Press, Surabaya; 2016. h. 22-27, 62-65, 81-102
8. Jaggi S dan Batra PK. *SPSS: An Overview*, Library Avenue, New Delhi . 2004.
9. Kementerian Kesehatan Indonesia. *Infodatin pusat data dan informasikementerian kesehatan RI Stop Kanker Situasi Penyakit Kanker*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta. 2015. h. 1-6.
10. Kementerian Kesehatan Indonesia. *Buletin Jendela Data dan InformasiKesehatan: Situasi Penyakit Kanker*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta; 2015. h.1 -35
11. Macmillan Cancer Support. *Hydroxyurea*, (online). 2016. (<http://www.macmillan.org.uk/cancerinformation/cancertreatment/treatmenttypes/chemotherapy/individualdrugs/hydroxycarbamide.aspx>, diakses 20-2-2017)
12. Molegro ApS. *Molegro Virtual Docker: User Manual*, ApS. Aarhus, Denmark; 2013.
13. National Cancer Institute. *Cancer* (on line). 2017.
14. (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancerterms/search?contains=false&q=cancer>, diakses 20-2-2017)
15. National Cancer Institute. *Cancer* (on line). 2017.
16. (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/targeted-therapy>, diakses 20-2-2017)
17. Paramveer D, Chanchal M, Paresh M, Rani A, Shrivastava B, Nema R. *Effective Alternative Methods of LD50 Help to Save Number of Experimental Animals*, J. Chem. Pharm. Res, 2010: 2 (6): 450-453.
18. Payne S, Miles D. *Mechanism of Anticancer Drugs*. CRC Press; 2008. p.34-46.
19. RCSB PDB. *Protein Data Bank*, New Jersey, USA, www.rcsb.org; 2017.
20. Suhud F, Siswandono, Budiati T. *Synthesis and Activity Evaluation of a NovelLead Compound 1-Benzyl-3-Benzoylurea as Antiproliferative Agent*. World Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015: 3 (2): 192-195.
21. Suhud F. Disertasi tidak dipublikasikan, Universitas Airlangga, Surabaya . 2015. h. 3-4.
22. Siswandono. *Kimia Medisinal I*. Airlangga University Press, Surabaya; 2016. h.11-29, 491-539..

23. Thomas G. *Fundamental of Medicinal Chemistry*. John Wiley & Sons Ltd, England; 2003. Chapter 78: p. 80-84
24. WHO. *Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. International Agency for research on Cancer, Prancis; http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. 2017, diakses 20-2-2017)
25. Yanuar A. *Penambatan Molekular: Praktek pada Aplikasi pada VirtualScreening*. Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok; 2012. h. 1-3.
26. Zukhrullah. *Kajian Beberapa Senyawa Antiinflamasi: Docking terhadap Siklooksigenase-2 Secara In Silico*, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 2014; 16 (1): 37- 44

Pemodelan Molekul, Sintesis dan Uji Sitotoksik *N*-(Fenilkarbamotioil)-4-Klorobenzamida Sebagai Kandidat Antikanker Payudara

Kesuma, Dini^{1*}, Siswandono², Purwanto, Bambang T², Rudyanto, Marcellino³

¹Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya 60293

²Bagian Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya 60286

³Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya 60286

Corresponding author : Dini Kesuma*, Email : dinikesuma@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang : Jenis kanker yang menyebabkan kematian tertinggi pada perempuan Indonesia adalah kanker payudara. Tingginya prevalensi penyakit ini menjadi masalah yang serius dalam dunia kesehatan.

Tujuan: Untuk mendapatkan senyawa antikanker payudara baru turunan *N*-(fenilkarbamotioil)-benzamida, yaitu senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida, pada penelitian ini dilakukan pemodelan molekul, sintesis dan uji sitotoksik pada sel kanker payudara MCF-7. Modifikasi struktur senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-benzamida ini untuk meningkatkan aktivitas sitotoksik dengan mempertimbangkan faktor hidrofobik dan elektronik berdasarkan metode Topliss.

Metode: Dalam pemodelan molekul secara *in silico*, dilakukan melalui *docking* antara senyawa uji dengan Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) (PDB.1M17). Selanjutnya senyawa disintesis dari reaksi 4-klorobenzoil klorida dengan *N*-feniltiourea. Struktur molekul dikonfirmasi menggunakan FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR dan Spektroskopi Massa. Aktivitas antikanker diuji secara *in vitro* terhadap sel kanker payudara manusia (MCF-7) dengan menggunakan uji MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida).

Hasil: Hasil sintesis senyawa uji sesuai dengan analisis spektroskopi dan menunjukkan nilai RS (*Rerank Score*) serta aktivitas antikanker yang lebih baik dari senyawa pembanding Hidroksiurea. Nilai IC₅₀ senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida : 0.53 mM delapan belas kali lebih aktif dari Hidroksiurea: 9.76 mM. Senyawa baru ini lebih sesuai dengan tempat pengikatan enzim daripada Hidroksiurea, sehingga dapat menjelaskan aktivitas penghambatan yang lebih baik, serta tidak toksik pada sel normal Vero. **Kesimpulan:** Senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida telah disintesis dan sangat potensial sebagai agen antikanker terhadap garis sel karsinoma payudara manusia (sel MCF-7).

Kata Kunci: *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida, antikanker payudara, sel MCF-7, *Docking*, EGFR.

PENDAHULUAN

Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) diketahui bahwa tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia dan sampai saat ini terus meningkat jumlah penderitanya.

Jenis kanker yang menyebabkan kematian tertinggi pada perempuan Indonesia adalah kanker payudara. Tingginya prevalensi penyakit ini menjadi masalah yang serius dalam dunia kesehatan^{1,2}. Tiourea adalah senyawa yang mengandung atom sulfur dan nitrogen yang struktur kimianya serupa dengan senyawa urea yang sudah digunakan saat ini sebagai antikanker, seperti hidroksiurea, nitrosourea dan 5-fluorouracil^{3,4,5}.

Telah dilaporkan adanya resistensi terhadap Hidroksiurea (HU) pada pasien trombositemia esensial^{6,7}. Penggunaan Hidroksiurea secara klinik mulai berkurang, tetapi dalam penelitian biokimia dan pengembangan obat antikanker Hidroksiurea digunakan sebagai inhibitor replikasi DNA⁸. Data penelitian menunjukkan adanya aktivitas hidroksiurea yang belum maksimal karena bersifat hidrofilik dengan kemampuan penembusan membran yang kurang baik, sehingga diperlukan pengembangan obat antikanker baru turunan urea dan tiourea yang lebih bersifat lipofilik, penembusan membran lebih baik, sehingga aktivitasnya lebih poten^{9,10,11,12}. Li¹⁰ mensintesis senyawa turunan feniltiourea: *N-benzyl-N-(X-2-hydroxybenzyl)-N'-phenylthiourea* yang mempunyai aktivitas sitotoksik pada sel MCF-7 dengan mekanisme kerja menghambat EGFR serta HER-2. Nakisah¹¹ juga telah membuktikan bahwa senyawa *Carbonylthiourea* mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7.

Pada penelitian ini disintesis senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida (4-CL-BFKT), adanya substituen 4-kloro akan meningkatkan sifat lipofilik dan elektronik senyawa, dibandingkan dengan senyawa induk *N*-(fenilkarbamotioil)-benzamida (BFKT), sehingga akan meningkatkan ikatan obat dan reseptor dan aktivitas akan meningkat^{13,14,15}. Diawali dengan prediksi aktivitas dengan pemodelan molekul secara *in silico*, *docking* senyawa uji dengan EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) kode PDB:1M17. menggunakan program Molegro Virtual Docker (MVD)^{5,5}¹⁶. Reseptor EGFR(1M17) dipilih karena sebagai ligan adalah Erlotinib¹⁰, obat antikanker yang mekanismenya sebagai senyawa penghambat *EGFR Pathway*^{5,17}. Senyawa uji disintesis dari *N*-feniltiourea dengan 4-klorobenzoil klorida melalui reaksi substitusi nukleofilik asil^{18,19}. dan diidentifikasi dengan spektroskopi IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR dan HRMS²⁰.

Aktivitas antikanker melalui uji sitotoksik dengan metode MTT *assay* secara *in vitro* pada sel kanker payudara MCF-7 dan sel normal Vero²¹. Hasil uji aktivitas antikanker akan diperoleh nilai IC₅₀ dan dibandingkan dengan Hidroksiurea. Dari hasil penelitian ini diperoleh kandidat obat antikanker payudara baru turunan tiourea yang mempunyai aktivitas antikanker yang poten pada sel kanker payudara MCF-7.

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan

Bahan untuk sintesis meliputi: feniltiourea, 4-klorobenzoil klorida (Sigma Aldrich), Tetrahidrofur (THF), trietilamin (TEA), aseton, etil asetat, *n*-heksana, kloroform, etanol dan Bahan untuk uji aktivitas: senyawa 4-CL BFKT dan HU, kultur sel MCF-7 dan Vero, media kultur DMEM dan M199, dapar fosfat salin (PBS), FBS (Fetal Bovine Serum), Tripsin, Penicillin-Streptomycin, Fungizon, DMSO, MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida) 0,5 mg/mL, SDS 10% dalam HCl 0,01 N.

Alat

Alat gelas untuk sintesis, Corning *Hot Plate* P351, Fisher-John Electrothermal Mel-Temp, Spektrofotometer Jasco FT-IR 5300, Spektrometer ¹H-NMR dan ¹³C-NMR Agilent 500 MHz dengan sistem konsol DD2 pada frekuensi 500 MHz (¹H) dan 125 MHz (¹³C), Spektrometer Massa Waters. Alat untuk uji sitotoksik: Inkubator CO₂ 5%, LAF, mikropipet beserta *blue* dan *yellowtip*, tabung reaksi, vortex, *microplate 96 well*, *Conical tube*, mikroskop inverter, hemositometer, ELISA-reader. Pemodelan molekul: ChemBioDraw Ultra 15.0, Molegro Virtual Docker (MVD) 5.5.

Metode

Pemodelan Molekul

Prediksi aktivitas dengan pemodelan molekul secara *in silico*, *docking* senyawa uji dengan Reseptor EGFR kode PDB:1M17 dari Protein Data Bank (PDB) menggunakan program Molegro Virtual Docker (MVD) 5.5. Reseptor EGFR(1M17) dengan ligan Erlotinib¹⁰. Sebagai senyawa pembanding digunakan Hidroksiurea.

Sintesis Senyawa N-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida / (4-Cl-BFKT)

Pada labu alas bulat *N*-feniltiourea dicampur dengan tetrahidrofuran dan TEA. Ditambahkan larutan benzoil klorida dalam tetrahidrofuran ke dalam campuran tersebut di atas penangas es, sedikit demi sedikit melalui corong tetes, sambil diaduk dengan pengaduk magnetik. Campuran direfluks dan diaduk di atas penangas air. Reaksi dihentikan bila noda di KLT terbentuk noda tunggal. Setelah reaksi dihentikan, THF diuapkan pada rotavapor. Kemudian dilakukan rekristalisasi²². Identifikasi struktur senyawa menggunakan: IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR dan HRMS²⁰.

Uji Sitotoksitas Metode MTT Assay

Sel MCF-7 dan M199 didistribusikan ke dalam 96 well plate, kemudian diinkubasi selama 24 jam dalam inkubator 5% CO₂. Selanjutnya, ditambahkan larutan uji, kontrol positif dan negatif dalam berbagai seri konsentrasi. Tiap konsentrasi dibuat replikasi 3 kali. Sumuran yang tidak mengandung sel, diisi media, sebagai kontrol media. Selanjutnya diinkubasi kembali 24 jam. Pada akhir inkubasi, tiap sumuran ditambah MTT kadar 0.5 mg/mL sebanyak 100 µl. Inkubasi dilanjutkan selama 3 jam, kemudian reaksi MTT dihentikan dengan menambahkan 100 µl SDS 10% dalam 0,01 N HCl untuk tiap lubang. Microplate dibungkus dengan kertas dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37⁰ C.

Sel yang hidup akan mengkonversikan MTT menjadi formazan yang berwarna biru tua. Serapan dibaca dengan Elisa Reader pada $\lambda = 595$ nm. Dengan analisis probit didapatkan nilai IC₅₀ dari senyawa uji dan senyawa pembanding²¹.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Interaksi reseptor EGFR (IM17) dengan ligan (senyawa 4-Cl-BFKT) pada *cavity* 1 ditunjukkan pada Gambar 1 yang diperoleh dari MVD 5.5. Nilai RS menggambarkan aktivitas obat secara *in silico*. Berdasarkan hasil uji *in silico* (Tabel 1) diperoleh nilai RS 4-Cl-BFKT : -77.1318, RS BFKT : -76.9757 dan RS HU : -38.4495. Semakin kecil nilai RS maka menunjukkan ikatan obat-reseptor yang dihasilkan semakin stabil, sehingga diprediksi aktivitasnya akan semakin besar²³. Diprediksi aktivitas 4-Cl-BFKT lebih baik dari senyawa induk (BFKT) dan senyawa pembanding (HU).

Jumlah dan jenis-jenis asam amino yang berikatan dengan senyawa 4-Cl-BFKT, BFKT dan HU terdapat pada Tabel 2 dan Gambar 2, yang diperoleh juga dari program MVD 5.5. Berdasarkan ikatan obat dengan asam amino, semakin banyak jumlah ikatan hidrogen dan ikatan sterik (Van der Waals dan Hidrofobik), diprediksi bahwa ikatan antara obat dan reseptor akan semakin stabil. Jumlah ikatan 4-Cl-BFKT dengan asam amino yang paling banyak (Tabel 2), diprediksi aktivitasnya lebih baik dari BFKT dan HU.

Mekanisme reaksi substitusi nukleofilik asil pada reaksi sintesis 4-Cl-BFKT terdapat pada Gambar 3. Senyawa baru *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida disintesis dari 4-klorobenzoil klorida dengan *N*-feniltiourea dalam satu tahap. Senyawa hasil sintesis berupa kristal kuning muda kilap dan tidak larut dalam air. Struktur senyawa hasil sintesis diidentifikasi dengan spektroskopi IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS dan hasil analisis struktur senyawa 4-Cl-BFKT terdapat pada Tabel 3.

