

Vol. 8 No. 2 Agustus 2021



Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia

E-ISSN: 2580-8303

P-ISSN: 2406-9388



DITERBITKAN OLEH:
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA berkolaborasi dengan
IKATAN APOTEKER INDONESIA (IAI) PENGURUS DAERAH JAWA TIMUR



Terakreditasi SINTA 2
No: B/1796/E5.2/KI.02.00/2020

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

Penanggung Jawab:

Prof. Junaidi Khotib, M.Kes., Ph.D., Apt.

Dewan Redaksi

Ketua:

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

Wakil Ketua:

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

Anggota:

Dr.rer.nat Maria Lucia Ardhani D. L., M.Pharm, Apt.

Susmiandri, S.Kom.

Mitra Bestari

Prof. Dr. Sukardiman, MS., Apt.

Prof. Dr. Mangestuti Agil, MS., Apt.

Dr. Abdul Rahem, M.Kes., Apt.

Dr. Asri Darmawati, MS., Apt.

Dr. Miratul Khasanah, M.Si.

Dr. Agnes Nuniek Winantari, S.Si, M.Si., Apt.

Dr. Susi Ari Kristina, M.Kes., Apt.

Dr. Tri Widiandani, S.Si., Sp.FRS., Apt.

Dr. Purwanto, M.Sc., Apt.

Dr. Apt. Diniatik, M.Sc.

Dr. Rozalina Loebis, SpM.

Dr. Budi Suprpti, M.Si., Apt.

Dr. Noorma Rosita, M.Si., Apt.

Dr. Puji Astuti, S.Si., M.Sc., Apt.

Dr. Nunung Yuniarti, M.Si., Apt.

Dra. Esti Hendradi, M.Si., PhD., Apt.

Andang Miatmoko, M.Pharm.Sci., Ph.D., Apt.

Andi Hermansyah, S. Farm., M. Sc., Ph.D., Apt.

Titien Siwi Hartayu, M.Kes., Ph.D., Apt.

Irda Safni, SP., MCP., Ph.D.

Lia Laila, M.Sc, Apt.

Lili Fitriani, S.Si, M.Pharm.SC, Apt.

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Gedung Nanizar Zaman Joenoes

Jl. Dr. Ir. H. Soekarno Surabaya 60115

Tlp. (031) 5933150, Fax. (031) 5932594

Website:

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

Email : jfiki@ff.unair.ac.id

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

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

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

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

Daftar Isi

No	Artikel	Hal
1.	Evaluasi Mutu Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas Seluruh Kota Kendari Sunandar Ihsan, Nur Alifah, Asriullah Jabbar, Sabarudin, Fitriani Sonaru, Rahmat Ramadhan	107-116
2.	Optimasi dan Validasi Metode KCKT untuk Identifikasi dan Penetapan Kadar Metabolit Nitrofurantoin dalam Bakso Udang Rachma Ayuningtyas, Riesta Primaharinastiti, Mochammad Yuwono	117-124
3.	Uji Stabilitas Formulasi <i>Hand and Body Cream</i> Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah (<i>Hylocereus lemairei</i>) Erviana Nurfitia, Delladari Mayefis, Salman Umar	125-131
4.	Analisis Kolaborasi Apoteker dan Dokter di Puskesmas Surabaya dari Pespektif Dokter Fransisca Gloria, Liza Pristianty, Abdul Rahem	132-138
5.	The Potential of Acetyl furan and Furfural from <i>Tamarindus indica</i> as Lipoxigenase Inhibitor: In Silico Study Apriani Herni Rophi, Yohanes Bare, Dewi Ratih Tirto Sari	139-142
6.	Aktivitas Gel Fraksi Etil Asetat dari Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Untuk Pengobatan Luka Bakar Hanifah Fajar Rahmadani, Diah Pratimasari, Muhammad Saiful Amin	143-149
7.	The Short Form-6 Dimension (SF-6D) Validity and Reliability in Hemodialysis Patients Anisa Zulfa Fatihah, Tri Murti Andayani, Nanang Munif Yasin	150-155
8.	Analisis Boraks pada Jajanan Bakso di Kota Jambi Sri Gustini, Yulianis, Deny Sutrisno	156-161
9.	Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Neuroprotektif pada Pasien Stroke Iskemik di Rumah Sakit Stroke Nasional Bukittinggi Dita Permatasari, Dian Ayu Juwita, Rahmi Yosmar, Julio Fajar Rahmat Illahi	162-167

10. **Optimasi Aristoflex® AVC dan Propilen Glikol Gel Tabir Surya Rimpang Kunyit dengan Metode Desain Faktorial** 168-177
Arsiaty Sumule, Gunawan Pamudji, Endang Diah Ikasari
 11. **Karakteristik dan Stabilitas Fisik NLC-Koenzim Q10 dalam *Sleeping Mask* dengan Minyak Nilam** 178-186
Fransisca Dita Mayangsari, Tristiana Erawati, Widji Soeratri, Noorma Rosita
 12. **Optimasi Kondisi Fermentasi pada Produksi Metabolit Antibakteri dari *Bacillus tequilensis* BSMF Simbiotik *Halichondria panicea*** 187-193
Nindya Pramesti Wardani, Achmad Toto Poernomo, Isnaeni
 13. **Aphrodisiac Activity of Ethanolic Extracts from the Fruits of Three Pepper Plants from Piperaceae Family** 194-199
Idha Kusumawati, Syailendra Mahatmaputra, Rohman Hadi, Rohmania, Subhan Rullyansyah, Helmy Yusuf, Abdul Rahman
-

Evaluasi Mutu Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas Seluruh Kota Kendari

The Evaluation of Pharmaceutical Service's Quality at Public Health Centers in Kendari

Sunandar Ihsan^{1*}, Nuralifah¹, Asriulah Jabar¹, Sabarudin¹, Fitriani Sonaru², Rahmat Ramadhan²

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kendari, Indonesia

²Program Studi Sarjana, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kendari, Indonesia

*Corresponding author: sunandarihsan@uho.ac.id

Submitted: 12 Juni 2020

Accepted: 2 Maret 2021

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Background: The purpose of service quality evaluation is to evaluate the entire series of pharmaceutical service activities and as a basis for further improvement of pharmaceutical services to improve patients' quality of life.

Objective: To determine the quality of pharmaceutical services in all health centres in Kendari City based on Permenkes number 74 of 2016. **Methods:** This study was an observational study with a descriptive nature using a cross-sectional design. Measured service quality is patient satisfaction, dimensions of service time, and availability of the implementation of Standard Operational Procedures/SOPs. The instruments used were patient satisfaction questionnaires, interview guidelines, and observation sheets. Assessment of the quality of pharmaceutical services at the Puskesmas used is Permenkes no. 44 of 2016 concerning quality management guidelines in Puskesmas, with good categories, namely > 8.5, sufficient 5.5 - 8.4, and fewer categories, namely < 5.5 which is obtained from the average value of four value scales on all variables. **Results:** The level of patient satisfaction was 79.51%, which was in the sufficient category, while for the dimension of drug service time, 80% of the Community Health Centers had determined the service time for both concocted and non-concocted drugs. According to the RI Health Ministerial Regulation number 74 of 2016, only 59.04% of health centres apply standard service procedures (SOP). In pharmacists' implementation of pharmaceutical services, it was found 43.65% on a value scale of 4. **Conclusion:** Overall, average value of the quality of pharmaceutical services for all Community Health Centers in Kendari City is 6.25 (sufficient).

Keywords: community health center, Kendari, pharmaceutical services, service quality

Abstrak

Pendahuluan: Tujuan evaluasi mutu pelayanan adalah untuk mengevaluasi seluruh rangkaian kegiatan pelayanan kefarmasian dan sebagai dasar perbaikan pelayanan kefarmasian selanjutnya sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien. **Tujuan:** Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui mutu pelayanan kefarmasian di seluruh Puskesmas di Kota Kendari berdasarkan permenkes nomor 74 tahun 2016. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang bersifat deksriptif menggunakan desain *cross sectional*. Mutu pelayanan yang diukur adalah kepuasan pasien, dimensi waktu pelayanan dan ketersediaan serta pelaksanaan *Standar Operational Procedure/SOP*. Instrumen yang digunakan adalah kuesioner kepuasan pasien, pedoman wawancara dan lembar observasi. Parameter penilaian mutu pelayanan kefarmasian di Puskesmas yang digunakan adalah Permenkes no. 44 tahun 2016 tentang pedoman manajemen mutu di Puskesmas, dengan kategori baik yaitu > 8,5, cukup 5,5 – 8,4, dan kategori kurang yaitu < 5,5 yang didapat dari nilai rata-rata empat skala nilai. **Hasil:** Tingkat kepuasan pasien didapatkan 79,51% kategori cukup (skala nilai = 7), sedangkan untuk dimensi waktu pelayanan obat yaitu 80% puskesmas telah menetapkan waktu pelayanan baik obat racikan maupun non racikan dengan skala nilai 7. Hanya 59,04% (skala nilai 7) puskesmas yang menerapkan standar prosedur pelayanan (SOP) minimal sesuai permenkes

RI nomor. 74 tahun 2016. Dalam pelaksanaan pelayanan kefarmasian oleh farmasis didapatkan 43,65% pada skala nilai 4. **Kesimpulan:** Secara keseluruhan rata-rata nilai mutu pelayanan kefarmasian seluruh Puskesmas di Kota Kendari adalah 6,25 atau kategori cukup.

Kata kunci: kota Kendari, mutu pelayanan, pelayanan kefarmasian, puskesmas

PENDAHULUAN

Puskesmas adalah fasilitas kesehatan tingkat pertama yang bertanggungjawab menyelenggarakan kesehatan dalam suatu wilayah (Menkes RI, 2016). Dalam penyelenggaraan kesehatan tersebut harus memperhatikan mutu layanan yang menjamin ketersediaan dan keterjangkauan obat melalui pelayanan kefarmasian. Pelaksanaan pelayanan kefarmasian tersebut, farmasis perlu menjamin mutu pelayanan yang terdiri atas manajemen perbekalan kesehatan dan pelayanan farmasi klinik yang sesuai standar minimal pelayanan kefarmasian sebagai tolok ukur pelaksanaan pelayanan kefarmasian (Menkes RI, 2016).

Pengendalian mutu pelayanan dimaksudkan untuk mencegah kesalahan pengobatan/*medication error* dengan menerapkan penggunaan obat yang rasional yang menjamin *patient safety*. Menurut (Agrawal, 2009) terdapat 1,5 juta pasien yang dirugikan akibat *medication error* di Amerika Serikat dan 17% *medication error* akibat *dispensing error* yang terjadi di rumah sakit-rumah sakit di Inggris (Aldhwaihi dkk., 2016). Di salah satu rumah sakit di Yogyakarta terdapat 98,10% *medication error* pada pasien stroke hemoragik (Tomm dkk., 2017). Di Kota Kendari *medication error* terkait rasionalitas penggunaan antibiotik di puskesmas masih belum memenuhi standar WHO (Ihsan dkk., 2017).

Untuk menjamin pelayanan kefarmasian yang sesuai standar tersebut, baik yang dilakukan di rumah sakit, apotek atau di puskesmas, maka diperlukan monitoring dan evaluasi mutu pelayanan untuk menilai capaian pelaksanaan pelayanan kefarmasian. Kualitas pelayanan di Puskesmas dapat dinilai dengan survei kepuasan pelanggan, waktu pelayanan kefarmasian dan observasi langsung pelaksanaan sistem penjaminan mutu melalui pelaksanaan pelayanan kefarmasian (Menkes RI, 2016)

Kementerian Kesehatan RI telah mengeluarkan standar pelayanan kefarmasian di Puskesmas terbaru yaitu nomor 74 tahun 2016 sebagai tolak ukur dan pedoman bagi tenaga kefarmasian dalam menyelenggarakan pelayanan kefarmasian di Puskesmas. Pengaturan standar pelayanan kefarmasian di Puskesmas bertujuan untuk meningkatkan mutu

pelayanan kefarmasian (Menkes RI, 2016). Kenyataannya pelayanan kefarmasian di puskesmas masih belum maksimal yang ditandai dengan 93,94 % mutunya yang kurang (Shinta dkk., 2017). Namun di beberapa puskesmas di Bandung mutu pelayanan telah mencapai kategori sangat baik yaitu 79,53% (Nurfitri dkk., 2017). Di Magelang penerapan standar pelayanan kefarmasian di puskesmas Kota Magelang belum sesuai standar Permenkes nomor 74 tahun 2016 (Dianita dkk., 2017).

Evaluasi pelayanan kefarmasian di Puskesmas di Sulawesi Tenggara baru dilakukan di Kabupaten Kolaka pada pengelolaan obat dan pengkajian resep (Musdalipah dkk., 2017) belum pada evaluasi mutu layanan. Untuk meningkatkan cakupan pelayanan kesehatan dan pencegahan pada *medication error* maka evaluasi mutu pelayanan kefarmasian dilakukan untuk mendukung tercapainya rasionalitas terapi pada pasien, dimana pengelolaan manajemen mutu yang baik akan meningkatkan cakupan pelayanan farmasi klinik pada pasien. Indikator yang dapat digunakan untuk evaluasi mutu pelayanan kefarmasian yaitu tingkat kepuasan pasien, dimensi waktu pelayanan dan pemenuhan sekaligus implementasi *standar Operasional Procedure* (SOP) minimal seperti yang terdapat di dalam Permenkes nomor 74 tahun 2016 (Menkes RI, 2016). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui mutu pelayanan kefarmasian berdasarkan Permenkes RI nomor 74 tahun 2016 tentang standar pelayanan kefarmasian di Puskesmas.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dilakukan pada 15 puskesmas di seluruh Kota Kendari. Untuk mengukur kepuasan dilakukan pada pasien yang berkunjung ke Puskesmas serta Apoteker yang bertugas di Puskesmas untuk mengukur pelaksanaan pelayanan kefarmasian.

Bahan

Bahan penelitian berupa lembar dokumentasi dan pengumpul data. Instrumen yang digunakan adalah lembar observasi, lembar ceklist dan panduan wawancara, serta kuesioner kepuasan pasien menggunakan model *service quality* (servqual) yang dikembangkan oleh Parasuraman dkk, 1988 yang

disesuaikan dengan standar pelayanan kefarmasian di puskesmas nomor 74 tahun 2016.

Metode

Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang bersifat deksriptif menggunakan desain *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan dengan survei, observasi dokumen dan wawancara.

Prosedur penelitian

Pengambilan data dilakukan di tiap puskesmas dengan data yang diambil adalah tingkat kepuasan pasien menggunakan kuisioner pada pasien yang berkunjung yang sesuai kriteria dan setuju dengan menandatangani *informed consent*. Selanjutnya observasi waktu pelayanan obat racikan dan non racikan dilakukan selama satu minggu pelayanan untuk memberi keterwakilan hari pelayanan sesuai jumlah sampel yang dibutuhkan.

Observasi juga dilakukan pada dokumen Standar Operasional Prosedur/SOP di puskesmas yang

dibandingkan dengan 7 buah SOP minimal yang harus ada di Puskesmas menurut standar pelayanan kefarmasian nomor 74 di Puskesmas tahun 2016.

Wawancara dilakukan pada farmasis untuk mengetahui berapa lama penetapan waktu pelayanan obat racikan dan non racikan, implementasi SOP, serta upaya ada atau tidaknya evaluasi kepuasan pasien dan tindak lanjut dari hasil evaluasi kepuasan pasien tersebut.

Tingkat kepuasan pasien digunakan model *service quality* (servqual) yang dikembangkan oleh Parasuraman dkk, 1988 dengan jumlah sampel yang ditetapkan berdasarkan rata-rata kunjungan pasien per hari untuk satu periode. Nilai yang didapat untuk setiap pertanyaan pada seluruh dimensi adalah 1 untuk pernyataan tidak setuju, 2 kurang setuju, 3 cukup setuju, 4 setuju dan 5 sangat setuju. Penilaian kepuasan pasien dikatakan baik jika 81 – 100 % dengan skala nilai 10, cukup jika 51 – 80% skala nilai 7, kurang jika < 50% dengan skala nilai 4 (Tabel 1).