Hasil uji sitotoksik senyawa 4-Cl-BFKT pada sel kanker MCF-7 dan sel normal Vero terdapat pada Tabel 4, Tabel 5 dan Tabel 6. Nilai IC₅₀ senyawa 4-Cl-BFKT : 0.53 mM delapan belas kali lebih aktif dari HU: 9.76 mM dan tidak toksik pada sel normal Vero IC₅₀: 76.10 mM. Aktivitas antikanker senyawa 4-Cl-BFKT lebih poten dari senyawa HU secara *in silico* dan *in vitro* dan sebagai kandidat obat antikanker payudara baru.

KESIMPULAN

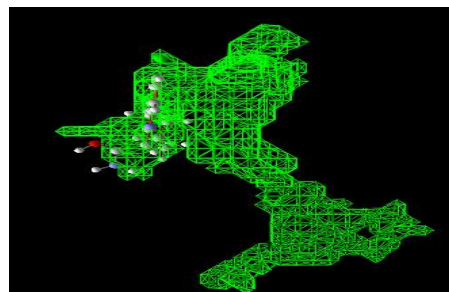
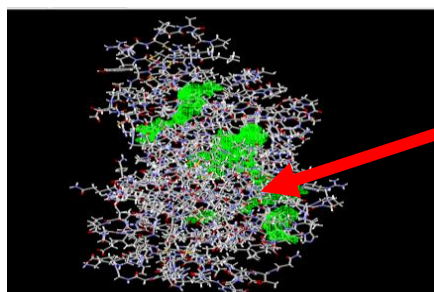
Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa baru turunan *N*-(fenilkarbamotioil)-benzamida, yaitu senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida menunjukkan aktivitas antikanker secara *in silico* dan *in vitro* lebih poten dari obat antikanker hidroksiurea. Nilai IC₅₀*N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida adalah 0,53 mM lebih aktif dari Hidroksiurea 9.76 mM. Diprediksi aktivitas senyawa baru ini bersifat sel target, karena mempunyai efek toksik pada sel kanker dan tidak toksik pada sel normal Vero (IC₅₀ = 76.10 mM).

Senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida telah disintesis dan sangat potensial sebagai agen antikanker terhadap garis sel karsinoma payudara manusia (sel MCF-7).

1. DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Cancer. 2014. Diakses dari www.who.int pada 13 Maret 2017.
- Kementerian Kesehatan RI. Infodatin : Stop Kanker, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, (online). 2015 .(diakses 24-04-2017).
- Bell, F.W., Cantrell, A.S., Hogberg, M., Jaskunas, S.R., Johansson, N.G., Jordan, C.L., et al. Phenethylthiazolethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 1. Synthesis and basic structure-activity relationship studies of PETT analog, *Journal of Medicinal Chemistry*. 1995; 38(25) : 4929-4936.
- Mutschler and Ernest. *Dinamika Obat Farmakologi dan Toksikologi*, Bandung: ITB.1999.p. 56-62.
- Avendano, C. and Menendes, J.C. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier. 2015.p.15-19, 396-406.
- Barosi, G., Besses, C., Birgegard, G., Briere, J., Cervantes, F., Finazzi, G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a concensus process by an international working group. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19, 2009. p. 755-758.

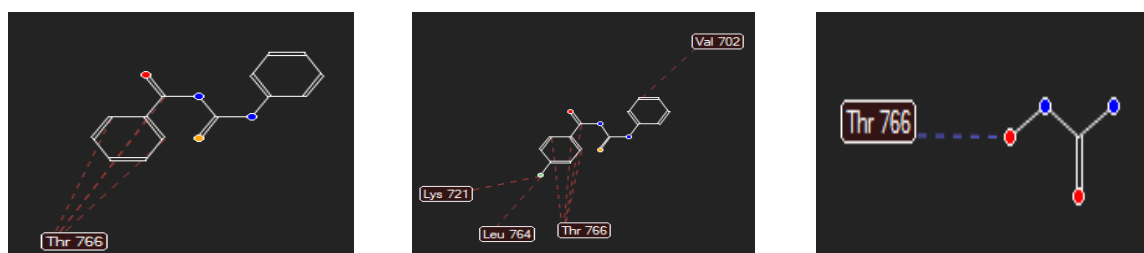
8. Tibes R, Mesa RA. Blood consult: resistant and progressive essential thrombocythemia. *Blood* 118 (2). 2001. p. 240-242.
9. Koc, A., Wheeler, L.J., Mathews, C.K., Merrill, G.F. "Hydroxyurea arrests DNA replication by a mechanism that preserves basal dNTP pools". *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279 (1).
10. Bielenica, A., Stefanska, J., Stepien, K., Napiorkowska, A., Augustynowicz-Kope, E., Sanna, G., et al. Synthesis, cytotoxicity and antimicrobial activity of thiourea derivatives incorporatin 3-(trifluoromethyl)phenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;101 : 111-125.
11. Li, H., Yan, Y., Shi, L., Zhou, C., Zhu, H. Synthesis and structure-activity relationships of N-benzyl-(X-2-hydroxybenzyl)-N'-phenylureas and thioureas as antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010; 18 : 305-313.
12. Nakisah, Tan, J.W., dan Shukri, Y.M . Anti-Cancer Activities of Several Synthetic Carbonylthiourea Compounds on MCF-7 Cells, *UMTAS*, Malaysia. 2011.
13. Qing, S.D., Na, D.N., Ming, W.Y., Ying, H.W., Zhu, J.E., Xiang, C.S., et al. Synthesis and activity evaluation of phenylurea derivatives as potent antitumor agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009; 17 : 3873-3878.
14. Kar, A. Medicinal Chemistry, 4th ed. New Delhi: New Age International Ltd Publishers. 2007. p.794-810
15. Siswandono. Pengembangan Obat Baru. Surabaya: Airlangga University Press. 2014
16. Topliss, J.G. Utilization of Operational Schemes for Analog Synthesis in Drug Design, *Journal of Medicinal Chemistry*. 1972; 15(10) : 1006-1009.
17. Manual Software Molegro Virtual Docker. 2011. Diakses <http://www.molegro/mvd-technology.php>. pada 20 Desember 2015.
18. Tartarone A, Lazzari, C., Lerosse, R., Conteduca, V., Improta, G., Zupa, A., et al. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors gefitinib/erlotinib and to ALK inhibitor crizotinib. *Lung Cancer*. 2013; 81(3) : 328-336.
19. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P. Organic Chemistry, 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2012. p. 279-289
20. McMurry, J.M., Fundamental of Organic Chemistry, 7th ed, Belmont : Brooks/Cole. 2011. p. 349
21. Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S., James R., Vyvyan, J.R. Spectroscopy. 4th ed. Belmont: Brooks/Cole. 2009. p. 851-886
22. Cancer Chemoprevention Research Center Fakultas Farmasi UGM. Protokol. 2008. diakses dari crc.farmasi.ugm.ac.id pada 30 Desember 2016.
23. Widiandani T, Arifianti L and Siswandono. Docking, Synthesis, and Cytotoxicity Test Human Breast Cancer Cell Line T47D of N-(Allylcarbamoithioyl)benzamide, *International Journal of Pharmaceutical and Clinical*, 2016; 8(5) : 372-376.
24. Hinchliffe, A. Molecular Modelling for Beginners, 2nd ed., Chichester: John Wiley and Sons Ltd. 2008.



(a)

(b)

Gambar 1. Preparasi protein (a) Reseptor EGFR(1M17) (b) lubang terpilih (sesuai tanda panah) pada reseptor EGFR yaitu tempat ligan berinteraksi (*cavity 1*).

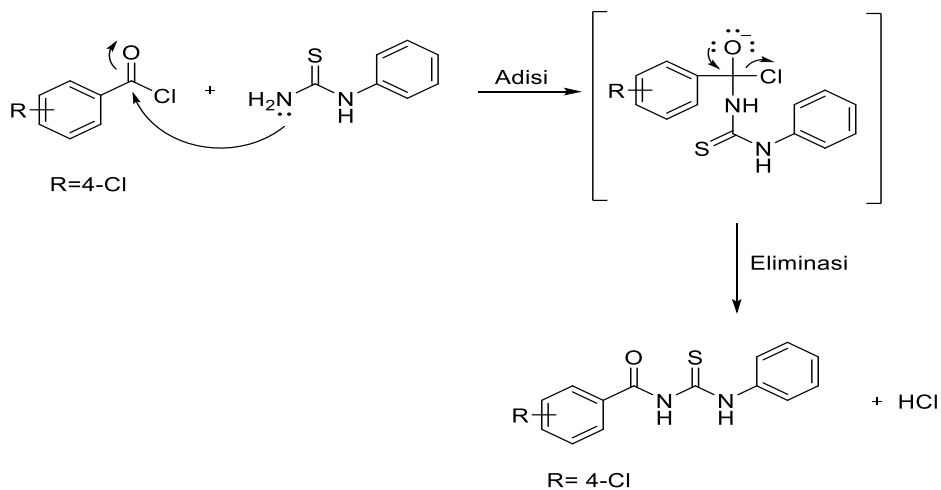


BFKT

(b) 4-Cl-BFKT

(c) HU

Gambar 2. Gambar 2D menunjukkan ikatan hidrogen (garis putus-putus biru) dan interaksi sterik (garis putus-putus merah) senyawa BFKT (a) 4-Cl-BFKT (b) HU (c) dengan asam amino di tempat pengikatan EGFR.



Gambar 3. Mekanisme reaksi pada sintesis 4-Cl-BFKT

Tabel 1. Hasil perolehan nilai *docking* yaitu nilai *Rerank Score* (RS)

Senyawa	RS(kode PDB 1M17) (kkal/mol)
BFKT	-76.9757
4-Cl-BFKT	-77.1318
HU	-38.4495

Tabel 2. Asam-asam amino dan ikatan kimia yang terlibat pada proses interaksi senyawa BFKT, 4-Cl-BFKT dan HU dengan EGFR (1M17)

Senyawa	Asam Amino			
	Val 702	Lys 721	Leu 764	Thr 766
BFKT	-	-	-	6S
4-Cl-BFKT	1S	2S	1S	4S
HU	-	-	-	1H

Keterangan : H = ikatan Hidrogen dan S: ikatan Sterik (Van der Waals dan Hidrofobik)

Tabel 3. Spektra IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR dan HRMS Senyawa 4-Cl-BFKT

Konfirmasi	Hasil
Spektrum IR : ν (cm ⁻¹) dalam pelet KBr	1667 (C=O amida) ; 1667 dan 1482 (C=C Aromatis); 3333 dan 1593 (NH <i>stretch</i> amida sekunder); 1092 dan 831 (C=S)
Spektrum ¹ H-NMR 500 MHz : δ (ppm) dalam pelarut DMSO-D6	δ 7.24 (t, J=7.2 Hz, 1H, Ar-H); δ 7.39 (t, J=7.2 Hz, 2H, Ar-H); δ 7.58 (d, J=8.4, 2H, Ar-H); δ 7.65 (d, J=7.2 Hz, 2H, Ar-H); δ 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H, Ar-H); δ 11.63 (s, 1H, O=C-NH-C=S); δ 12.47 (s, 1H, S=C-NH-Ar)
Spektrum ¹³ C-NMR 125 MHz : δ (ppm) dalam pelarut DMSO-D6	δ 124.87 (2C, Ar); δ 126.90 (2C, Ar); δ 126.90 (1C, Ar); δ 129.05 (2C, Ar); δ 129.22 (2C, Ar); δ 131.22 (1C, Ar); δ 131.57 (1C, Ar); δ 138.51 (1C, Ar); δ 167.78 (1C, C=O); δ 179.54 (1C, C=S)
Spektrum Massa (m/e) dalam pelarut DMSO-D6	HRMS (m/z) C ₁₄ H ₁₀ N ₂ OSCl teramati untuk (M-H) ⁻ = 289.0204 dan terhitung = 289.0202. δ m/z = 0.0002 < 0.005.

Tabel 4. Aktivitas Sitotoksik Senyawa 4-Cl-BFKT terhadap Sel Kanker MCF-7

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC ₅₀ (mM)
6.25	0.466	81	
12.50	0.459	80	
25	0.455	79	
50	0.428	73	0.53
100	0.361	57	
200	0.279	38	
Kontrol Sel	0.546	100	

Tabel 5. Aktivitas Sitotoksik Senyawa HU terhadap Sel Kanker MCF-7

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC ₅₀ (mM)
31.25	0.579	92	
62.5	0.564	89	
125	0.492	75	
250	0.489	74	9.76
500	0.380	53	
1000	0.345	46	
Kontrol Sel	0.618	100	

Tabel 6. Aktivitas Sitotoksik Senyawa 4-Cl-BFKT terhadap Sel Normal Vero

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC ₅₀ (mM)
31.25	0.199	99	
62.5	0.199	99	
125	0.194	95	
250	0.190	92	76.10
500	0.190	92	
1000	0.183	86	
Kontrol Sel	0.200	100	

Aktivitas Antikanker Senyawa *N*-Etil-*N*-Feniltiourea secara *In Silico* dan *In Vitro* Pada Sel Kanker Payudara T47D dan Selektivitasnya pada Sel Normal Vero

Santosa, Harry^{1*}, Kesuma, Dini¹

¹Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya 60293

Corresponding author : Harry Santosa, Email : cenhari@yahoo.co.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Pengembangan obat antikanker baru adalah kebutuhan yang sangat penting mengingat dewasa ini kanker telah menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia, setelah penyakit kardiovaskular. Jenis kanker yang menyebabkan kematian tertinggi pada perempuan Indonesia adalah kanker payudara. Tiourea adalah senyawa yang mengandung atom belerang dan nitrogen yang struktur kimianya mirip dengan senyawa urea yang sudah digunakan sebagai antikanker, antara lain hidroksiurea, nitrosourea dan 5-fluorourasil.

Tujuan : Pengembangan obat baru turunan Tiourea, yaitu *N*-etil-*N*-feniltiourea untuk mendapatkan aktivitas antikanker payudara yang poten.

Metode : Pada penelitian ini dilakukan pemodelan molekul secara *in silico* dan uji sitotoksik pada sel kanker payudara T47D pada senyawa turunan tiourea baru, yaitu senyawa *N*-etil-*N*-feniltiourea dan senyawa pembanding Hidroksiurea. Diawali dengan prediksi aktivitas dengan pemodelan molekul secara *in silico* menggunakan program Molegro Virtual Docker (MVD 5.5), *docking* senyawa *N*-etil-*N*-feniltiourea dengan reseptor Ribonukleotida Reduktase (RR) dengan kode PDB: 2EUD. Aktivitas antikanker diuji secara *in vitro* terhadap sel kanker payudara manusia (T47D) dengan menggunakan uji MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida).