Tabel 1. Kriteria penilaian nilai indikator mutu manajemen pelayanan puskesmas

No	Jenis Variabel	Skala			Nilai Hasil
		Nilai = 4	Nilai = 7	Nilai = 10	
1	Tingkat kepuasan pasien terhadap pelayanan kefarmasian di Puskesmas	< 50%	51 - 80%	81-100%	
2	Penetapan dimensi waktu pelayanan obat	< 50%	51 - 80%	81-100%	
3	Ketersediaan SOP minimal	< 50%	51 - 80%	81-100%	
4	Pelaksanaan Pelayanan Kefarmasian	< 50%	51 - 80%	81-100%	

Nilai mutu pelayanan dari rata-rata seluruh variabel:

- Baik : > 8,5
- Cukup : 5,5 – 8,5
- Kurang : < 5,5

Untuk mengetahui pelaksanaan pelayanan kefarmasian, diketahui dari pemanfaatan hasil penilaian mutu layanan sebelumnya dan pemberian umpan balik oleh Apoteker terhadap hasil evaluasi mutu layanan tersebut. Oleh karena itu untuk evaluasi pelaksanaan pelayanan kefarmasian digunakan hasil penilaian mutu layanan berupa penilaian tingkat kepuasan pasien dan adanya evaluasi dan tindak lanjut terhadap hasilnya, adanya standar prosedur pelayanan (SOP) dan pelaksanaan dari SOP tersebut, serta adanya penetapan standar dimensi waktu pelayanan dan pelaksanaannya sesuai ketetapan standar tersebut. Untuk mengetahui pelaksanaan pelayanan kefarmasian di Puskesmas digunakan lembar ceklist hasil observasi dan wawancara yang terdiri dari 13 item daftar ceklist yaitu adanya survei kepuasan pasien, kotak saran, dilakukannya evaluasi dan tindak lanjut terhadap hasil kepuasan pasien dan kotak saran, tersedianya SOP standar yaitu

SOP pemindahan obat dan bahan medis habis pakai, pelayanan obat dan bahan medis habis pakai, penyiapan dan penyerahan resep racikan, penyiapan dan penyerahan sirup kering, pelayanan informasi obat, konseling, *home care*, adanya standar dimensi waktu pelayanan obat racikan dan non racikan.

Sampel dan kriteria sampel

Sampel penelitian untuk mengukur kepuasan pasien dihitung berdasarkan jumlah rata-rata perhari pasien yang berkunjung di tiap-tiap puskesmas dalam satu periode. Puskesmas Abeli rata-rata/hari = 33 orang, Puskesmas Kandai 24 orang, Puskesmas Lepo-lepo 112 orang, Puskesmas Poasia 75 orang, Puskesmas Puuwatu 111 orang, Puskesmas Benu-Benua 48 orang, Puskesmas Kemaraya 32 orang, Puskesmas Perumnas Kadia 47 orang, Puskesmas Mokoau 35 orang, Puskesmas Wua-wua 34 orang, Puskesmas mekar 49 orang, Puskesmas Jati raya 26 orang, Puskesmas Nambo

30 orang, Puskesmas Mata 44 orang dan Puskesmas Labibia 37 orang, sehingga didapatkan jumlah sampel seluruh puskesmas adalah 737 orang. Pengambilan sampel dilakukan secara *accidental* dengan kriteria inklusi:

- i. Laki-laki dan perempuan Pasien berumur 18 - 50 tahun.
 - ii. Bersedia menjadi responden pada penelitian ini.
 - iii. Pasien dalam keadaan sadar ketika menjadi responden
 - iv. Memahami bahasa Indonesia dengan baik dan benar
 - v. Berkunjung di Puskesmas minimal 2 kali
- Kriteria eksklusi adalah pasien yang memerlukan bantuan untuk beraktivitas.

Untuk penilaian waktu tunggu besar sampel yang diambil adalah berdasarkan jumlah rata-rata pasien perhari selama 1 minggu untuk mewakili kunjungan pasien setiap harinya dengan jumlah rata-rata pasien 9 orang tiap puskesmas yang diambil antara jam 9 - 12 sesuai rata-rata waktu pelayanan.

Untuk mengukur pelaksanaan pelayanan kefarmasian sampel yang digunakan adalah apoteker di 15 puskesmas yang mewakili 10 Kecamatan di Kota Kendari dimana 5 puskesmas dengan cakupan perawatan rawat inap dan 10 puskesmas non rawat inap.

Analisis data

Analisis data dilakukan secara deskripsi dengan menentukan skor rata-rata dari 5 dimensi kepuasan pasien dengan skor maksimal 5 tiap pertanyaan. Dimensi tersebut adalah dimensi fasilitas berwujud, dimensi kehandalan, dimensi ketanggapan, dimensi keyakinan dan dimensi empati. Skor rata-rata tiap dimensi dibandingkan dengan jumlah pertanyaan tiap dimensi untuk kemudian ditentukan nilai rata-rata keseluruhan dimensi pada keseluruhan puskesmas (sampel pasien).

Penilaian pelaksanaan pelayanan kefarmasian yaitu untuk jawaban maksimal diberi skor 2 yaitu jika terdapat item penilaian diberi nilai 1, dan jika ada sekaligus dilaksanakan diberi nilai 2. Jika jawaban hanya salah satunya diberi skor 1 dan skor 0 jika tidak ada. Total nilai ini dihitung dibagi dengan jumlah nilai maksimal (26) dan dikali 100%. Jumlah skor total yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan skor standar pelayanan kefarmasian yang ditetapkan berdasarkan Permenkes nomor 44 tahun 2016 tentang pedoman manajemen mutu di Puskesmas, dengan kategori baik yaitu > 8,5, cukup 5,5 – 8,4 dan kategori kurang yaitu < 5,5. Nilai tiap kategori tersebut didapatkan dari nilai rata-rata

seluruh variabel penilaian berdasarkan skala nilai yang di tetapkan seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tingkat kepuasan pasien

Kepuasan pasien terkait dengan persepsi pasien yang didapat melalui penilaian-penilaian terhadap layanan selama melakukan interaksi dalam hal ini dengan tenaga kefarmasian. Kepuasan pasien adalah suatu tingkat perasaan pasien dari persepsi yang muncul setelah membandingkan dengan harapan pasien dari bentuk dan kinerja layanan kesehatan yang diperoleh oleh pasien. Hal ini dapat ditelusuri berdasarkan sejumlah pertanyaan terkait kondisi yang ada dan harapan yang diinginkan dalam pelayanan kefarmasian yang didapat, baik dari bentuk fisik tempat pelayanan maupun model serta kerja layanan itu sendiri. Hasil penilaian kepuasan pasien sejauh ini di Kota Kendari baru di lakukan di Apotek-apotek komunitas dan menunjukkan kategori cukup (Ihsan dkk., 2014).

Kepuasan konsumen juga akan sangat bergantung pada kualitas dari pelayanan yang diberikan. Menurut Surahman 2011 dalam bukunya konsep dasar pelayanan kefarmasian berbasiskan *pharmaceutical care*, kualitas pelayanan terdapat beberapa dimensi yang mempengaruhinya yaitu dimensi ketanggapan, dimensi kehandalan, dimensi jaminan/keyakinan, dimensi empati dan dimensi berwujud (Gustiari, 2016). Penilaian kepuasan pasien dikatakan baik jika 81 – 100% dengan skala nilai 10, cukup jika 51 – 80% skala nilai 7, kurang jika < 50% dengan skala nilai 4. Kepuasan pasien di seluruh Puskesmas Kota Kendari dapat dilihat pada tabel yaitu 79,51% sehingga mendapatkan nilai 7 pada kategori skala nilai.

Dibandingkan dengan tingkat kepuasan pasien di Puskesmas Baturetno Wonogiri yaitu 72,58% (Handayani, 2016), secara keseluruhan Puskesmas di Kota Kendari tidak berbeda signifikan (79,51) termasuk kepuasan pasien di tingkat apotek di Kota Kendari yaitu 76,70 (Ihsan dkk., 2014). Berbeda dengan analisis kepuasan pelayanan kesehatan secara keseluruhan (umum) di Puskesmas Palopo Makassar, pelanggan didapatkan puas dengan persentase 83,81 (Lohafri dkk., 2013). Berikut Tabel 2 merupakan tingkat kepuasan pasien di seluruh puskesmas kota Kendari.

Tabel 2. Profil tingkat kepuasan pasien di seluruh puskesmas kota Kendari

No.	Puskesmas	Persentase (%)	Interpretasi (Skala Nilai)
1.	Abeli	76,97	Cukup (7)
2.	Benu-Benua	78,23	Cukup (7)
3.	Jati raya	78,86	Cukup (7)
4.	Kandai	79,87	Cukup (7)
5.	Kemaraya	79,38	Cukup (7)
6.	Labibia	81,34	Baik (10)
7.	Lepo Lepo	83,07	Baik (10)
8.	Mata	76,08	Cukup (7)
9.	Mekar	77,75	Cukup (7)
10.	Mokoau	78,10	Cukup (7)
11.	Nambo	78,32	Cukup (7)
12.	Perumnas	82,02	Baik (10)
13.	Poasia	81,01	Baik (10)
14.	Puuwatu	80,11	Cukup (7)
15.	Wua Wua	81,79	Baik (10)
Rata-rata		79,51	Cukup (7)

Dimensi fasilitas berwujud

Fasilitas fisik yang baik dan memadai merupakan salah satu penunjang dasar dari sebuah pelayanan yang berkaitan dengan tingkat kenyamanan pasien. Hal yang dinilai pada dimensi ini adalah bukti fisik dari suatu puskesmas. Dari pertanyaan-pertanyaan terkait wujud fasilitas, pasien menyatakan baik mengenai cara pegawai puskesmas berpakaian dengan persentase tertinggi sebesar 81,57%, sedangkan persentase terendah 79,59% terdapat pada indikator yang berhubungan dengan kebersihan dan kelengkapan alat-alat yang dipakai dalam proses pelayanan. Dari seluruh pertanyaan terkait indikator dimensi wujud, secara keseluruhan masuk kategori cukup yaitu 80,95%. Hal ini menunjukkan dari segi penampilan dan fasilitas puskesmas-puskesmas di Kota Kendari masih perlu perbaikan. Jika dibandingkan dengan tingkat kepuasan pada dimensi fasilitas berwujud pada puskesmas Baturetno Wonogiri yang hanya mencapai 72,76% (Handayani, 2016), puskesmas-puskesmas di Kota Kendari penilaian pasien masih sedikit lebih baik. Berbeda pada kesesuaian antara harapan dan kenyataan terkait dengan dimensi berwujud, puskesmas di Palopo Makassar menunjukkan kepuasan dengan kategori baik yaitu 87,36% (Lohafri dkk., 2013).

Salah satu yang perlu diperhatikan sesuai standar pelayanan kefarmasian di Puskesmas adalah adanya ruang tunggu yang nyaman. Hasil penelitian terkait dengan kenyamanan pasien yaitu yang dirasakan pasien selama menunggu obat masuk dalam kategori cukup (77,61%). Dalam standar pelayanan kefarmasian di puskesmas tahun 2016 juga diharuskan adanya ruang

untuk melakukan konseling yang ditunjang dengan sarana informasi seperti poster, leaflet, booklet dan majalah kesehatan, dimana sebagian besar puskesmas belum memilikinya. Ketersediaan sarana pendukung pelayanan seperti alat racik yang lebih modern seperti pembuat puyer diperlukan untuk mengurangi waktu tunggu pasien. Penggunaan alat manual dapat menyebabkan pasien menunggu lama yang terbukti dengan penilaian pasien terkait pelayanan obat yang cepat, masuk dalam kategori cukup yaitu 78,95%.

Dimensi kehandalan

Menurut Bustami 2011 dalam bukunya penjaminan mutu pelayanan kesehatan dan akseptabilitasnya, kehandalan adalah kemampuan memberikan pelayanan dengan segera, tepat (akurat), dan memuaskan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada bagian dimensi kehandalan, diperoleh nilai tertinggi pada pertanyaan terkait kewajaran harga jual obat yaitu 82,60%, sedangkan nilai terendah yaitu 75,75% pada bagian pertanyaan tentang keramahan petugas dalam melayani pasien. Secara keseluruhan puskesmas di Kota Kendari persentase rata-rata pada dimensi kehandalan masuk pada kategori cukup yaitu 78,99%. Dibanding dengan sebuah Puskesmas di wilayah Cilacap pada dimensi ini didapatkan tidak jauh berbeda yaitu 72,09% (Handayani, 2016). Jumlah persentase ini juga tidak jauh berbeda dengan salah satu puskesmas di Kota Kendari yaitu Puskesmas Mata 76,08%.

Oleh karena itu pada dimensi kehandalan yang perlu untuk ditingkatkan adalah yang terkait dengan keramahan petugas saat melayani pasien karena memperoleh persentase yang paling rendah (75,75) dari seluruh pertanyaan terkait kehandalan. Dibandingkan dengan penelitian (Lohafri dkk., 2013) di Puskesmas Palopo Makassar, keramahan petugas memiliki persentase yang tinggi 93,71%. Hubungan yang baik antar manusia akan membentuk persepsi yang baik dan positif terhadap pelayanan yang diberikan. Kehandalan diperlukan untuk memberikan pelayanan kesehatan dengan tepat waktu dan akurat sesuai dengan yang ditawarkan artinya dengan kehandalan yang tinggi tenaga farmasi memiliki kemampuan memberikan pelayanan yang memuaskan pasien. Apabila kinerja dibawah harapan, maka pelanggan akan kecewa, bila melebihi harapan, pelanggan akan sangat puas (Akbar & Parvez, 2014).

Dimensi ketanggapan

Ketanggapan yaitu kemampuan petugas kesehatan menolong pelanggan dan melayani sesuai prosedur untuk memenuhi harapan pelanggan. Dimensi ini

merupakan penilaian mutu pelayanan yang paling dinamis (Akbar & Parvez, 2014). Berdasarkan hasil penelitian pada dimensi ini diperoleh persentase tertinggi sebesar 81,97% yaitu pertanyaan terkait dengan kemampuan pasien dalam mendapatkan informasi yang jelas dan mudah dimengerti tentang resep/obat yang ditebus, sedangkan persentase terendah 77,66% yaitu pada ketanggapan pegawai terhadap keluhan pasien. Pada keseluruhan puskesmas, persentase rata-rata pada dimensi ini masuk kategori cukup 78,92%.

Berbeda dengan yang ditemukan oleh (Kuntoro, 2017) di sebuah puskesmas di Bantul Yogyakarta bahwa dalam pelayanan di rawat jalan ada 63% yang menyatakan puas dan 25% sangat puas. Sementara penelitian oleh (Handayani, 2016) bahwa ketanggapan dari pelayanan kesehatannya didapat 72,88%. Pada suatu puskesmas di Bandung setelah implementasi jaminan kesehatan nasional/JKN dimensi ketanggapan didapatkan pada kategori baik yaitu 82,8% (Gustiarini, 2016).

Ketanggapan berkaitan dengan kecepatan sekaligus ketepatan dalam melakukan pelayanan yang melibatkan partisipasi aktif pegawai baik dari segi kualitas fisik maupun komunikasi yang didukung dengan pengetahuan memadai sesuai prosedur. Hal ini akan mempengaruhi harapan pasien terhadap pelayanan dimana harapan ini akan dipengaruhi oleh kondisi sosial budaya pasien dengan salah satunya adalah perkembangan teknologi informasi.

Dimensi keyakinan

Keyakinan pasien akan layanan yang diberikan bermutu atau tidak berkaitan dengan kemampuan tenaga farmasi memberikan kepercayaan dan kebenaran atas pelayanan yang diberikan pada pasien. Keyakinan akan menimbulkan kepercayaan pada layanan yang diberikan. Dimensi ini ditunjukkan dengan indikator pengetahuan dan keterampilan pegawai dalam bekerja, kualitas obat, dan kesesuaian obat yang diminta. Hasil penelitian didapatkan bahwa 81,46% pasien menilai baik pada pengetahuan dan keterampilan pegawai dalam bekerja, termasuk pada pada jaminan kualitas obat (81,07%) dan kesesuaian antara obat yang diminta dengan yang didapat (81,25%).

Secara keseluruhan rata-rata persentase pada dimensi ini pada seluruh puskesmas Kota Kendari memiliki penilaian yang baik yaitu 81,25%. Dimensi ini merupakan dimensi dengan presentase terbaik dari lima dimensi yang ada. Dimensi ini sangat penting, karena melibatkan pasien terhadap kemampuan penyedia

pelayanan dan kepuasan pasien (Akbar & Parvez, 2014). Penelitian oleh (Handayani, 2016) tingkat jaminan keyakinan pasien terhadap pelayanan kesehatan secara umum didapat lebih rendah yaitu 72,22%. Berbeda dengan dimensi yang diungkapkan oleh (Lohafri dkk., 2013) bahwa keyakinan berhubungan dengan kesiapan sistem mencakup kesigapan petugas dalam melayani dengan prosedur yang jelas dan menunjukkan kesesuaian harapan dan kenyataan yang tinggi yaitu 95,71%. Sementara di Bandung setelah implementasi JKN dimensi keyakinan didapat 79,1% (Gustiarini, 2016).