Hasil : Hasil pemodelan molekul, nilai RS (*Rerank Score*) senyawa *N*-etil-*N*-feniltiourea lebih baik dibandingkan senyawa Hidroksiurea dan nilai IC₅₀senyawa *N*-etil-*N*-feniltiourea: 0.74 mM juga lebih baik dari senyawa Hidroksiurea : 4.58 mM. Pada sel normal Vero IC₅₀ *N*-etil-*N*-feniltiourea: 45.88 mM, diprediksi mekanisme kerja senyawa ini *targeted cell*, karena tidak toksik pada sel normal Vero.

Kesimpulan : Senyawa *N*-etil-*N*-feniltiourea berpotensi sebagai kandidat antikanker payudara dan penelitian selanjutnya akan di reaksikan dengan Benzoilklorida dan turunannya untuk meningkatkan nilai lipofilik, elektronik dan sterik, sehingga aktivitas antikanker juga meningkat.

Kata Kunci: *N*-etil-*N*-feniltiourea, Antikanker, sel T47D , *In silico*, Ribonukleotida Reduktase (RR).

PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan angka kematian terbesar di dunia. Menurut *American Cancer Society*, penyakit kanker adalah suatu penyakit yang diakibatkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal dan tidak terkontrol

dan akan menjadi sel kanker¹. Penyakit kanker yang menyebabkan angka kematian terbesar setiap tahunnya adalah kanker paru, perut, kolorektal, hati, dan kanker payudara. Kanker payudara merupakan penyebab kematian terbesar pada wanita dibandingkan dengan kanker lainnya².

Tiourea adalah senyawa yang mengandung atom sulfur dan nitrogen yang struktur kimianya mirip dengan senyawa urea yang sudah digunakan saat ini sebagai antikanker, seperti: hidroksiurea, nitrosourea dan 5-fluorouracil^{3,4}. Adanya penelitian tentang intoleransi terhadap Hidroksiurea pada pasien trombositemia esensial^{5,6}. Walaupun penggunaan Hidroksiurea secara klinik mulai berkurang, tetapi dalam penelitian biokimia dan pengembangan obat antikanker Hidroksiurea digunakan sebagai inhibitor replikasi DNA⁷. Aktivitas hidroksiurea yang belum maksimal karena bersifat hidrofilik dengan kemampuan penembusan membran yang kurang baik, sehingga diperlukan pengembangan obat antikanker baru turunan urea dan tiourea yang lebih bersifat lipofilik, penembusan membran lebih baik, sehingga aktivitasnya lebih poten^{8,9,10,11}. Mc Charty¹² telah mensintesis dan mengevaluasi aktivitas antikanker turunan tiourea, yaitu 1-(4-asetamidofenil)-3-(4-*tert*-butilbenzoyl)tiourea yang kemudian diberi nama Tenovin-1. Senyawa tersebut diketahui dapat meningkatkan kadar protein p53 secara *in vitro* (menghambat SIRT1). Widiandani¹³ juga telah membuktikan aktivitas antikanker payudara pada sel T47D senyawa turunan tiourea, yaitu : senyawa *N*-(alilkarbamotioil) benzamida.

Pada penelitian ini akan diteliti senyawa tiourea baru yaitu *N*-etil-*N*-feniltiourea (EFTU). Senyawa ini memiliki gugus farmakofor tiourea yang mirip dengan Hidroksiurea (HU) dan nilai Clog P yang cukup baik = 1.38 dibandingkan senyawa pembanding Hidroksiurea (Clog P = -1.8). Digunakan sel kanker payudara T47D karena mengekspresikan protein p53 yang termutasi. Diawali dengan prediksi aktivitas dengan pemodelan molekul secara *in silico*, *docking* senyawa uji dengan reseptor Ribonukleotida Reduktase (RR) kode PDB : 2EUD. Reseptor Ribonukleotida Reduktase (2EUD) dipilih karena merupakan reseptor dengan ligan Gemcitabin¹⁴. Gemcitabin adalah obat antikanker yang mekanisme kerjanya mirip dengan Hidroksiurea⁴. Sebagai senyawa pembanding untuk uji *in silico* dan uji *in vitro* digunakan Hidroksiurea, senyawa antikanker yang sudah digunakan secara klinis.

Aktivitas antikanker senyawa uji ditentukan melalui uji sitotoksik dengan menggunakan metode MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida) secara *in vitro* pada sel kanker payudara T47D dan sel normal Vero. Hasil uji aktivitas antikanker pada sel T47D akan diperoleh nilai IC₅₀ dan dibandingkan dengan Hidroksiurea, juga diamati pada sel normal Vero. Dari hasil penelitian ini akan diperoleh kandidat obat antikanker payudara baru turunan tiourea yang mempunyai aktivitas antikanker yang poten pada sel kanker payudara T47D. Penelitian selanjutnya : senyawa *N*-etil-*N*-feniltiourea ini akan di reaksikan dengan Benzoilklorida dan turunannya untuk meningkatkan nilai lipofilik, elektronik dan sterik, sehingga aktivitas antikanker juga meningkat^{15,16,17}.

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan

Bahan untuk uji aktivitas: senyawa EFTU dan HU, kultur sel T47D dan Vero, media kultur RPMI dan M199, dapar fosfat salin (PBS), FBS (Fetal Bovine Serum), Tripsin, Penicillin-Streptomycin, Fungizon, DMSO, MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida) 0,5 mg/mL, SDS 10% dalam HCl 0,01 N.

Alat

Alat untuk uji sitotoksik: Inkubator CO₂ 5%, LAF, mikropipet beserta *blue* dan *yellowtip*, tabung reaksi, vortex, *microplate 96 well*, *Conical tube*, mikroskop inverter, hemositometer, ELISA-reader. Prediksi aktivitas dan Pemodelan molekul digunakan komputer prosessor intel core-i3 berbasis operasi Window 7 dengan program: ChemBioDraw Ultra 15.0, Molegro Virtual Docker (MVD) 5.5.

Metode

Pemodelan Molekul

Prediksi aktivitas dengan pemodelan molekul senyawa *N*-etil-*N*-feniltiourea melalui *docking* dengan Reseptor Ribonukleotida Reduktase (RR) kode PDB : 2EUD menggunakan *Software* Molegro Virtual Docker 5.5¹⁸. Sebagai senyawa pembanding digunakan Hidroksiurea.

Uji Sitotoksik Pada Sel Kanker Payudara T47D dan Sel Normal Vero

Sel T47D dan M199 didistribusikan ke dalam 96 well plate, kemudian diinkubasi selama 24 jam dalam inkubator 5% CO₂. Selanjutnya, ditambahkan larutan uji, kontrol positif dan negatif dalam berbagai seri konsentrasi. Tiap konsentrasi dibuat replikasi 3 kali. Sumuran yang tidak mengandung sel, diisi media, sebagai kontrol media. Selanjutnya diinkubasi kembali 24 jam. Pada akhir inkubasi, tiap sumuran ditambah MTT kadar 0.5 mg/mL sebanyak 100 μ l. Inkubasi dilanjutkan selama 3 jam, kemudian reaksi MTT dihentikan dengan menambahkan 100 μ l SDS 10% dalam 0,01 N HCl untuk tiap lubang. Microplate dibungkus dengan kertas dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37⁰ C.

Sel yang hidup akan mengkonversikan MTT menjadi formazan yang berwarna biru tua. Serapan dibaca dengan Elisa Reader pada $\lambda = 595$ nm. Dengan analisis probit didapatkan nilai IC₅₀ dari senyawa uji dan senyawa pembanding¹⁹.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil interaksi Reseptor Ribonukleotida Reduktase (RR) kode PDB : 2EUD dengan ligan EFTU pada *cavity 2* ditunjukkan pada Gambar 1 (program MVD 5.5). Nilai RS menggambarkan aktivitas obat secara *in silico*. Nilai RS EFTU : -66.5837 dan RS HU : -49.1990 (Tabel 1). Semakin kecil nilai RS maka menunjukkan ikatan obat-reseptor yang dihasilkan semakin stabil, sehingga diprediksi aktivitas biologis senyawa akan semakin besar²⁰. Nilai RS EFTU lebih kecil dari HU, sehingga diprediksi aktivitas antikankernya lebih baik dari HU. Pada Tabel 2 dan Gambar 2 : Jumlah dan jenis-jenis asam amino (program MVD 5.5). Berdasarkan ikatan obat dan asam amino, jumlah ikatan hidrogen dan ikatan sterik (Van der Waals dan Hidrofobik) EFTU lebih banyak dari HU, dapat diprediksi bahwa ikatan antara EFTU dan reseptor akan semakin stabil.

Pada Tabel 3, Tabel 4 dan Tabel 5 menunjukkan data hasil uji sitotoksik senyawa EFTU pada sel kanker T47D dan sel normal Vero. Nilai IC_{50} senyawa EFTU: 0.74 mM lebih poten dari senyawa HU : 4.58 mM. Pada sel normal Vero IC_{50} senyawa EFTU: 45.88 mM, diprediksi mekanisme kerja senyawa ini *targeted cell*, karena tidak toksik pada sel normal Vero. Pada Gambar 3 terdapat gambar sel T47D sebelum dan sesudah diberi senyawa EFTU (dosis 500 μ g/mL dan 1000 μ g/mL). Pada gambar ini terlihat adanya kematian sel setelah diberi senyawa EFTU.

KESIMPULAN

Secara *in silico* dan *in vitro* senyawa *N*-etil-*N*-feniltiourea (EFTU) menunjukkan aktivitas antikanker yang poten terhadap sel kanker payudara manusia (T47D) dibanding obat antikanker Hidroksiurea. Nilai IC_{50} *N*-etil-*N*-feniltiourea (EFTU) adalah 0.74 mM lebih poten daripada Hidroksiurea 4.58 mM. Pada sel normal Vero IC_{50} senyawa EFTU: 45.88 mM, diprediksi mekanisme kerja senyawa ini *targeted cell*, karena tidak toksik pada sel normal Vero. Senyawa EFTU sebagai kandidat obat antikanker payudara baru.

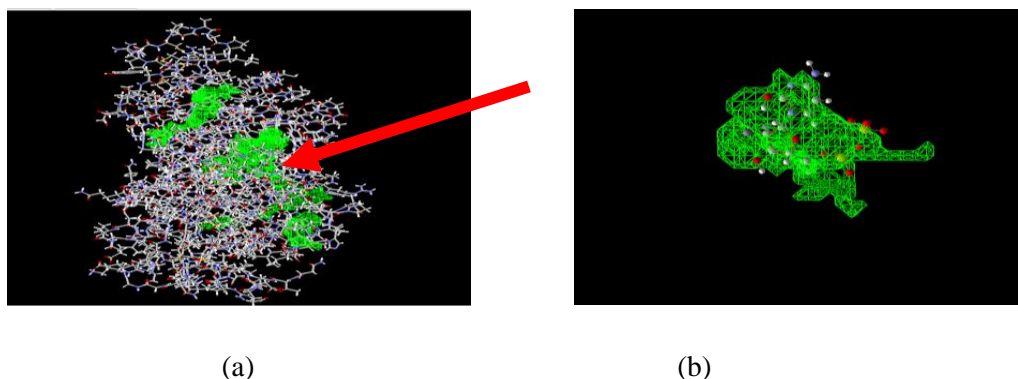
UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt. atas bimbingannya dan penggunaan program software MVD 5.5

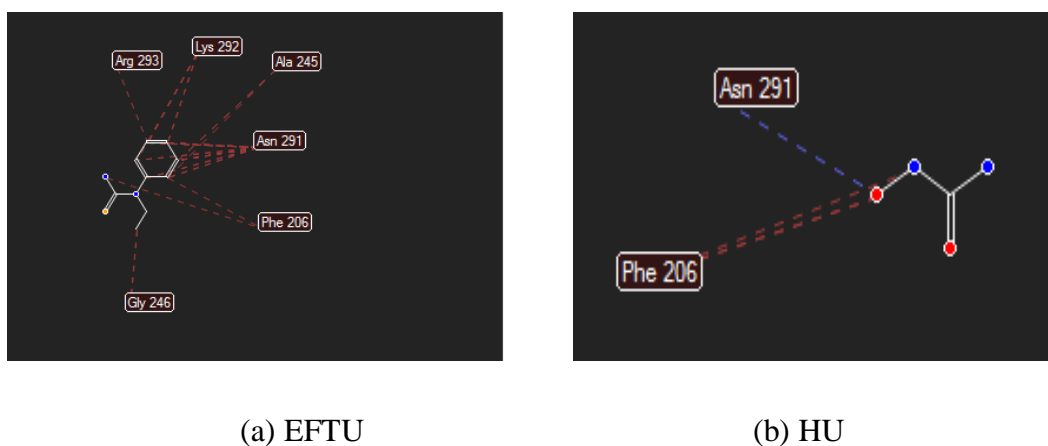
DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. American Cancer Society, American Cancer Society, Inc., Atlanta, Georgia, (online). 2015. (www.cancer.org diakses 24-04-2017).
2. Kementerian Kesehatan RI. Infodatin : Stop Kanker, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, (online). 2015. (diakses 24-04-2017).
3. Mutschler and Ernest. *Dinamika Obat Farmakologi dan Toksikologi*, Bandung: ITB.1999.p. 56-62.
4. Avendano, C. and Menendes, J.C. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier.2015. p.15-19, 396-406.
5. Barosi, G., Besses, C., Birgegard, G., Briere, J., Cervantes, F., Finazzi, G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a concensus process by an international working group. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19, 2009. p. 755-758.
6. Tibes R, Mesa RA. Blood consult: resistant and progressive essential thrombocythemia. *Blood* 118 (2). 2001. p. 240-242.
7. Koc, A., Wheeler, L.J., Mathews, C.K., Merrill, G.F. "Hydroxyurea arrests DNA replication by a mechanism that preserves basal dNTP pools". *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279 (1).
8. Huhtiniemi, T., Suronen, T., Rinne, V.M., Wittekindt, C., Lahtela-Kakkonen, M., Jarho, E., et al. Oxadiazole-carbonylamiothioureas as SIRT1 and SIRT2 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*.2008;51(15) : 4377-4380.