Dimensi empati

Empati adalah memberikan perhatian penuh kepada pasien yang meliputi perhatian kepada pasien, pemahaman akan kebutuhan pasien, perhatian terhadap kepentingan pasien, kesesuaian waktu pelayanan dengan kebutuhan pasien. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, diperoleh persentase tertinggi sebesar 80,90% pada indikator pelayanan kepada semua pasien tanpa memandang status sosial, sedangkan persentase terendah yaitu 76,52% pada indikator kenyamanan pasien selama menunggu obat. Secara keseluruhan pada dimensi ini masuk kategori cukup 78,54%. Dimensi ini merupakan dimensi yang memiliki persentase terendah dari kelima dimensi yang ada sehingga perlu ditingkatkan, karena dimensi ini berkaitan dengan kesadaran diri pegawai yang dibangun melalui keterampilan komunikasi yang melibatkan perasaan peduli, ketulusan dan keikhlasan dalam melayani pasien serta kompetensi yang memadai. Penilaian kepuasan terhadap jasa pelayanan yang diterima mengacu pada beberapa faktor salah satunya yaitu komunikasi, dimana komunikasi yang baik adalah yang melibatkan diri secara utuh dan penuh dari komunikator. Pada dimensi empati dibanding dengan hasil yang didapatkan oleh (Handayani, 2016) 72,89% hal ini tidak jauh berbeda. Penelitian yang didapatkan oleh (Lohafri dkk., 2013) kesesuaian antara harapan dan kenyataan pada dimensi empati didapatkan tinggi yaitu 95,01% yang menunjukkan empati yang diberikan oleh petugas sesuai dengan yang diharapkan pasien. Hal berbeda ditemukan oleh (Kuntoro, 2017) bahwa 67% menyatakan puas dan hanya 17% menyatakan sangat puas pada sikap empati petugas pelayanan. Oleh karena itu kekuatan pelayanan yang baik salah satunya terletak pada sikap empati petugas yang mempengaruhi kenyamanan pasien selama berada di fasilitas kesehatan. Dibanding dengan puskesmas di Bandung setelah implementasi JKN dimensi empati didapatkan cukup yaitu 67,8% (Gustiarini, 2016).

Dimensi waktu pelayanan

Dimensi waktu adalah lama pelayanan obat yang dimulai dari pasien menyerahkan resep sampai pasien menerima obat dan informasi obat. Suatu pelayanan farmasi dikatakan baik apabila lama pelayanan obat dari pasien menyerahkan resep sampai pasien menerima obat dan informasi obat tidak terlalu lama dan juga tidak dalam waktu singkat. Hal tersebut mempengaruhi loyalitas pelanggan karena berhubungan dengan kepuasan pelanggan (Akbar & Parvez, 2014). Penetapan dimensi waktu dalam pelayanan obat dimaksudkan agar pasien merasa nyaman dan tidak menunggu lama. Untuk mengetahui dimensi waktu pelayanan obat yang ditetapkan oleh Puskesmas, maka dilakukan pengukuran secara langsung dengan mengacu pada standar waktu yang ditetapkan oleh puskesmas itu sendiri dan wawancara kepada apoteker pengelola apotek.

Terdapat puskesmas yang tidak menetapkan dimensi waktu pelayanan obat racikan maupun non

racikan karena puskesmas tersebut belum mempunyai apoteker penanggung jawab di apotek pada saat penelitian ini dilakukan. Hal ini perlu mendapat perhatian karena menteri Kesehatan dalam PMK no 74 tahun 2016 tentang standar pelayanan kefarmasian di Puskesmas menyatakan bahwa puskesmas minimal memiliki satu orang apoteker penanggungjawab (Menkes RI, 2016). Waktu pelayanan juga dapat dipengaruhi oleh banyaknya pasien yang dilayani dimana rasio pasien dan farmasis di puskesmas Kota Kendari adalah 1 : > 50 orang, sehingga dalam Peraturan menteri kesehatan RI No.74 tahun 2016 juga di tetapkan bahwa puskesmas harus memiliki satu apoteker untuk 50 pasien. Tabel 3 berikut merupakan data rata-rata waktu pelayanan obat racikan, non racikan, dan jumlah puskesmas yang menetapkan standar waktu pelayanan di puskesmas-puskesmas kota Kendari.

Tabel 3. Rata-rata waktu pelayanan obat racikan dan non racikan dan jumlah puskesmas yang menetapkan standar waktu pelayanan di puskesmas-puskesmas kota Kendari

No.	Puskesmas	Rata-rata waktu pelayanan obat	
		Obat racikan	Obat non racikan
1.	Abeli	12 menit (tdk ada standar)	6 menit (tdk ada standar)
2.	Benu-Benua	9 menit (tdk ada standar)	6 menit (tdk ada standar)
3.	Jati raya	8 menit (standar 10 menit)	3 menit (standar 5 menit)
4.	Kandai	9 menit (standar 15-20 menit)	6 menit (standar 5-10 menit)
5.	Kemaraya	11 menit (standar 10-15 menit)	5 menit (standar 5-10 menit)
6.	Labibia	12 menit (standar 10-15 menit)	4 menit (standar 5-10 menit)
7.	Lepo Lepo	10 menit (standar 15 menit)	6 menit (standar 10 menit)
8.	Mata	13 menit (standar 10 menit)	5 menit (standar 5 menit)
9.	Mekar	7 menit (standar 8 menit)	5 menit (8 menit)
10.	Mokoau	7 menit (standar 3 menit)	4 menit (standar 2 menit)
11.	Nambo	6 menit (standar 4 menit)	3 menit (standar 3 menit)
12.	Perumnas Kadia	11 menit (tidak ada standar)	4 menit (tidak ada standar)
13.	Poasia	11 menit (standar 30 menit)	7 menit (standar 20 menit)
14.	Puuwatu	10 menit (standar 5-15 menit)	8 menit (standar 5-10 menit)
15.	Wua Wua	10 menit (standar ≤30 menit)	4 menit (standar ≤15 menit)
	Rata-rata	9,73 menit	5,06 menit

Jumlah Puskesmas yang menetapkan standar waktu pelayanan obat racikan dan non racikan = 80% (skala nilai = 7)

Hasil pengamatan menunjukkan sebanyak 12 puskesmas (80%) telah menetapkan dimensi waktu pelayanan obat dan 3 Puskesmas (20%) tidak menetapkan dimensi waktu pelayanan obat. Berdasarkan jumlah puskesmas yang menetapkan waktu pelayanan obat maka pada indicator penetapan dimensi waktu dengan skala nilai 4. Puskesmas yang menetapkan dimensi waktu pelayanan obat artinya puskesmas tersebut memiliki standar waktu pelayanan obat, mulai dari penerimaan resep sampai penyerahan

obat dan pemberian informasi tentang obat yang diterima pasien.

Waktu pelayanan resep dapat dipengaruhi oleh tindakan pemeriksaan kelengkapan administrasi resep, pemeriksaan klinis dan kelengkapan pemberian informasi obat pada saat menyerahkan obat pada pasien. Penemuan oleh (Shinta dkk., 2017) di Puskesmas Kabupaten Banyumas bahwa tidak ada satupun puskesmas yang melakukan pemeriksaan administrasi resep, dan pertimbangan klinis dilakukan hanya pada

medikasi rangkap sedangkan informasi obat hanya pada cara dan lama pemakaian obat. Keberadaan Apoteker seharusnya berpengaruh terhadap waktu pelayanan terkait dengan keahlian dalam melakukannya yang dimulai dari menyiapkan obat sampai memberikan informasi obat, namun penelitian (Shinta dkk., 2017) menemukan keberadaan apoteker tidak mempengaruhi keseluruhan mutu layanan.

Ketersediaan standar prosedur pelayanan (SOP)

Standar prosedur pelayanan (SOP) merupakan suatu tata cara atau kegiatan untuk menyelesaikan pekerjaan dengan urutan waktu dan memiliki pola kerja yang tetap yang telah ditentukan guna menjamin mutu pelayanan sesuai standar yang telah ditetapkan. Standar Prosedur pelayanan (SOP) minimal untuk Puskesmas yang telah direkomendasikan oleh Kementerian Kesehatan RI berdasarkan standar pelayanan kefarmasian nomor 74 tahun 2016 terdiri atas 7 kegiatan yaitu standar prosedur pelayanan atau SOP untuk proses pemindahan obat dan bahan medis habis pakai, proses pelayanan obat dan bahan medis habis pakai, proses penyiapan dan penyerahan resep racikan, proses penyiapan dan penyerahan sirup kering, proses pelayanan informasi obat, proses konseling, dan proses pelayanan. Distribusi frekuensi jumlah SOP yang dimiliki seluruh puskesmas di kota Kendari dapat dilihat pada Tabel 4 berikut.