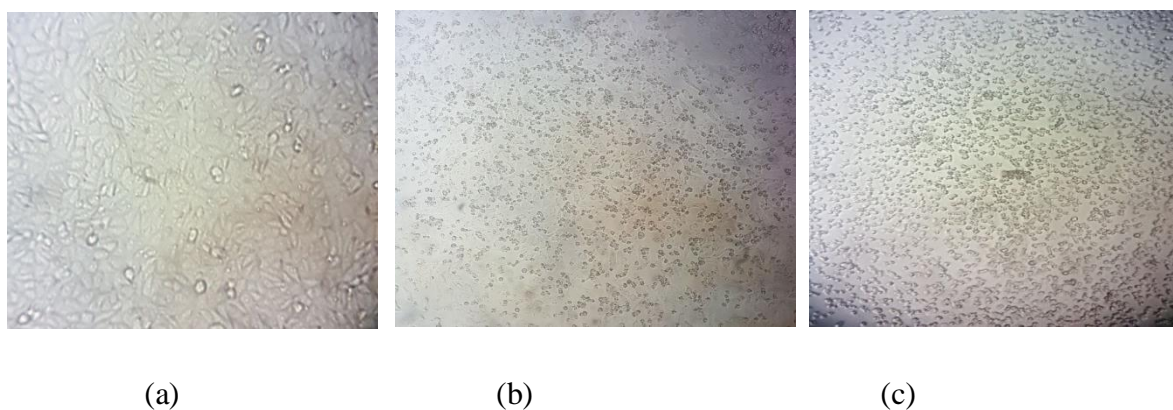
9. Qing, S.D., Na, D.N., Ming, W.Y., Ying, H.W., Zhu, J.E., Xiang, C.S., et al. Synthesis and activity evaluation of phenylurea derivatives as potent antitumor agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009; 17: 3873-3878.
10. Bielenica, A., Stefanska, J., Stepien, K., Napiorkowska, A., Augustynowicz-Kope, E., Sanna, G., et al. Synthesis, cytotoxicity and antimicrobial activity of thiourea derivatives incorporatin 3-(trifluoromethyl)phenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;101 : 111-125.
11. Li, H., Yan, Y., Shi, L., Zhou, C., Zhu, H. Synthesis and structure-activity relationships of N-benzyl-(X-2-hydroxybenzyl)-N'-phenylureas and thioureas as antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010; 18 : 305-313.
12. McCarthy, A.R., Pirrie, L., Hollick, J.J., Ronseaux, S., Campbell, J., Higgins, M., et al. Synthesis and biological characterisation of sirtuin inhibitors based on the tenovins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012; 20 : 1779-1793.
13. Widiandani T, Arifianti L and Siswandono. Docking, Synthesis, and Cytotoxicity Test Human Breast Cancer Cell Line T47D of *N*-(Allylcarbamothioyl)benzamide, *International Journal of Pharmaceutical and Clinical*, 2016; 8(5) : 372-376..
14. Xu, H., Faber, C., Uchiki, T., Racca, J., Dealwis C. Structure of eukaryotic ribonucleotide reductase I define gemcitabine diphospate binding and subunit assembly, *PNAS*. 2006; 103(11) : 4028-4033.
15. Topliss, J.G.Utilization of Operational Schemes for Analog Synthesis in Drug Design, *Journal of Medicinal Chemistry*. 1972; 15(10) : 1006-1009.
16. Kar, A. *Medicinal Chemistry*, 4th ed. New Delhi: New Age International Ltd Publishers. 2007. p.794-810.
17. Siswandono.Pengembangan Obat Baru. Surabaya: Airlangga University Press.2014
18. Manual Software Molegro Virtual Docker. 2011. Diakses <http://www.molegro/mvd-technology.php>. pada 20 Desember 2015.
19. Cancer Chemoprevention Research Center Fakultas Farmasi UGM. Protokol.2008.diakses dari csrc.farmasi.ugm.ac.id pada 30 Desember 2016.
20. Hinchliffe, A. *Molecular Modelling for Beginners*, 2nd ed., Chichester: John Wiley and Sons Ltd. 2008.



Gambar 1. Preparasi protein (a) Ribonukleotida Reduktase (RR) kode PDB : 2EUD(b) lubang terpilih (sesuai tanda panah) pada Reseptor 2EUD yaitu tempat ligan berinteraksi (*cavity 2*).



Gambar 2. Gambar 2D menunjukkan ikatan hidrogen (garis putus-putus biru) dan interaksi sterik (garis putus-putus merah) senyawa EFTU (a), obat pembanding HU (b) dengan asam amino di tempat pengikatan RR.



Gambar 3. Gambar sel T47D sebelum diberi senyawa EFTU (a) sel T47D setelah diberi EFTU (dosis 500 µg/mL) (b) sel T47D setelah diberi EFTU (1000 µg/mL) (c)

Tabel 1. Hasil perolehan nilai *docking* yaitu nilai *Rerank Score* (RS)

Senyawa	RS (kode PDB 2EUD) (kkal/mol)
EFTU	-66.5837
HU	-49.1990

Tabel 2. Asam-asam amino dan ikatan kimia yang terlibat pada proses interaksi senyawa EFTU dengan reseptor RR (2EUD)

Senyawa	Asam Amino					
	Arg 293	Lys 292	Ala 245	Asn 291	Phe 206	Gly 246
EFTU	1S	2S	2S	6S	2S	1S
Hidroksiurea	-	-	-	1H	2S	-

Keterangan : H: ikatan Hidrogen dan S: ikatan Sterik (Van der Waals dan Hidrofobik)

Tabel 3. Aktivitas Sitotoksik Senyawa EFTU terhadap Sel Kanker T47D

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC ₅₀ (mM)
31.25	0.631	75	
62.5	0.559	65	
125	0.465	52	
250	0.451	50	0.74
500	0.197	15	
1000	0.185	13	
Kontrol Sel	0.811	100	

Tabel 4. Aktivitas Sitotoksik Senyawa HU terhadap Sel Kanker T47D

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC₅₀ (mM)
31.25	0.621	90	
62.5	0.589	84	
125	0.554	78	
250	0.424	56	4.58
500	0.330	40	
1000	0.245	25	
Kontrol Sel	0.680	100	

Tabel 5. Aktivitas Sitotoksik Senyawa EFTU terhadap Sel Normal Vero

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC₅₀ (mM)
31.25	0.215	100	
62.5	0.212	98	
125	0.204	92	
250	0.204	92	45.88
500	0.199	88	
1000	0.189	81	
Kontrol Sel	0.215	100	

Metode Alternatif untuk Analisis Enalapril dalam Plasma selain HPLC-MS-MS melalui Derivatisasi dengan 1-Fluoro-2,4-Dinitrobenzen (FDNB)

Ririn Sumiyani¹, Kusuma Hendrajaya¹, Nathalia Gunawan Putri² dan Widya Kandiasmita Purwaningtyas Sugiharta².

¹Lab. Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, INDONESIA

²Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, INDONESIA

*Email korespondensi: ririn_sum@staff.ubaya.ac.id

ABSTRAK

Enalapril merupakan obat golongan ACE *inhibitor* yang digunakan sebagai obat antihipertensi. Metode sensitive dan akurat untuk keperluan *Therapeutic Drug Monitoring (TDM)* dan uji Bioekivalensi diperlukan, dan yang direkomendasikan adalah HPLC-MS-MS. Akan tetapi, instrument ini berharga mahal sehingga tidak semua laboratorium memilikinya sehingga diperlukan suatu metode alternative yang lebih murah dan memenuhi persyaratan, sebagai alternative metode derivatisasi dengan 1-Fluoro-2,4-Dinitrobenzen (FDNB). Kondisi optimum reaksi enalapril dan FDNB telah dilaporkan sebelumnya: pH dapar borat = 11,0; ultrasonik 20 menit; pemanasan 65⁰ C ,10 menit, dan mol ratio Enalapril/FDNB 1/280. Analisis Enalapril dalam plasma dilakukan secara HPLC UV-Vis pada $\lambda = 294$ nm, kolom C18 (Vydac 218MS), fase gerak dapar asetat (0,01 M, pH 5,0) : metanol : asetonitril = 70:15:15 (v/v/v), laju alir 0,7 mL/menit. Oleh sebab itu, validasi metode untuk kondisi tersebut perlu di lakukan meliputi: selektivitas, linieritas, batas deteksi dan kuantitasi, akurasi dan presisi. Metode analisis yang dikembangkan memenuhi persyaratan validasi dengan nilai resolusi 4,38 , linearitas pada $y = 26604,25 + 2864942,75x$ ($r = 0,9998$). Batas deteksi dan kuantitasi sebesar 0,01 bpj dan 0,04 bpj. Akurasi dan presisi pada rentang 0,1-5,0 bpj dengan % rekoverti 83,33 \pm 4,96-108,89 \pm 7,02%, presisi ditunjukkan nilai RSD 3,3-8,16 %. Penelitian terdahulu uji bio ekivalensi enalapril dengan HPLC-MS-MS didapatkan C_{max} 0,032 bpj, sehingga kadar minimum enalapril dalam plasma yang harus bisa terdeteksi secara HPLC-UV-Vis sebesar 0,006 bpj (bernilai < dari Batas Deteksi metode, 0,1 bpj. Sehingga metode analisis enalapril secara HPLC UV-Vis melalui derivatisasi enalapril dengan FDNB valid dan memenuhi persyaratan dan dapat digunakan untuk TDM dengan Batas Deteksi 0,1 bpj. Penelitian analisis Enalapril untuk uji Bio Ekivalensi secara derivatisasi dengan FDNB menggunakan instrument yang lebih sensitive dari HPLC UV-Vis perlu dilakukan.

Kata Kunci: Enalapril, 1-fluoro-2,4-dinitrobenzen , derivatisasi, High Performance Liquid Chromatography

PENDAHULUAN

Hipertensi, merupakan faktor risiko paling berpengaruh terhadap kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah. Obat antihipertensi Inhibitor ACE contohnya Enalapril merupakan pilihan utama pada pengobatan hipertensi dan obat ini menurut (BPOM¹) harus mempunyai uji bioekialensi. Metode yang sensitive dan akurat untuk keperluan *Therapeutic Drug Monitoring (TDM)* dan uji Bioekivalensi diperlukan, dan yang direkomendasikan adalah

*High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectra (HPLC-MS-MS)*², tetapi instrument ini harganya mahal sehingga tidak semua laboratorium memilikinya. Dengan demikian diperlukan suatu metode alternative yang lebih murah, tetapi memenuhi persyaratan, sebagai alternative metode derivatisasi dengan *1-Fluoro-2,4-Dinitrobenzen* (FDNB) dapat digunakan. Dilaporkan penelitian Sumiyani dkk (2017³) kondisi optimum reaksi enalapril dan FDNB adalah: pH dapar borat = 11,0; ultrasonik 20 menit; pemanasan 65⁰ C ,10 menit, dan mol ratio Enalapril/FDNB 1/280. Analisis Enalapril dalam plasma dapat dilakukan secara HPLC UV-Vis pada $\lambda = 294$ nm, kolom C18 (Vydac 218MS), fase gerak dapar asetat (0,01 M, pH 5,0) : metanol : asetonitril = 70:15:15 (v/v/v), laju alir 0,7 mL/menit.. Pada penelitian tersebut belum dilakukan validasi, oleh karena itu pada penelitian ini akan dilakukan validasi metode dengan parameter selektivitas, linieritas, batas deteksi, batas kuantitasi, akurasi dan presisi.

BAHAN DAN METODE

Bahan.

Enalapril Maleat dan FDNB (1-Fluoro-2,4-dinitrobenzena) pure analit grade dibeli dari Fluka. Bahan-bahan kimia lain dalam grade yang sama asam borat, asam asetat glasial; KCl;NaOH 1 N; HCl 1 N juga didapatkan dari vendor yang sama. Sedangkan pelarut asetonitril dan metanol sebagai fase gerak HPLC grade diperoleh dari Merck. Plasma diperoleh dari PMI (Palang Merah Indonesia)

Metode

Metode pada penelitian ini adalah analisis secara *High Performance Liquid Chromatografi* (HPLC), yaitu : Validasi metode dengan parameter selektivitas, linieritas, batas deteksi dan kuantitasi, akurasi dan presisi. Reaksi enalapril dan FDNB: pH dapar borat = 11,0; ultrasonik 20 menit; pemanasan 65⁰ C ,10 menit mol ratio Enalapril/FDNB 1/280. Analisis Enalapril dalam plasma secara HPLC UV-Vis, $\lambda = 294$ nm, kolom C18 (Vydac 218MS), fase gerak dapar asetat (0,01 M, pH 5,0) : metanol: asetonitril = 70:15:15 (v/v/v), laju alir 0,7 mL/menit.

HASIL PENELITIAN

Selektifitas.

Hasil selektifitas digambarkan pada Gambar 1.

Linieritas.

Rentang linieritas dibuat dari konsentrasi akhir Enalapril-DNB 0,0025 bpj; 0,005; 0,025; 0,05; 0,10; 0,25; 0,50 dan 1bpj. Garis regresi digambarkan pada Gambar 2. Dari Gambar 2 didapatkan kurva hubungan kadar dan luas puncak enalapril-DNB dengan persamaan $y = 2864938,949x + 26617,96971$ dengan nilai $r^2 = 0,999602382$ dan $r = 0,9998$.

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum(y-\hat{y})^2}{n-2}} = 98302,9055$$

$$S_{x_0} = \frac{S_{y/x}}{b} = 0,03431239$$

$$V_{x_0} = \frac{S_{x_0}}{x} \times 100\% = 3,64\%$$

$$S_{\alpha} = S_{y/x} \sqrt{\frac{\sum i(X_i)^2}{n \sum (X_i - X)^2}} = 11530,186$$

Batas deteksi dan batas kuantitasi;

1. Nilai Y pada perhitungan batas deteksi (LOD) ditentukan persamaan $Y = Y_B + 3 S_B$

Y_B = nilai a (*intercept*) pada persamaan kurva baku, S_B = Simpangan baku a (S_a)

$$Y = 26617,96971 + 3 (11530,186) \rightarrow Y = 61208,53669 \leftrightarrow 61208,53669 =$$

$$2864938,949x + 26617,96971 \rightarrow x = 0,01207375012 \rightarrow \text{Nilai LOD} = 0,01 \text{ bpj}$$

2. Nilai Y pada batas kuantitasi (LOQ) ditentukan dengan persamaan $Y = Y_B + 10 S_B$

$$Y = 26617,96971 + 10 (11530,18566) \rightarrow Y = 141919,8263 \leftrightarrow 141919,8263 =$$

$$2864938,949x + 26617,96971 \rightarrow x = 0,04024583373 \rightarrow \text{Maka nilai LOQ} = 0,04 \text{ bpj}$$

Akurasi dan presisi

Hasil akurasi dan presisi ditabelkan pada tabel 2.

PEMBAHASAN

Pada teknik kromatografi, selektivitas dibuktikan dengan pemisahan yang bagus antara analit dan komponen lain (seperti matrik, impuritis, produk degradasi dan metabolit) yang ditunjukkan dengan resolusi analit (R_s) lebih dari 2,5⁴. Enalapril-DNB + HF + sisa FDNB dihasilkan dari reaksi enalapril dengan FDNB. FDNB muncul pada waktu retensi $R_t = 15,627$ (Gambar 1), sedangkan Enalapril-DNB karena muncul pada waktu retensi $R_t = 21,089$, sehingga resolusi lebih besar dari 2,5; dengan demikian kondisi HPLC memenuhi persyaratan selektivitas.

Parameter penentuan linieritas adalah nilai r, didalam spesimen biologi linieritas diterima dengan koefisien regresi $> 0,99$ (UNODC, 2009⁵). Evaluasi garis regresi tidak direkomendasikan hanya menggunakan perhitungan koefisien korelasi (r), karena tidak menunjukkan linieritas kecuali jika $r > 0,999$, bila $r < 0,999$, maka evaluasi garis regresi harus menggunakan parameter lain, misalnya standar deviasi relatif V_{x_0} , ANOVA linier atau *F-test*^{6,7}.

Gambar 2 menggambarkan kurva hubungan kadar dan luas puncak enalapril-DNB dengan persamaan $y = 2864938,95x + 26617,97$, nilai $r^2 = 0,9996$ dan $r = 0,9998$. Karena nilai $r \neq 0,9999$, maka evaluasi garis regresi dihitung nilai V_{x_0} . Persamaan garis regresi linier diterima bila $V_{x_0} < 5\%$, tetapi untuk sampel biologis $V_{x_0} < 15\%$ ⁶. Metode yang dikembangkan memiliki $V_{x_0} = 3,64\%$ sehingga memenuhi persyaratan evaluasi garis regresi. Batas Deteksi 0,01 bpj & Batas Kuantitasi 0,04 bpj.

Kriteria akurasi dan presisi yang diterima tergantung pada kadar analit pada kadar 0,10 – 5,0 ppm akurasi yang diterima 80- 110% dan presisi adalah 15%. Pada penelitian ini akurasi metode didapatkan 83,33- 108,89%, sedangkan presisi 3,30-8,16%, dengan demikian akurasi dan presisi metode memenuhi persyaratan⁴, Penelitian *Arafat T et al, 2005*⁸) didapatkan kadar enalapril tertinggi pada serum manusia (C_{max}) 0,032 bpj, bila dihitung kadar enalapril minimum adalah 0,006 bpj. Pada penelitian derivatisasi enalapril dengan FDNB, salah satu tujuannya adalah metode yang divalidasi dapat digunakan untuk uji farmakokinetik, oleh karena itu metode ini haruslah bisa mendekati kadar minimum 0,006 bpj, padahal dari penelitian ini batas deteksi yang didapat 0,01 bpj. Dengan demikian metode penetapan kadar enalapril dalam *spiked* plasma melalui derivatisasi ditinjau dari sensitivitas HPLC, tidak dapat digunakan untuk uji farmakokinetik, sehingga perlu

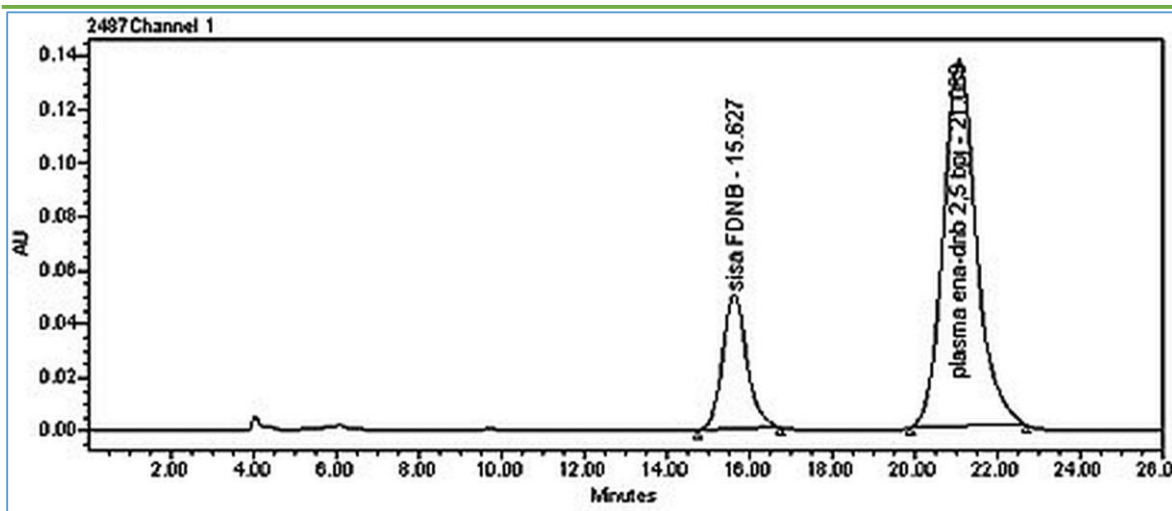
dipertimbangkan penggunaan instrument yang lebih peka yaitu *Ultra Performance Liquid Chromatography* (UPLC). Karena keterbatasan nilai batas deteksinya metode ini tidak dapat digunakan sebagai uji alternatif farmakokinetik, tetapi metode ini dapat digunakan untuk monitoring kadar obat enalapril dalam darah.

KESIMPULAN

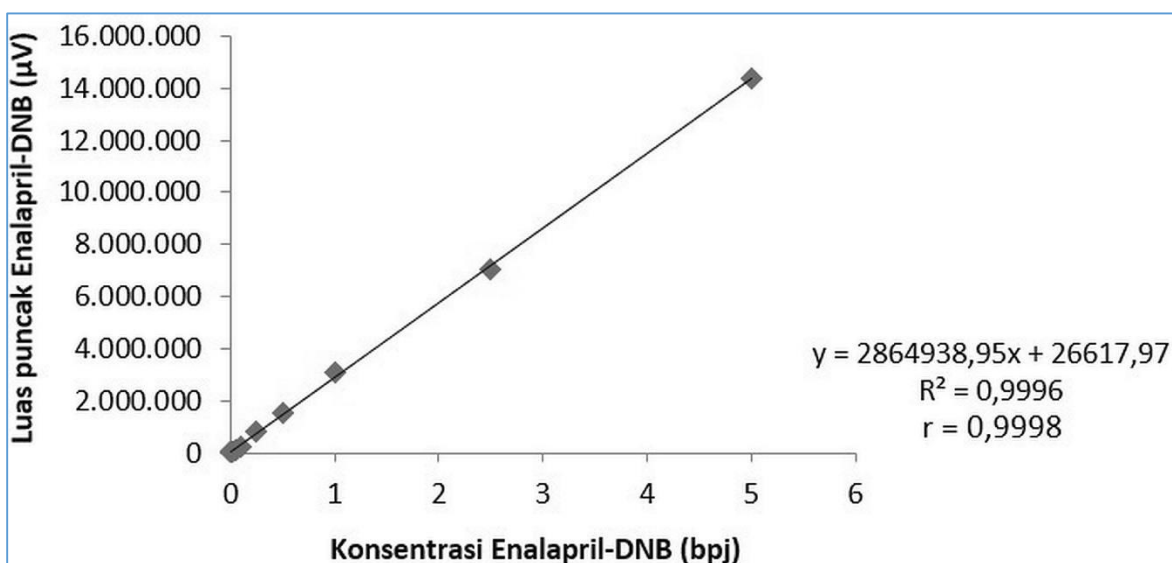
1. Metode analisis secara HPLC UV-Vis melalui derivatisasi enalapril dengan FDNB valid dan memenuhi persyaratan. Metode analisis enalapril yang telah dikembangkan dapat digunakan untuk TDM dengan Batas Deteksi 0,1 bpj.
2. Penelitian analisis Enalapril untuk uji Bio Ekuivalensi secara derivatisasi dengan FDNB menggunakan instrument yang lebih sensitive dari HPLC UV-Vis perlu dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI), 2011, *Obat Wajib Uji Bioekuivalensi*, Jakarta.
2. Bischoff, R., Hopfgartner, T., Karnes, H. T., Lloyd, D. K., 2007, Summary of a recent workshop/conference report on validation and implementation of bioanalytical methods, *Journal of Chromatography B*, **860**, 1-3.
3. Sumiyani, Ririn, Hendrajaya, Kusuma; Santosa, Harry; Pranoto, Bernadus Singgih; Gunawan, Tommy; Muslim, Amelia Fransiska, 2017; Optimasi Reaksi Derivatisasi Enalapril Dengan 1-Fluoro 2,4 Dinitro Benzen secara Spektrofotometri dan Kondisi Optimum Analisisnya secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, Prosiding, Pekan Ilmiah Apoteker Indonesia, Tangerang Banten, halaman 254-259
4. Huber, L., 2003, *Validation of Analytical Methods and Processes in Pharmaceutical Process Validation An International*, Revised and Strategy, 3rd Ed., Marcel Dekker Inc.
5. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), 2009, *Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens*, New York.
6. Yuwono, M., Indrayanto, G., 2005, Validation of Chromatographic Methods, *Analysis Profiles of Drug Substances Exipients and Related Methodology*, **32**, 243-258.
7. Araujo, P., 2009, Key aspects of analytical method validation and linearity evaluation, *Journal of Chromatography B*, **877**, 2224-2234
8. Arafat T, Awad R, Hamad M, Azzam R, Al-Nasan A, Jehanli A, Matalka K, 2005, Pharmacokinetics and pharmacodynamics profiles of enalapril maleate in healthy volunteers following determination of enalapril and enalaprilat by two specific enzyme immunoassays, *J.Clin. Pharm Thera.*, Aug 30 (4): 319-28.



Gambar 1. Kromatogram enalapril -DNB 2,5 bpj dalam *spiked* plasma dengan kondisi fase gerak asetat 0,01M pH 5,0 : (metanol : asetonitril = 1:1,v/v) = 70 : 30 v/v dengan laju alir 0,70 mL/menit.



Gambar 2. Kurva konsentrasi baku enalapril-DNB terhadap luas puncak Enalapril-DNB dalam *spiked* plasma.

Tabel 1. Akurasi dan presisi penetapan kadar enalapril-DNB dalam *spiked* plasma 0,10; 0,25; 0,50; 1,0; 2,5 dan 5,0 bpj. kondisi fase gerak dapar asetat 0,01 M pH 5,0 : (metanol : asetonitril) = 70 : (15 : 15) v/v/v dengan laju alir 0,7 mL/menit

Kadar enalapril (mg/L)	Area terukur (A)	Kadar enalapril terhitung (mg/L)	% recoveri	Rata-rata % rekoveri	SD (%)	RSD (%)
0,10	248.367	0,077	77,41	83,33	4,96	5,96
	250.183	0,078	78,04			
	260.492	0,082	81,64			
	275.331	0,086	86,82			
	277.032	0,087	87,41			
0,25	280.651	0,089	88,67	107,01	8,74	8,16
	771.534	0,260	104,01			
	858.232	0,290	116,11			
	722.184	0,243	97,12			
	764.848	0,258	103,07			
0,50	759.372	0,256	102,31	108,89	7,02	6,45
	882.172	0,299	119,45			
	1.586.795	0,545	108,92			
	1.448.669	0,496	99,27			
	1.615.009	0,554	110,89			
1,0	1.675.749	0,576	115,13	105,99	4,55	4,29
	1.489.989	0,511	102,16			
	1.702.269	0,585	116,98			
	2.984.705	1,033	103,25			
	3.162.014	1,094	109,44			
2,5	3.097.705	1,072	107,20	100,78	3,32	3,30
	3.220.984	1,115	111,50			
	3.056.850	1,058	105,77			
	2.856.291	0,988	98,77			
	7.052.555	2,452	98,10			
5,0	6.973.340	2,425	96,99	95,39	7,28	7,63
	7.106.457	2,471	98,85			
	7.488.166	2,604	104,18			
	7.300.247	2,539	101,55			
	7.546.469	2,625	104,99			
5,0	15.047.887	5,243	104,86	95,39	7,28	7,63
	13.057.192	4,548	90,97			
	15.024.727	5,235	104,70			
	13.041.860	4,543	90,86			
	13.009.102	4,532	90,63			
	12.961.993	4,515	90,30			

Efek Sitotoksik dan Penghambatan Kinetika Proliferasi Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik (*Ficus annulata*,BI) dan Epirubicin Sebagai Agen Ko-Kemoterapi Terhadap Sel Kanker Payudara T47D

Siti Mulyanah¹, Elza Sundhani^{1,2}, Nunuk Aries Nurulita^{1,3}

¹ *Cancer and Stem Cells Research Center*, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl. Raya Dukuhwaluh, Kembaran, Purwokerto 53182, Indonesia

²Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl. Raya Dukuhwaluh, Kembaran, Purwokerto 53182, Indonesia

³Bagian Kimia Organik, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl. Raya Dukuhwaluh, Kembaran, Purwokerto 53182, Indonesia

*Email korespondensi : elzasundhani1991@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker dengan angka kematian yang paling tinggi. Pengobatan kanker payudara menggunakan kemoterapi golongan antrasiklin menunjukkan adanya resistensi dan efek samping berupa toksisitas jantung, sehingga diperlukan metode untuk meningkatkan sensitivitas epirubicin (golongan antrasiklin) dan menurunkan efek sampingnya dengan cara kombinasi dengan senyawa kemoprevensi dari bahan alam.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menentukan efek sitotoksik dan efek penghambatan kinetika proliferasi kombinasi antara ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik (EEKBBP) dengan epirubicin (EPI),

Metode: Tahapan penelitian ini terdiri dari pembuatan ekstrak kulit batang beringin pencekik menggunakan metode maserasi dengan pelarut ethanol 96% dan skrining metabolit sekunder. Kultur sel T47D dilakukan dalam media kultur *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM), dilanjutkan perlakuan EEKBBP dan EPI tunggal maupun kombinasi, pengamatan morfologi sel T47D setelah perlakuan dengan inkubasi 24 jam menggunakan metode *Microculture Tetrazolium Technique* (MTT) serta uji penghambatan kinetika proliferasi dengan metode *doubling time*. Analisa data dilakukan dengan menghitung nilai IC_{50} (*Inhibition concentration 50*) dan *Combination Index* (CI) kemudian dilanjutkan perhitungan % viabilitas sel dari masing masing perlakuan untuk mengetahui kemampuan penghambatan kinetika proliferasi.