Tabel 4. Distribusi frekuensi jumlah SOP yang dimiliki seluruh puskesmas di kota Kendari

No.	Puskesmas	Ketersediaan SOP	Persentase (%)
1.	Abeli	-	0
2.	Benu-Benua	7	100
3.	Jati raya	-	0
4.	Kandai	6	85,71
5.	Kemaraya	5	71,42
6.	Labibia	7	100
7.	Lepo Lepo	7	100
8.	Mata	-	0
9.	Mekar	3	42,85
10.	Mokoau	5	71,42
11.	Nambo	5	71,42
12.	Perumnas	5	71,42
13.	Poasia	4	57,14
14.	Puuwatu	3	42,85
15.	Wua Wua	5	71,42
Rata-Rata		59,04% (skala nilai = 7)	

Hasil penelitian seperti pada tabel 4 menunjukkan bahwa hanya 59,04% (skala nilai = 7) puskesmas yang memiliki SOP lengkap. Dari 15 puskesmas hanya 12 puskesmas yang memiliki dokumen SOP dan 3 puskesmas yang tidak memiliki dokumen SOP. Dari 12

puskesmas tersebut, terdapat 3 puskesmas yang memiliki semua dokumen standar prosedur pelayanan (SOP), 1 puskesmas yang memiliki 6 dokumen standar prosedur pelayanan (SOP), 5 puskesmas yang hanya memiliki 5 dokumen standar prosedur pelayanan (SOP), satu puskesmas yang hanya memiliki 4 dokumen standar prosedur pelayanan (SOP) dan 2 puskesmas yang memiliki 3 dokumen standar prosedur pelayanan (SOP).

Masih ditemukannya Puskesmas yang tidak memiliki dokumen standar prosedur pelayanan (SOP) menunjukkan pelaksanaan pelayanan kefarmasian baik pengelolaan sediaan farmasi dan bahan habis pakai dan pelayanan farmasi klinik belum berjalan maksimal. Hal ini disebabkan karena pelaksanaan pelayanan kefarmasian yang bermutu memperhatikan beberapa hal yaitu unsur masukan berupa sumber daya dan ketersediaan SOP yang harusnya dibuat oleh kepala Puskesmas, unsur proses yaitu komunikasi dan kerjasama antara tenaga kesehatan dan dengan Kepala puskesmas khususnya dalam penyediaan SOP pelayanan kefarmasian serta unsur lingkungan yaitu kebijakan dan manajemen oleh Kepala puskesmas.

Penelitian oleh Sinta LH dkk menemukan bahwa hanya 64% puskesmas yang memiliki SOP di seluruh Kabupaten Banyumas dan tidak ada satupun puskesmas yang memiliki SOP lengkap (Shinta dkk., 2017). Adanya SOP ini penting untuk menjamin pelayanan yang jelas dan tidak berbelit-belit yang sangat diinginkan oleh masyarakat yang datang berobat ke puskesmas yang mempengaruhi kepuasan pasien terhadap pelayanan yang diberikan (Nurba, 2012). Tidak terdapatnya SOP pelayanan di Puskesmas dapat menyebabkan kualitas pelayanan tidak sesuai standar pelayanan minimal. Manfaat adanya standar prosedur pelayanan (SOP) adalah untuk memastikan bahwa praktek yang baik dapat tercapai setiap saat, untuk menstandarkan bentuk pelayanan sesuai yang ditetapkan, untuk melindungi profesi dalam menjalankan praktek kefarmasian, adanya pembagian tugas dan wewenang bagi petugas, dapat memberikan pertimbangan dan panduan untuk tenaga kesehatan lain yang bekerja di apotek puskesmas, dapat digunakan sebagai alat melatih staf baru dan dapat membantu proses audit (Menkes RI, 2016).

Pelaksanaan 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. Penilaian mutu layanan kefarmasian

adalah untuk mencegah masalah terkait obat/*medication error*, dengan tujuan *patient safety* (Menkes RI, 2016). Oleh karena itu penilaian mutu pelayanan kefarmasian dapat dilakukan dengan evaluasi dan monitoring pada pelaksanaan SOP yang merupakan bagian dari pelayanan farmasi klinik berupa monitoring pada pelayanan resep dan pelayanan pasien. Adapun evaluasi penggunaan obat adalah terkait dengan audit klinis (Menkes RI, 2016). Pengukuran mutu layanan kefarmasian yang mencakup penilaian kegiatan farmasi klinik tersebut dilakukan melalui pengamatan pada kepuasan pasien seperti tampak pada penilaian dimensi reabilitas, keyakinan dan empati. Dengan demikian pelayanan farmasi klinik digambarkan melalui penilaian indeks kepuasan pasien dan penetapan dimensi waktu juga penetapan dan pelaksanaan SOP yang dilakukan oleh apoteker sebagai pelaksanaan pelayanan kefarmasian. Distribusi frekuensi pelayanan kefarmasian diperoleh dari persentase 13 item daftar ceklist yang telah disusun melalui hasil observasi dan wawancara pada setiap puskesmas seperti pada Tabel 4.

Pada Tabel 4 menunjukkan bahwa pelaksanaan pelayanan kefarmasian di puskesmas-puskesmas Kota Kendari masih kategori kurang dengan persentase 43,65% yaitu pada skala nilai 4. Hal ini menunjukkan apoteker yang bertanggung jawab di Puskesmas tersebut dalam menjalankan fungsinya dalam pelayanan kefarmasian di puskesmas yang dikelolanya belum memenuhi standar pelayanan kefarmasian nomor 74 tahun 2016.

Pelaksanaan pelayanan kefarmasian yang masih kurang ini dilihat dari penetapan dan pelaksanaan SOP yang masih kurang, pelaksanaan survei dan evaluasi hasil survei kepuasan konsumen dan penetapan standar waktu pelayanan obat racikan dan non racikan atau sirup kering.

Terdapat satu puskesmas yang tingkat pelayanan kefarmasiannya kategori baik 84,61% dimana hanya indikator pelaksanaan survei dan evaluasi hasil survei kepuasan pasien dan tindak lanjutnya yang tidak dilakukan. Pelaksanaan pelayanan kefarmasian baik pengelolaan sediaan farmasi dan bahan medis habis pakai serta pelayanan farmasi klinik dilakukan untuk memenuhi standar mutu pelayanan kefarmasian menurut PMK nomor 74 tahun 2016 tentang standar pelayanan kefarmasian di puskesmas.

Untuk memenuhi standar pelayanan kefarmasian tersebut dapat dilakukan dengan evaluasi capaian pelayanan kefarmasian dengan cara audit klinis serta review atau pengkajian pelaksanaan pelayanan

kefarmasian berupa kajian penggunaan obat antibiotik, pelaksanaan konseling, pelayanan informasi obat atau *home care* (Menkes RI, 2016). Hal ini perlu dilakukan karena pelaksanaan pelayanan kefarmasian terkait pelayanan farmasi klinik di puskesmas masih kurang seperti yang ditemukan oleh (Shinta dkk., 2017) menunjukkan bahwa tidak ada satupun puskesmas di kabupaten Banyumas yang melakukan *home care*, dan konseling. Di salah satu Puskesmas Kabupaten Magelang yang melakukan konseling hanya 56,14%, sedangkan PIO masih di lakukan oleh tenaga teknis kefarmasian (Dianita dkk., 2017).

Pelaksanaan pelayanan kefarmasian yang belum sesuai standar menunjukkan bahwa pelayanan kefarmasian di puskesmas-puskesmas Kota Kendari saat ini masih kurang sehingga mutu pelayanan perlu ditingkatkan agar memenuhi standar pelayanan kefarmasian di Puskesmas sesuai standar dari Kemenkes RI nomor 74 tahun 2016. Berikut Tabel 5 yang menyajikan distribusi frekuensi pelaksanaan pelayanan kefarmasian di seluruh puskesmas kota Kendari.