Hasil penelitian: Hasil skrining metabolit sekunder dari EEKBBP positif mengandung golongan senyawa saponin, flavonoid, triterpenoid dan alkaloid. EEKBBP dan EPI memiliki aktivitas sitotoksik dengan nilai IC_{50} 374,663 $\mu\text{g/mL}$ dan IC_{50} 277,615 nm/mL . Kombinasi EEKBBP 200 $\mu\text{g/mL}$ ($1/2 IC_{50}$) dan EPI 20 $\text{nM}/\mu\text{L}$ ($1/8 IC_{50}$) menunjukkan nilai sinergisitas dengan nilai CI 0,42. Hasil uji proliferasi pada sel T47D menunjukkan adanya penurunan jumlah % viabilitas sel pada inkubasi jam ke 0 hingga jam ke 42 dibandingkan dengan kontrol sel dengan nilai yang baik dibandingkan dengan perlakuan EEKBBP dan EPI tanpa kombinasi.

Kesimpulan: Kombinasi EEKBBP dan EPI memiliki efek sitotoksik dan sinergis dalam membunuh sel kanker payudara T47D, serta kombinasi keduanya menunjukkan sifat antiproliferatif yang lebih baik dibandingkan dengan perlakuan tunggal.

Kata Kunci: *Ficus annulata*, BI, Epirubicin, Sel T47D, *Combination Index*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang ditandai pembelahan sel tidak terkendali dan kemampuan sel menyerang jaringan biologis lainnya. Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut disebabkan kerusakan DNA yang menyebabkan mutasi di gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Sel kanker kehilangan fungsi kontrolnya terhadap regulasi daur sel maupun fungsi homeostasis sel pada organisme multiselular sehingga sel tidak dapat berproliferasi secara normal. Akibatnya, sel akan berproliferasi terus menerus sehingga menimbulkan pertumbuhan jaringan yang abnormal (Diandana, 2009).

Kanker payudara merupakan salah satu jenis tumor ganas terbanyak pada perempuan dengan angka kejadian sebanyak 22% dari kasus baru kanker pada perempuan. Pengobatan yang secara umum dilakukan pada kanker yaitu pembedahan, radioterapi dan kemoterapi (Apantaku, 2002). Epirubicin adalah senyawa golongan antrasiklin, merupakan antibiotik dengan spektrum luas yang memberikan efek antitumor melalui gangguan pada sintesis dan fungsi DNA. Studi klinis menunjukkan aktivitas Epirubicin pada kanker payudara, limfoma non-Hodgkin, kanker ovarium, sarkoma jaringan lunak, dan kanker pankreas. Terdapat pula bukti aktivitas terhadap kanker lambung, kanker paru-paru sel kecil, dan leukemia akut (Cersosimo dan Hong, 1986). Namun, pada sebagian besar kasus kemoterapi kanker, banyak regimen kemoterapi yang mengandung antrasiklin mencapai resistensi obat atau meningkatkan toksisitas jantung, sehingga diperlukan metode untuk meningkatkan sensitivitas epirubicin dan menurunkan efek samping.

Salah satu bahan alam yang dapat dijadikan sebagai agen ko-kemoterapi adalah Beringin pencekik (*Ficus annulata*, BI). Daun beringin pencekik berkhasiat sebagai obat sakit demam, dan akarnya untuk obat sakit lepra (Zuhud, 2013). Daun, akar dan kulit batang beringin pencekik mengandung flavonoid dan polifenol. Penelitian yang dilakukan Poeloengan *et al* (2006) membuktikan bahwa kulit batang beringin pencekik mengandung beberapa senyawa diantaranya alkaloid, steroid/ triterpenoid, flavonoid, dan saponin. Flavonoid telah diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antiproliferatif (Kuo YC *et al.*, 2005). Alkaloid, triterpenoid menunjukkan sifat menghambat pertumbuhan kanker dan menghilangkan efek buruk kemoterapi (Harfia, 2006). Sehingga penelitian ini dilakukan untuk melihat efek sitotoksik dan efek penghambatan kinetika proliferasi kombinasi antara ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik (EEKBBP) dengan epirubicin (EPI).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah tanaman Beringin pencekik (*Ficus annulata*, BI) yang diperoleh dari daerah Watukumpul, pemalang, Jawa tengah. Bagian tanaman yang digunakan yaitu kulit batang beringin pencekik yang kemudian diidentifikasi di Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, Fakultas Biologi, Universitas Jenderal Soedirman.

Bahan yang digunakan untuk uji skrining metabolit sekunder antara lain larutan besi (III) klorida 10 %, HCL 2 N, serbuk Mg, asam klorida pekat, pereaksi Dragendroff, pereaksi Mayer, pereaksi Wagner, asam asetat anhidrat, etanol, asam sulfat pekat.

Bahan untuk uji sitotoksik dan penghambatan kinetika proliferasi antara lain sel line kanker payudara T47D yang diperoleh dari *Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC)*, Fakultas Farmasi UGM. Media pertumbuhan kultur sel *Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)* yang mengandung *Fetal Bovine Serum (FBS)* 10 % (v/v) (*Sigma*), penisillin-streptomisin 1 % (v/v) (*Gibco*), *Microculture Tetrazolium Technique (MTT)* dan SDS 10 % dalam 0.1 N HCL, *epirubicin* (PT. Kalbe Farma, Tbk.).

Metode

Ekstraksi dan skrining metabolit sekunder

Sebanyak 100 gram serbuk dimaserasi dengan etanol 96% (1:10 b/v) dan dilakukan remaserasi. Ekstrak kental diperoleh dengan cara menguapkan filtrat menggunakan *rotary evaporator* dibantu dengan *waterbath* padasuhu 40°C. Analisis senyawa flavonoid dengan menambahkan serbuk seng 2 mL HCL 2N, HCL (p), selama 2 sampai 5 menit warna jingga sampai warna merah intensif muncul menunjukkan adanya flavonoid (glikosida-3-flavonol) (Anonim, 1995). Analisis senyawa saponin menggunakan metode Forth, parameter positif saponin yang digunakan adalah terbentuknya busa yang mantap (tidak hilang selama 30 detik) (Marliana *et al*, 2005). Analisis adanya senyawa alkaloid ditunjukkan dengan terbentuknya endapan putih pada tabung reaksi setelah sampel ditambah pereaksi Mayer dan endapan merah kecoklatan ketika sampel ditambahkan pereaksi Wagner (Farnsworth, 1966). Sedangkan analisis senyawa triterpenoid yaitu dengan terbentuknya cincin kecoklatan pada perbatasan larutan sampel setelah ditambah dengan kloroform dan asam asetat anhidrat, (Ciulei, 1984).

Uji Sitotoksik Tunggal dan Kombinasi Menggunakan Metode MTT

Sel T47D dengan konsentrasi 10^4 sel/sumuran didistribusikan ke dalam 96 *well plate* dan diinkubasikan selama 24 jam. Dicuci dengan FBS, ditambahkan sebanyak 100 µl seri konsentrasi EEKBP dan Epirubicin baik tunggal maupun kombinasi. Setelah diinkubasi selama 24 jam media kultur dibuang dan dicuci menggunakan FBS. Reagen MTT yang digunakan sebanyak 100 µl (0.5 mg/ml), kemudian inkubasi 4 jam pada suhu 37°C. MTT dibuang dan ditambahkan larutan stopper 100 µl SDS 10% dalam 0.1 N HCl. Sel diinkubasi semalam kemudian dibaca dengan ELISA *reader* pada λ 595 nm.

Uji Proliferasi dengan *Doubling time*

Sel T47D dengan kepadatan 10^4 sel/sumuran didistribusikan ke dalam sumuran dan diinkubasi 24 jam. Sel diberi perlakuan tunggal dari seri konsentrasi EEKBP dan Epirubicin kemudian inkubasi selama 0, 24, 48 jam. Pada akhir waktu inkubasi, medium diambil dan sel dicuci PBS 1x. Ditambahkan reagen 100 µL MTT (0.5 mg/ml) ke dalam setiap sumuran, termasuk kontrol media (tanpa sel) dan diinkubasikan selama 4 jam hingga terbentuk kristal formazan yang ungu. Sel ditambah reagen stopper SDS 10% dalam 0.1 N HCl dan diinkubasi semalam kemudian dibaca dengan ELISA *reader* pada λ 595 nm.

Analisa Data

Perolehan data absorbansi dari tiap uji digunakan untuk menghitung viabilitas sel (prosentase sel hidup) menggunakan rumus:

$$\% \text{ hidup} = \frac{\text{absorbansi sampel} - \text{absorbansi kontrol media}}{\text{Absorbansi kontrol sel} - \text{Absorbansi kontrol media}} \times 100\%$$

Nilai IC_{50} (*Inhibition concentration 50*) ditentukan dengan persamaan logaritma antara nilai absorbansi dengan konsentrasi. Sedangkan nilai *Combination Index* (CI) ditentukan dengan menggunakan persamaan:

$$CI = (D)_1 / (D_x)_{1+} + (D)_2 / (D_x)_2$$

Keterangan:

D_x : konsentrasi dari satu senyawa tunggal yang dibutuhkan untuk memberikan efek sebesar efek kombinasi.

D_1, D_2 : konsentrasi kedua senyawa untuk memberikan efek yang sama). (Notarbarkolo, dkk., 2005).

Interpretasi nilai CI

Nilai CI	Interpretasi
<0,1	Efek sinergis sangat kuat
0,1 – 0,3	Efek sinergis kuat
0,3 – 0,7	Efek sinergis
0,7 – 0,9	Efek sinergis ringan – sedang
0,9 – 1,1	Mendekati efek aditif
1,1 – 1,45	Efek antagonis ringan – sedang
1,45 – 3,3	Efek antagonis
>3,3	Efek antagonis kuat – sangat kuat

HASIL DAN PEMBAHASAN

Randemen ekstrak yang diperoleh dari 100 gram serbuk kulit batang beringin pencekik adalah sebesar 7,653%. Skrining senyawa metabolit sekunder bertujuan untuk mengetahui kandungan kimia dari ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik. Hasil skrining metabolit sekunder dari EEKBBP positif mengandung golongan senyawa saponin, flavonoid, triterpenoid dan alkaloid (Tabel 1).

Uji sitotoksik dilakukan pada sel kanker payudara T47D dengan pemberian perlakuan epirubicin dan ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik. Sel T47D ini ditumbuhkan pada media DMEM dengan suhu 37°C. Pemilihan pelarut untuk uji berupa DMSO karena pada konsentrasi rendah relatif tidak memberikan pengaruh pada *cell viability* T47D. Hal ini menunjukkan bahwa kematian sel ataupun penghambatan pertumbuhan sel bukan akibat pengaruh DMSO melainkan karena pengaruh sampel uji yang digunakan dalam penelitian.

Perlakuan terhadap sel dilakukan dengan waktu inkubasi selama 24 jam dalam inkubator CO₂ dengan tujuan sampel dapat berinteraksi dengan sel kanker T47D. Uji sitotoksik dan uji penghambatan kinetika proliferasi Reagen MTT merupakan garam tetrazolium yang bersifat

larut dalam air dengan menghasilkan larutan berwarna kuning. Dimana prinsip metode MTT yaitu kerja enzim mitokondria pada sel aktif dengan adanya enzim *dehydrogenase* yang dapat memetabolisme garam tetrazolium. Metabolisme tersebut dapat menyebabkan tetrazolium berubah menjadi formazan yang tidak larut dalam air namun dapat larut dalam SDS 10 % dan berwarna ungu. Sehingga sel yang hidup akan membentuk kristal formazan (ungu) dan sel yang mati tidak membentuk kristal formazan (kuning) (Doyle dan Griffiths, 2000).

Pada pengujian ini, nilai sitotoksitas EEKBBP terhadap sel kanker payudara T47D pada rentang konsentrasi 50–1000 µg/mL didapatkan nilai IC₅₀ dengan analisis menggunakan spss *probit* sebesar 397,473 µg/mL. Selain itu EEKBBP juga terbukti memiliki aktivitas antiproliferatif terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan nilai IC₅₀ sebesar >400 µg/mL (Subarnas, 2012). Sedangkan nilai IC₅₀ epirubicin dari rentang konsentrasi epirubicin 25 – 500 nM/µL yaitu 227,615 nM/µL. Perlakuan EEKBBP dan epirubicin sebagai kontrol positif (Tabel 1) selama 24 jam mengakibatkan penurunan % viabilitas yang terjadi seiring dengan peningkatan konsentrasi dari masing-masing EEKBBP dan epirubicin.

Metode yang digunakan untuk mengevaluasi kombinasi menggunakan *Combination Index* (CI). Hasil dari CI menggambarkan efikasi (keefektifan) kombinasi. Untuk mengetahui potensi penggunaan EEKBBP sebagai agen ko-kemoterapi bagi epirubicin pada sel kanker payudara T47D dilakukan dengan 4 konsentrasi yaitu 200; 150; 100; 50 µg/ml sedangkan seri konsentrasi epirubicin 80; 60; 40; 20 nM/µL. Hasil perlakuan berupa viabilitas sel dan dikuantifikasi menggunakan metode perhitungan CI. Hasil uji kombinasi EEKBBP dan epirubicin menunjukkan sinergisitas dengan nilai CI optimum yang diperoleh pada kombinasi EEKBBP 200 µg/mL dan epirubicin 20 nM/µL dengan nilai CI terendah 0.42 (Gambar 2).

Berdasarkan nilai IC yang diperoleh (Tabel 2) efek kombinasi yang paling baik yaitu efek sinergis yang didapatkan dari kombinasi 100 µg/mL EEKBBP + 20 nM/µL; 150 µg/mL EEKBBP + 20 nM/µL, 200 µg/mL EEKBBP + 20 nM/µL, kemudian kombinasi yang menghasilkan efek sinergis ringan-sedang yaitu 150 µg/mL EEKBBP + 40 nM/µL; dan 200 µg/mL EEKBBP + 40 nM/µL. Nilai CI dari kombinasi ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik dan epirubicin dengan berbagai variasi konsentrasi menimbulkan 50 % efek antagonis (CI: 1,45-3,3), Efek sinergis 12,5 % (CI: 0,3-0,7), efek sinergis-ringan sedang 12,5 % (CI: 12,5%), Efek sinergis (CI: 18,75%), dan efek antagonis ringan-sedang 12,5% (CI: 1,1-1,45).

Pengujian *doubling time* bertujuan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan sel kanker untuk membelah menjadi dua kali lipatnya. Perlakuan terhadap sel T47D diharapkan mampu menghambat waktu proliferasi dari sel tersebut (bersifat antiproliferatif). Dari hasil gambar 3 dapat disimpulkan bahwa proliferasi sel T47D menurun dari waktu ke 0 hingga waktu ke 42 jam walaupun ada beberapa konsentrasi tunggal dari ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik dan epirubicin yang menurun pada jam ke 24 kemudian mengalami proliferasi kembali pada jam ke 48. Pada perlakuan kombinasi epirubicin dan ekstrak etanol kulit batang beringin pencekik penghambatan pertumbuhan sel terlihat lebih baik dibandingkan dengan pemberian tunggal (Gambar 3).

KESIMPULAN

EEKBBP memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker T47D, kemudian hasil uji kombinasi dengan epirubicin menunjukkan sinergisitas dengan nilai CI optimum yang diperoleh pada

kombinasi EEKBBP 200 µg/mL ($\frac{1}{2}$ IC₅₀) dan epirubicin 20 nM/µL ($\frac{1}{8}$ IC₅₀) dengan nilai CI 0.42. Hasil uji proliferasi pada perlakuan kombinasi EEKBBP dan EPI menunjukkan sifat antiproliferatif yang lebih baik dibandingkan dengan perlakuan tunggal.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. (2015). *Cancer Facts and Figures 2015*. Atlanta: American Cancer Society.
2. Apantaku, Lecia M. 2002. Breast-Conserving Surgery for Breast Cancer. *American Family Physician* 66 : 12.
3. CCRC. (2013). Sel T47D. *Cancer Chemoprevention Research Center* Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
4. Diananda, R. *Mengenal Seluk-Beluk Kanker*. Yogyakarta: Katahari, 43-60.
5. Harfia, M., 2006, *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 50% Umbi Keladi Tikus (Typhonium flagelliforme (Lood) Bl) terhadap Sel Kanker Payudara (MCF-7 Cell line) secara In-Vitro*. Puslitbang Biomedis dan Farmasi. Badan Litbang Kesehatan.
6. King, R.J.B. 2000. *Cancer Biology 2nd Edition*. Harlow – England – London- New York :School of Biological Sciences. University of Surrey Pearson Education. P. 228-231, 263-264.
7. Kuo YC et al. 2005. *Inhibitory effects of acylated kaempferol glycosides from the leaves of Cinnamomum kotoense on the proliferation of human peripheral blood mononuclear cells*. *Planta Med*71:412-415.
8. Peoloengan, Choerul, Komala, Salmah, Susan. 2006. *Aktivitas Antimikroba dan Fitokimia dari Beberapa Tanaman Obat*. IPB: Bandung.
9. Subarnas, A., Dianti et al. 2012. Atiproliverative activity of primates-consumed plants against MCF-7 human breast cancer cell lines. Faculty of Pharmacy, universitas Padjajaran. Available online: <http://www.e3journals.org>
10. Voight, R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi edisi V*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Pres.
11. Yusni, M. A., 2008, *Perbedaan Pengaruh Pemberian Fraksi Etanolik Bawang Dayak (Eleutherine palmifolia (L.) Merr.) dengan 5-Fluorouracil Terhadap Penghambatan Pertumbuhan Galur Sel Karsinoma Kolon HT29 dan Ekspresi p53 Mutan* [Tugas Akhir], Surakarta, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
12. Zhou, J., Liu, M., Aneja, R., Chandra, R., Lage, H., dan Joshi, H.C. 2006. Reversal of P-glycoprotein Mediated Multidrug Resistance in Cancer Cells by The c-Jun-NH₂-Terminal Kinase. *Cancer Research*. 66 (1) : 445-452.
13. Zuhud, E.A.M., Siswoyo, E. Sandra, A.Hikmat dan E.Adhiyanto. 2013. *Buku Acuan Umum Tumbuhan Obat Indonesia Jilid VII*. Jakarta: Dian Rakyat.

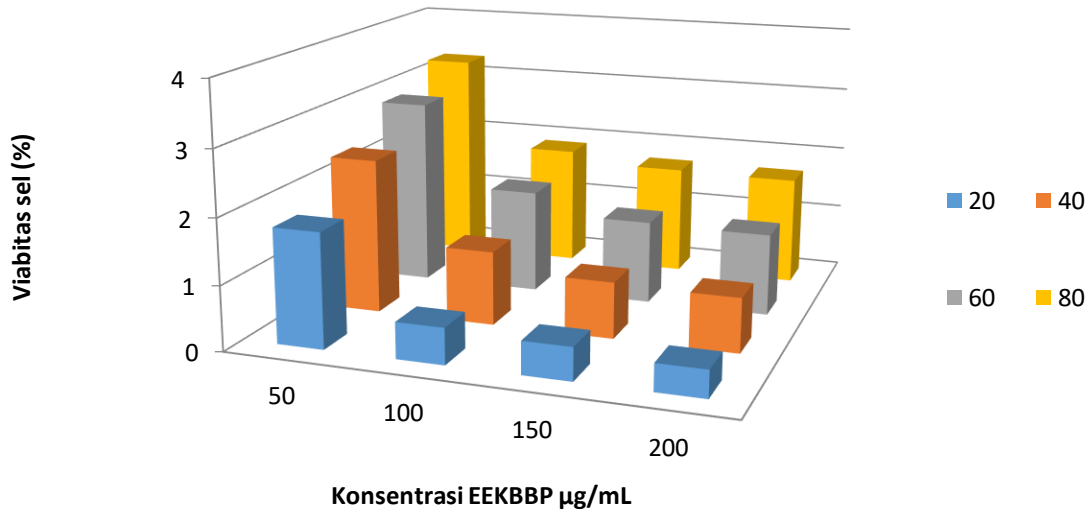
Tabel dan Gambar

Tabel 1. Hasil uji senyawa metabolit sekunder ekstrak EEKBBP menggunakan pereaksi warna

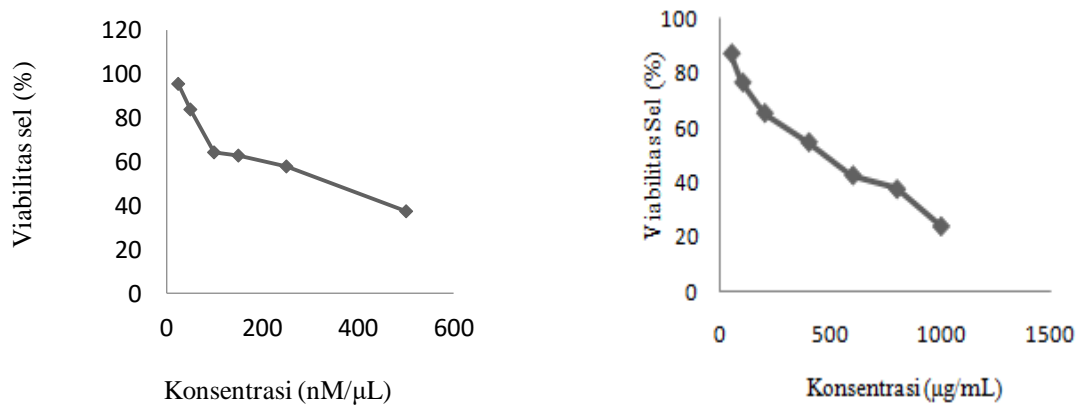
Uji Fitokimia	Hasil	Kesimpulan
Saponin	Larutan uji + aquadest, dikocok selama 30 detik terbentuk busa yang mantap	(+)
Flavoniod	Larutan uji + etanol (95%), saring filtrat + serbuk seng + HCL 2N + HCL(p) terbentuk warna jingga	(+)
Triterpenoid	Larutan uji diuapkan + asam asetat anhidrat + KI + asam sulfat pekat terbentuk cincin kecoklatan pada perbatasann larutan	(+)
Alkaloid	Larutan uji + pereaksi mayer terbentuk endapan putih	(+)
	Larutan uji + pereaksi wagner terbentuk endapan merah kecoklatan	(+)

Tabel 2. Nilai Combination Index (CI) dari kombinasi EPI dan EKBBP

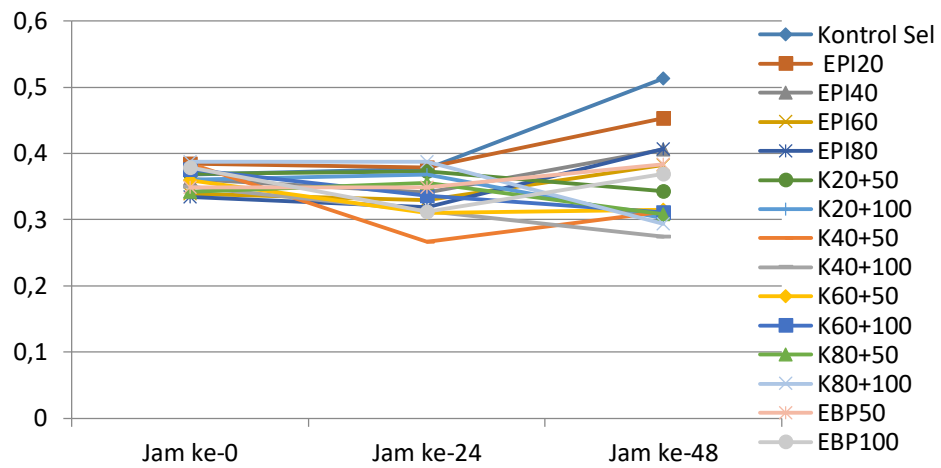
Konsentrasi EEKBBP (µg/mL)	Konsentrasi Epirubicin (nM/µL)			
	20	40	60	80
50	1,77	2,39	2,89	3,29
100	0,56	1,14	1,60	1,87
150	0,50	0,87	1,28	1,70
200	0,42	0,84	1,26	1,68



Gambar 1. Grafik presentasi konsentrasi vs persentase kehidupan sel (viabilitas sel) antara EPI (a) dan EEKBBP (b)



Gambar 2. Grafik viabilitas sel T47D pada perlakuan kombinasi EEKBBP dan EPI terhadap sel kanker payudara T47D



Gambar 3. Grafik penghambatan laju proliferasi sel kanker payudara T47D yang diberi perlakuan EEKBBP dan EPI tunggal serta kombinasi

Skrining Virtual Senyawa – Senyawa dari 12 Tanaman Antimalaria sebagai Inhibitor Enzim *Dihidro folat Reduktase* (DHFR)

Titiek Martati^{1*}, Esti Mumpuni², Esti Mulatsari² dan Victor Christoper³

¹Bagian Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta 12640, INDONESIA

²Bagian Kimia Organik, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta 12640, INDONESIA

³Mahasiswa Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta 12640, INDONESIA

*Email korespondensi: titiek_martati@yahoo.com

ABSTRAK

Latarbelakang: Pengobatan malaria dengan mekanisme inhibisi enzim *dihidro folat reductase* (DHFR) dapat mengalami resistensi. Untuk menanggulangi masalah resistensi terhadap obat antimalaria saat ini, penelitian terkait desain obat baru menjadi solusinya. Proses penemuan obat baru dapat dipercepat dengan metodeskrining virtual.

Tujuan: Menemukan alternative obat antimalaria yang mampu menginhibis ienzim DHFR dengan lebihbaikdaripadaobat di pasaran saat ini melalui proses skrining virtual.

Metode: Skrining virtual dilakukan menggunakan metode *molecular docking* dengan operator docking PLANTS. Senyawa uji yang digunakan sebanyak 86 senyawa dari 12 jenis tanaman yang telah dikenal sebagai tanaman obat antimalaria. Enzim DHFR diperoleh dari data base Protein Data Bank (PDB) dengan kode 1RX3, 1RA2, 1RC4, 1RX1, dan 1RX7. Validasi protokol docking dilakukan berdasarkan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan kemampuan inhibisi senyawa uji ditentukan berdasarkan skor docking senyawa uji dibandingkan dengan senyawa kontrol positif.

Hasil penelitian: Dari hasil validasi enzim DHFR, enzim 1RX7 merupakan enzim yang paling sesuai untuk pengujian dengan nilai RMSD : 1,8275 Å .Skor *docking* untuk kontrol positif (senyawa inhibitor enzim DHFR yang telah beredar di pasaran) seperti Trimethoprim, Trimetrexate, Pirimetamin, Sikloguanil, Pentamidine, dan Proguanil secara berturut-turutadalah-55,4809; -64.9230; -66,1978; -71,3078; -79.4361; dan-82,0783. Skrining virtual terhadap 86 senyawa uji sebagai inhibitor enzim DHFR diperoleh 29 senyawa yang memilikiskor *docking* lebih rendah darikontrolpositif, 15 diantaranya adalah Campesterol, Encecanescin, Laudanosoline, Isofucosterol, Clemastine, Phytol, Brassicasterol, 14-deoxy-12-hydroxyandrographolide, Lycopsamine, Momordicilin, Stigmasterol, Echinatine, Momordenol, Spinasterol, Momordolol, denganskor docking berturut-turut -85,0563; -85,2854; -85,8695; -86,1483; -86,2856; -86,5976; -86,6159; -86,6888; -87,305; -87,8156; -87,8489; -88,5781; -89,8214; -90,0821; dan -103,44.

Kesimpulan: Hasil skrining virtual dari 86 senyawa dalam 12 jenis tanaman antimalaria ialah terdapat 29 senyawa dari 8 jenis tanaman memiliki daya inhibisi enzim DHFR (1RX7) dengan lebih baik daripada proguanil.