Tabel 5. Distribusi frekuensi pelaksanaan pelayanan kefarmasian di seluruh puskesmas kota Kendari

No.	Puskesmas	Persentase (%)	Interpretasi
1.	Abeli	7,69	Kurang
2.	Benu-Benua	61,53	Cukup
3.	Jati raya	15,38	Buruk
4.	Kandai	61,53	Cukup
5.	Kemaraya	69,23	Cukup
6.	Labibia	76,92	Cukup
7.	Lepo Lepo	84,61	Baik
8.	Mata	19,23	Kurang
9.	Mekar	46,15	Kurang
10.	Mokoau	46,15	Kurang
11.	Nambo	50,00	Kurang
12.	Perumnas	38,46	Kurang
13.	Poasia	61,53	Cukup
14.	Puuwatu	46,15	Kurang
15.	Wua Wua	76,92	Cukup
Rata-rata		43,65 (skala nilai = 4)	

KESIMPULAN

Mutu pelayanan kefarmasian di seluruh puskesmas kota kendari adalah kategori cukup dengan rata-rata skala nilai 6,25 yaitu tingkat kepuasan pasien 79,51% (skala nilai 7), penetapan dimensi waktu pelayanan obat 80% (skala nilai 7), dan adanya dokumen standar prosedur pelayanan (SOP) 59,04% (skala nilai 7) serta pelaksanaan pelayanan kefarmasian di seluruh puskesmas kota Kendari adalah 43,65% skala nilai 4.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala dinas Kesehatan Kota Kendari, dan seluruh kepala puskesmas kota Kendari yang telah memberikan izin penelitian, serta kepada seluruh apoteker/asisten apoteker dan responden di puskesmas Kota Kendari yang telah bersedia menjadi objek penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, A. (2009). Medication Errors: Prevention Using Information Technology Systems. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 67; 681–686.
- Akbar, M. M. & Parvez, N. (2014). Impact of Service Quality, Trust, and Customer Satisfaction on Customer Loyalty. *Pakistan Journal of Commerce and Social Sciences*; 8; 331–354.
- Aldhwaihi, K., Umaru, N., Pezzolesi, C. & Schifano, F. (2016). A Systematic Review of the Nature of Dispensing Errors in Hospital Pharmacies. *Integrated Pharmacy Research and Practice*; 5; 1–10.
- Dianita, P. S., Kusuma, T. M. & Septianingrum, N. M. A. N. (2017). Evaluasi Penerapan Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas Kabupaten Magelang Berdasarkan Permenkes RI No.74 Tahun 2016. *University Research Colloquium (URECOL)*; 74; 125–134.
- Gustiarini. (2016). Analisis Mutu Pelayanan Kesehatan di Puskesmas Kota Bandung Setelah Implementasi Kebijakan Jaminan Kesehatan Nasional. *SCIENTICA*; 3; 46–68.
- Handayani, S. (2016). The Level of Patient Satisfaction with Health Services in Baturetno Health Centers. *Profesi (Profesional Islam) Media Publikasi Penelitian*; 14; 42.
- Ihsan, S., Leorita, M., Sitti, A., Syukriadi, Z. & Ibrahim, M. H. (2017). Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Ditinjau dari Indikator Peresepan Menurut World Health Organization (WHO) di Seluruh Puskesmas Kota Kendari Tahun 2016. 5, 402–409.
- Ihsan, S., Rezky, P., & Akib, N. I. (2014). Evaluasi Mutu Pelayanan dan Hubungan Antara Kepuasan Konsumen dan Pelaksanaan Pelayanan Kefarmasian oleh Apoteker Pengelola Apotek di Kota Kendari. *Medula*; 2; 119–125.
- Kuntoro, W. (2017). Kepuasan Pasien Terhadap Kualitas Pelayanan di Tempat Pendaftaran Pasien Rawat Jalan Puskesmas Kretek Bantul Yogyakarta. *Jkesvo (Jurnal Kesehatan Vokasional)*; 2; 140–147.
- Lohafri, T., Indar & Darmawansyah. (2013). Analisis Tingkat Kepuasan Pasien di Puskesmas Bara Permai Kota Palopo Analysis. *Jurnal AKK*; 2; 15–21.
- Menkes RI. (2016). Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas nomor 74 tahun 2016. Jakarta: Menkes RI.
- Musdalipah, Saehu, M. S. & Asmiati. (2017). Analisis Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas Tosiba Kabupaten Kolaka. *Warta Farmasi*; 6; 23–31.
- Nurba. (2012). Analisis Tingkat Kepuasan Pelayanan Publik pada Puskesmas Loa Janan. *Eksis*; 8; 2298–2308.
- Nurfitri, R. S., Priyadi, A. & Sepriantina (2017). Evaluation of Drug Management and Service Quality of Several Public Primary Health Care Pharmacies in Bandung. *Acta Pharmaceutica Indonesia*; 42; 9–17.
- Shinta, R., Hanggara, L., Gibran, N. C. & Kusuma, A. M. (2017). Pengaruh Keberadaan Apoteker terhadap Mutu Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas Wilayah Kabupaten Banyumas. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*; 363; 67–76.
- Tomm, T. B., Akrom, A., & Jatiningrum, A. (2017). Gambaran Medication Error pada Fase Prescribing dan Administrasi pada Pengobatan Stroke di IGD Rumah Sakit X di Yogyakarta. *Pharmaciana*; 7; 25–32.

Optimasi dan Validasi Metode KCKT untuk Identifikasi dan Penetapan Kadar Metabolit Nitrofurantoin dalam Bakso Udang

The HPLC Methods for Identification and Determination of Nitrofurantoin Metabolite Levels in Shrimps Meatballs

Rachma Ayuningtyas¹, Riesta Primaharinastiti², Mochammad Yuwono^{2*}

¹Balai Besar Pengawas Obat dan Makanan (BBPOM) di Surabaya, Surabaya, Indonesia

²Departemen Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*Corresponding author: yuwono05@yahoo.com

Submitted: 4 Agustus 2020

Accepted: 15 September 2020

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Background: Furazolidone, furaltadone, and nitrofurantoin are nitrofurantoin antibiotics still illegally used as food additives in shrimp farming and other food-producing animals. Therefore, due to their carcinogenicity, it is needed to control the contamination of nitrofurantoin metabolites in food products containing shrimps as the main ingredient.

Objective: This study aimed to validate the HPLC method for determining levels of nitrofurantoin metabolites in shrimp meatballs. **Methods:** Furazolidone, furaltadone and nitrofurantoin were derivatized with 2-nitrobenzaldehyde, extracted into ethyl acetate, washed with hexane, and applied to HPLC with UV-PDA detector.

The separation was performed on C-18 column 46 x 250 mm, 5 μ m using the mobile phase of 20 mM ammonium acetate and acetonitrile (70:30), with a 0.5 mL/min flow rate column temperature of 40°C, injection volume of 100 μ L. **Results:** The method showed good separation of metabolites and other interferences with an analysis time of 40 minutes, resulting in good linear response in the concentration ranges of 51.90 – 103.79 ng/mL (AOZ); 56.63 - 101.39 ng/mL (AMOZ); dan 49.92 – 89.86 ng/mL (AHD). The accuracy was found to be 78.50 - 102.29% for AOZ; 77.02 - 99.87% for AMOZ; and 85.54 - 99.77% for AHD; whereas the precision (RSD) for the repeatability test was 6.10 - 19.90%; 3.68 - 17.75%; and 2.75 - 12.58% for AOZ, AMOZ and AHD. LOD and LOQ obtained were between 3.09 and 10.29 ng/mL (AOZ); 6.84 and 22.82 ng/mL (AMOZ); and 4.61 and 15.36 ng/mL (AHD).

Conclusion: The proposed method can detect and quantify nitrofurantoin metabolite contamination in shrimp meatballs.

Keywords: AHD, AMOZ, AOZ, high-performance liquid chromatography, nitrofurantoin

Abstrak

Pendahuluan: Dikarenakan sifat dari Furazolidon, furaltadon, dan nitrofurantoin yang karsinogenik, perlu dilakukan pengawasan terhadap cemaran metabolit nitrofurantoin dalam produk berbahan dasar udang. Nitrofurantoin dimetabolisme secara cepat dalam jaringan tubuh hewan. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan melakukan validasi metode KCKT untuk penetapan kadar metabolit nitrofurantoin dalam bakso udang. **Metode:** Metabolit furazolidone, furaltadone dan nitrofurantoin yaitu 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ), 3-amino-5-methylmorpholino-2-oxazolidinone (AMOZ), dan 1-aminohydantoin (AHD) diderivatisasi menggunakan 2-nitrobenzaldehida, diekstraksi dalam etil asetat dan dicuci dengan n-heksana, kemudian disuntikkan ke dalam system KCKT dengan detektor UV-PDA. Pemisahan dilakukan dengan kolom C-18 46 x 250 mm, 5 μ m. Sebagai fase gerak adalah ammonium asetat 20 mM : asetonitril (70:30), dengan laju alir 0.5 mL/menit, suhu kolom 40°C, dan volume injeksi 100 μ L. **Hasil:** Metode yang digunakan dapat memisahkan semua metabolit dari senyawa pengotor dengan waktu analisis 40 menit, dan menghasilkan linieritas yang baik dalam rentang konsentrasi 51,90 – 103,79 ng/mL (AOZ); 56,63 - 101,39 ng/mL (AMOZ); dan 49,92 - 89,86 ng/mL (AHD). Akurasi metode dipresentasikan sebagai rekoveri dengan hasil sebesar 78,50 - 102,29% untuk AOZ; 77,02 - 99,87% untuk AMOZ; and 85,54 - 99,77% untuk AHD. Presisi metode dinyatakan dalam simpangan baku relatif (*relative standard deviation*, RSD) dengan hasil masing-

masing adalah 6,10 - 19,90%; 3,68 - 17,75%; and 2,75 - 12,58% untuk AOZ, AMOZ, dan AHD. LOD dan LOQ sebesar 3,09 ng/mL dan 10,29 ng/mL (AOZ); 6,84 ng/mL dan 22,82 ng/mL (AMOZ); serta 4,61 ng/mL dan 15,36 ng/mL (AHD). **Kesimpulan:** Metode uji dapat digunakan untuk skrining awal untuk mendeteksi dan penetapan kadar cemaran metabolit nitrofuran pada bakso udang.