Kata Kunci: skrining virtual, antimalaria, *dihidrofolatreduktase*,

PENDAHULUAN

Pengobatan malaria menggunakan tanaman telah digunakan di Indonesia sejak dahulu. Beberapa tanaman di Indonesia yang berkhasiat sebagai antimalaria ialah Sambiloto, Pepaya, Bandotan, Putri Malu, Pare, Secang, Beringin Putih, Pulai, Belimbing, Mimba, Jambu Mede dan Kenikir [1]. Penggunaan obat tradisional yang di konsumsi secara utuh dikhawatirkan menimbulkan reaksi lain yang tidak dapat diperkirakan. Kandungan senyawa dalam obat tradisional terdiri dari beberapa senyawa dapat memperberat fungsi ginjal dan tereliminasi sia-sia. Berbeda dengan obat sintetis yang spesifik kandungan senyawa aktifnya sehingga dapat diprediksi reaksi yang akan terjadi, meskipun begitu obat sintetis dalam menimbulkan suatu resistensi mengingat mekanisme terjadinya penyakit malaria yang melibatkan organisme. Oleh karena hal – hal tersebut, saat ini sangat diperlukan pengembangan obat baru untuk penyakit malaria. Pada penelitian ini akan dilakukan *drug discovery* pada kandungan senyawa yang terdapat pada beberapa tanaman yang telah digunakan secara empiris digunakan sebagai antimalaria. *Drug discovery* akan dilakukan dengan metode *molecular docking* secara kimia komputasi. Untuk menentukan senyawa yang potensial sebagai antimalaria dengan efek penghambatan enzim dihidrofolat reductase (DHFR). Skor *docking* yang diperoleh senyawa uji dibandingkan dengan senyawa pembanding seperti trimethoprim, trimetrexate, pirimetamin, cycloguanil, pentamidine, dan proguanil. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memajukan dunia pengobatan malaria dengan memberikan informasi tentang senyawa-senyawa yang potensial sebagai antimalaria. Informasi tersebut dapat digunakan sebagai acuan untuk melakukan penelitian lanjutan, seperti pengujian secara *in vitro* dan *in vivo*, hingga menjadi sediaan farmasi.

BAHAN DAN METODE

Bahan: Struktur 2D/3D dari 86 senyawa dari tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*), Pepaya (*Carica papaya*), Bandotan (*Ageratum conyzoides* Linn), Putri Malu (*Mimosa pudica*), Pare (*Momordica charantia* L.), Secang (*Caesalpinia sappan*), Beringin putih (*Ficus benjamina* L.), Pulai (*Alstonia scholaris*), Belimbing (*Averrhoa carambola*), Mimba (*Azadirachta indica*), Jambu Mede (*Anacardium occidentale*) dan Kenikir (*Tagetes erecta*), Senyawa sebagai kandidat kontrol positif yaitu trimethoprim, pirimetamin, cycloguanil, trimetrexate, pentamidine, proguanil, Enzim dehidrofolat reduktase (DHFR) dari *Protein Data Bank* (PDB ID: 1RX3, 1RA2, 1RC4, 1RX1, dan 1RX7 [2]).

Metode: Aplikasi PLANTS dijalankan melalui terminal Co-PendriveLinux, Struktur kompleks protein (.pdb) dipreparasi menggunakan YASARA. Dilakukan preparasi *native* ligan dari enzim, ligan kontrol positif dan ligan senyawa uji tersebut menggunakan MarvinSketch. Dilakukan *docking* antara kandidat enzim DHFR yang akan digunakan dengan *native* ligan dari enzim DHFR pada aplikasi. Ditentukan nilai RMSD menggunakan aplikasi YASARA. Protein dengan RMSD (<2) dilanjutkan *docking* dengan ligan kontrol positif dan ligan senyawa uji. Dihasilkan *skor docking* dari senyawa uji dan dibandingkan dengan *skor docking* dari kontrol positif [3,4].

HASIL

Penentuan nilai RMSD dilakukan terhadap 5 reseptor / enzim DHFR dengan kode PDB 1RX3, 1RA2, 1RC4, 1RX1, 1RX7 *Root Mean Square Deviation* (RMSD) berturut – turut 5.0389, 4.4578, 3.8817, 2.2383, dan 1.8275 Å.

Skor *docking* untuk senyawa kontrol positif (senyawa inhibitor enzim DHFR yang telah beredar di pasaran) seperti Trimethoprim, Trimetrexate, Pirimetamin, Sikloguanil, Pentamidine, dan Proguanil secara berturut-turut adalah -55,4809; -64.9230; -66,1978; -71,3078; -79.4361; dan -82,0783.

Hasil docking dari 86 senyawa uji yang berasal dari 12 tanaman yang secara empiris telah digunakan sebagai obat antimalaria ditunjukkan dalam Tabel.1.

PEMBAHASAN

Hasil penentuan nilai RMSD menunjukkan bahwa enzim 1RX7 merupakan enzim yang dapat digunakan untuk proses docking senyawa uji, dikarenakan enzim 1RX7 memiliki nilai RMSD yang < 2Å. Kesejajaran senyawa referensi dengan konformasi senyawa hasil docking akan semakin baik apabila nilai RMSD semakin mendekati 0.

Senyawa obat yang memiliki aktivitas inhibisi enzim dihidrofolat reduktase diantaranya adalah pirimetamin, trimethoprim, cycloguanil, pentamidine, trimetrexate, dan proguanil. Hasil docking menunjukkan bahwa proguanil memiliki nilai skor docking terendah, sehingga dalam penelitian ini proguanil dijadikan pembanding dalam proses docking senyawa uji. Senyawa yang memiliki skor rendah memiliki afinitas yang kuat sehingga memberikan kestabilan yang tinggi pada ikatan antara ligand dan reseptor.

Hasil skrining virtual sebagaimana ditampilkan pada Tabel 1 menunjukkan bahwa dari 86 senyawa uji diperoleh 29 senyawa uji yang memiliki skor docking lebih rendah daripada skor docking senyawa kontrol positif (proguanil). Hal ini mengindikasikan bahwa ada 29 senyawa uji yang diprediksi memiliki aktivitas yang lebih baik dalam menghambat enzim DHFR. Senyawa uji yang memiliki nilai *skor docking* terbaik ialah senyawa Hentriacontane yaitu sebesar (-109.131). Senyawa ini terdapat pada tanaman Mimba (*Azadirachta indica*). Hentriacontane diharapkan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut sebagai inhibitor pada enzim dihidrofolat reduktase.

Tabel 1. Nilai Skor docking Senyawa Uji

Nama Tanaman	Senyawa Uji	Skor docking	Prediksi Aktivitas
Sambiloto (<i>Androgrpahis paniculate</i>)	a Andrographolide	-80,6181	Inaktif
	b 14-deoxyandrographolide	-81,0433	Inaktif
	c 14-deoxy-11-oxoandrographolide	-80,2766	Inaktif
	d 14-deoxy-12-hydroxyandrographolide	-86,6888	Aktif
	e Androprapanin	-82,2548	Aktif

	f	β -sitosterol	-88,9122	Aktif
	g	Stigmasterol	-87,8489	Aktif
Pepaya (<i>Carica papaya</i>)	a	Papain	-76,4980	Inaktif
	b	Chymopapain	-63,4949	Inaktif
	c	Myristic	-77,7935	Inaktif
	d	Palmitic	-58,3008	Inaktif
	e	Stearic	-99,4542	Aktif
	f	Linoleic	-96,5832	Aktif
	g	Linolenic	-95,1761	Aktif
Bandotan (<i>Ageratum conzyoides</i>)	a	Eupalestin	-10,6157	Inaktif
	b	Friedeline	-78,1560	Inaktif
	c	Brassicasterol	-86,6159	Aktif
	d	Spinasterol	-90,0821	Aktif
	e	β -caryophyllene	-62,5266	Inaktif
	f	Echinatine	-88,5781	Aktif
	g	Lycopsamine	-87,3050	Aktif
	h	a-pinene	-53,2617	Inaktif
	i	β -pinene	-53,0109	Inaktif
	j	δ -cadinene	-66,6123	Inaktif
	k	Encecanescin	-85,2854	Aktif
Putri Malu (<i>Mimosa pudica</i>)	a	Mimosine	-75,1820	Inaktif
	b	Tyrosine	-75,6146	Inaktif
	c	Mimosinamine	-66,9206	Inaktif
	d	Meglumine	-76,0409	Inaktif
	e	D-Xylose	-59,9880	Inaktif
	f	D-Glucuronic Acid	-62,5794	Inaktif
	g	Jasmonic Acid	-75,4340	Inaktif
	h	Naringin	-96,9984	Aktif
Pare (<i>Momordica charantia</i>)	a	Momordenol	-89,8214	Aktif
	b	Momordolol	-103,4400	Aktif
	c	Momordicilin	-87,8156	Aktif
	d	Cucurbitine	-58,6308	Inaktif
	e	Eleostearic acid	-93,1224	Aktif

	f	Erythrodiol	-78,1365	Inaktif
	g	Multiflorenol	-77,2382	Inaktif
	h	Luteolin	-76,4278	Inaktif
Secang (<i>Caesalpinia sappan</i>)	a	Brazilin	-76,0186	Inaktif
	b	Brazilane	-72,7691	Inaktif
	c	Brazilein	-72,6521	Inaktif
	d	Tectorigenin	-57,6277	Inaktif
	e	3-Deoxysappanone B	-79,6625	Inaktif
	f	(-)-syringaresinol	-63,4807	Inaktif
Beringin Putih (<i>Ficus benjamina</i> L.)	a	Anabasine	-67,2155	Inaktif
	b	Harmine	-63,1993	Inaktif
	c	Laudanosoline	-85,8695	Aktif
	d	Ergoline	-71,8299	Inaktif
	e	Reticuline	-80,7766	Inaktif
	f	Salsoline	-63,9549	Inaktif
	g	Nicodicodine	-76,9761	Inaktif
	h	Retronecine	-62,0449	Inaktif
	i	Clemastine	-86,2856	Aktif
	j	Cinchophen	-76,8746	Inaktif
Pulai (<i>Alstonia scholaris</i>)	a	Lupeol acetate	-76,9764	Inaktif
	b	Yohimbine	-79,7275	Inaktif
	c	Linalool	-64,2866	Inaktif
	d	Alpha-terpineol	-59,6874	Inaktif
	e	Terpinen-4-ol	-56,9392	Inaktif
Belimbing (<i>Averrhoa carambola</i>)	a	Proanthocyanidin	-60,1181	Inaktif
	b	Epicatechin	-79,7516	Inaktif
	c	Campesterol	-85,0563	Aktif
	d	Lupeol	-75,7364	Inaktif
	e	Isofucosterol	-86,1483	Aktif
Mimba (<i>Azadirachta indica</i>)	a	Phytol	-86,5976	Aktif
	b	Methyl 14methylpentadecanoate	-86,3321	Aktif
	c	Linoleoyl Chloride	-88,0362	Aktif
	d	Nonacosane	-106,7630	Aktif

	e	Hentriacontane	-109,1310	Aktif
	f	Octacosane	-104,6460	Aktif
	g	Hexadecamethylcyclooctasiloxane	-108,9290	Aktif
	h	Butyl Hexadecanoate	-92,4087	Aktif
	i	Leucoglucosan	-56,1724	Inaktif
Jambu Mede <i>(Anacardium occidentale)</i>	a	Myricetin	-70,7893	Inaktif
	b	Quercetin	-69,8421	Inaktif
	c	Kaempferol	-69,0958	Inaktif
	d	Rhamnetin	-64,1192	Inaktif
	e	Isorhamnetin	-73,2143	Inaktif
	f	Cyanidin	-73,2143	Inaktif
	g	Peonidin	-69,4154	Inaktif
	h	Delphinidin	-75,1065	Inaktif
Kenikir (<i>Erecta tagetes</i>)	a	Lutein	14,8944	Inaktif
	b	Zeaxanthin	10,966	Inaktif

KESIMPULAN

Hasil skrining virtual dari 86 senyawa dalam 12 jenis tanaman antimalaria ialah terdapat 29 senyawa dari 8 jenis tanaman memiliki daya inhibisi enzim DHFR (1RX7) dengan lebih baik daripada proguanil.

DAFTAR PUSTAKA

1. Teng W, Kiat HH, Suwanarusk R, Koh H. Medicinal Plants and Malaria. Applications, Trends, and Prospects. Tradit Herb Med Mod Times. 2016: 1–448.
2. A Structural View of Biology. 2017. Available from: <http://www.rcsb.org/pdb/>
3. Exner T. Computational and Theoretical Chemistry. 2017. Available from: <http://www.tcd.uni-konstanz.de/index.php>
4. Purnomo H. Desain Molekul Antimalaria Kompetitor Meflokuin. Yogyakarta; 2015.p.1-214.

-
- ⁱ Barel, A. O., M. Paye, and H. I. Maibach. 2009. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. Third Edition. New York:Informa Healthcare USA, Inc. Pp. 233, 261-262.
- ⁱⁱ Muliawan, Dewi., dan Suriana, N. (2013). A-Z tentang Kosmetik, PT Elex Media Komputindo, Jakarta.
- ⁱⁱⁱ Chang, T.S. 2009. *An Updated Review of Tyrosinase Inhibitors. Department of Biological Science and Technology*. Taiwan: National University Tainan.
- ^{iv} Budiningsih, Titi Tyas Edi Niken. 2005. "Perbedaan Efektivitas antara Krim Asam Laktat 10% dan Asam Glikolat 10 % untuk Perawatan Kulit Kering pada wanita periode Klimakterium". Laporan Penelitian tidak diterbitkan. Undip.
- ^v Rekso, G.T dan Sunarni, A. 2007. Karakteristik Hidrogel Polivinil Alkohol Kitosan Hasil Iradiasi Sinar Gamma. Jakarta : Pusat Aplikasi Teknologi Isotop dan Radiasi (PATIR)- BATAN.
- ^{vi,7} Butler, H. 2000. *Poacher's Perfumes, Cosmetics and Soaps* 10th Edition.
- ^{viii} Lestari, P.M., Sutyasningsih, R. B. and Ruhimat. 2013. *The Influence of Increase Concentration Polivinil Alcohol (PVA) As a Gelling Agent On Physical Properties of The Peel-Off Gel Of Pineapple Juice (Ananas comosus L.)*.
- ^{ix,10,11} Martin, A., J. Swarbrick, and A Cammarata. 1993. *Farmasi Fisik: Dasar-dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetik*. Edisi Ketiga. Penerjemah: Yoshita. Jakarta: UI Press. Hal. 1124-1187.



9 789789 518946