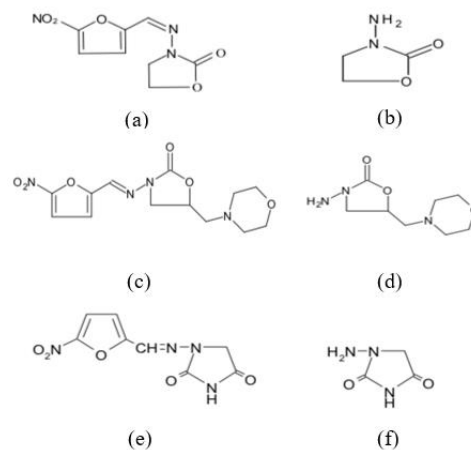
Kata kunci: AHD, AMOZ, AOZ, kromatografi cair kinerja tinggi, metabolit

PENDAHULUAN

Nitrofuran adalah golongan antibiotik yang seringkali digunakan sebagai bahan tambahan pakan pada budidaya udang. Penggunaan nitrofuran untuk ternak telah dilarang di negara-negara seperti Australia, AS, Filipina, Thailand dan Brasil (Khong dkk., 2004). Namun pada tahun 2007 *Rapid Alert System for Food and Feed* (RASFF) Uni Eropa menemukan adanya kandungan metabolit nitrofuran yaitu 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ) pada udang masak yang dibekukan, yang diekspor dari Indonesia ke Belgia (European Commission, 2007). Hal ini menunjukkan bahwa antibiotika golongan nitrofuran masih banyak digunakan, walaupun telah dilarang. Di Indonesia, menurut Peraturan Menteri Kelautan dan Perikanan Republik Indonesia nomor 39/PERMEN-KP/2015 tentang Pengendalian Residu Obat Ikan, Bahan Kimia, dan Kontaminan pada Kegiatan Pembudidayaan Ikan Konsumsi, batas minimum kerja laboratorium (BMKL) metabolit nitrofuran dalam ikan dan udang adalah 1 µg/Kg. Oleh karena itu diperlukan adanya pengawasan terhadap cemaran metabolit nitrofuran dalam produk-produk dengan komposisi utama udang.

Beberapa obat golongan nitrofuran yang umum digunakan adalah furazolidon, furaltadon, dan nitrofurantoin. Golongan ini dimetabolisme secara cepat dalam tubuh hewan dan umumnya tidak muncul sebagai residu, sehingga menyulitkan deteksinya dalam produk makanan yang berasal dari hewan. Ketiga senyawa nitrofuran tersebut ternyata mampu membentuk metabolit toksik, yaitu 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ) dari furazolidon, 3-amino-5-methylmorpholino-2-oxazolidinone (AMOZ) dari furaltadon, dan 1-aminohydantoin (AHD) dari nitrofurantoin (Vass dkk., 2008). Rumus struktur furazolidon, furaltadon, nitrofurantoin, dan masing-masing metabolitnya dapat dilihat pada Gambar 1. Metabolit ini dapat terikat di jaringan dan stabil untuk waktu yang lama, sehingga berfungsi sebagai penanda untuk penggunaan nitrofuran secara ilegal pada hewan penghasil makanan (Vass dkk., 2008). Hidrolisis dengan asam adalah metode yang umum digunakan untuk memecah ikatan antara metabolit dengan protein (Verdon dkk., 2007), dan

derivatisasi dengan nitrobenzaldehida dilakukan untuk meningkatkan sensitivitasnya pada metode kromatografi cair (Kaufmann dkk., 2015).



Gambar 1. Rumus struktur senyawa golongan nitrofuran dan metabolitnya: (a) furazolidon; (b) 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ); (c) furaltadon; (d) 3-amino-5-methylmorpholino-2-oxazolidinone (AMOZ); (e) nitrofurantoin; (f) 1-aminohydantoin (AHD) (Vass dkk., 2008)

Metode yang telah digunakan untuk analisis kadar metabolit nitrofuran adalah *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). ELISA adalah metode analisis kuantitatif yang menunjukkan reaksi antigen-antibodi melalui perubahan warna yang diperoleh dengan menggunakan konjugat dan enzim substrat enzim, yang berfungsi untuk mengidentifikasi keberadaan dan konsentrasi molekul dalam sampel biologis (Aydin, 2015). Karena sifatnya yang menggunakan antibodi yang spesifik untuk analit target, metode ini tidak dapat digunakan untuk melakukan penetapan kadar beberapa analit secara simultan.

Metode kromatografi cair kinerja tinggi dengan detektor tandem spektrometri massa (HPLC-MS/MS) semakin banyak digunakan dan telah secara signifikan meningkatkan validitas metode kuantitatif untuk penentuan metabolit nitrofuran dalam beberapa tahun terakhir (Verdon dkk., 2007). Metode LC-MS/MS memiliki selektivitas dan sensitivitas yang sangat tinggi, namun aplikasinya masih sangat mahal dan tidak semua

laboratorium pengujian memiliki instrumen ini. Untuk keperluan kontrol kualitas secara rutin terhadap sampel produk pangan yang jumlahnya cukup banyak, maka diperlukan suatu metode skrining sebagai metode awal sebelum dilakukan metode LC-MS/MS. Dengan demikian LC-MS/MS lebih ditujukan untuk keperluan konfirmasi terhadap sampel yang dinyatakan positif pada hasil metode skrining.

Metode lain yang digunakan untuk penentuan kadar metabolit nitrofuran adalah kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dengan detektor UV-PDA atau UV, antara lain yang telah dilakukan oleh Prihanani, dkk. (2017) yaitu analisis AOZ pada hati dan otot dada ayam. Baru-baru ini, Fernando dkk. (2017) menggunakan KCKT dengan detektor *photodiode array* (PDA) untuk analisis metabolit nitrofuran dalam udang, dan memperoleh hasil rerata rekovery untuk AOZ, AMOZ, semikarbazida (SEM), dan AHD masing-masing adalah 107%, 107%, 115%, dan 114%. Namun sejauh ini belum tersedia metode skrining yang sudah tervalidasi untuk penentuan kadar metabolit nitrofuran pada pangan olahan yang berbahan dasar udang, misalnya bakso udang. Pada penelitian-penelitian terdahulu untuk validasi metode analisis metabolit nitrofuran, digunakan bahan baku udang segar. Sedangkan sejauh ini belum ada penelitian yang menggunakan sampel pangan olahan udang. Tujuan dari penelitian ini adalah melakukan optimasi dan validasi metode KCKT dengan detektor UV-PDA sebagai metode awal untuk identifikasi dan penetapan kadar residu metabolit nitrofuran dalam bakso udang.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Certified Reference Material AOZ Vetranal™ (CAS # 80-65-9), AMOZ Vetranal™ (CAS # 43056-63-9), dan 1-aminohydantoin hidroklorida (AHD, CAS # 2827-56-7), ketiganya diperoleh dari Sigma-Aldrich; asetonitril derajat KCKT (Merck), metanol derajat KCKT (Merck), 2-nitrobenzaldehyd (2-NBA, Sigma-Aldrich), dimetil sulfoksida *pro analysis* (Merck), etil asetat *pro analysis* (Merck), n-heksan *pro analysis* (Merck), ammonium asetat *pro analysis* (Merck), dikalium hidrogen fosfat *pro analysis* (Merck), asam hidroklorida *pro analysis* 37% (Merck).

Alat

Sistem KCKT (Shimadzu Prominence) yang dilengkapi detector PDA (SPD 20M), pompa (LC 20 AD), *degasser* (DGU 20 A), oven (CTO 20A), dan autosampler (SIL 20 HT). Kolom C-18 250x46 mm, 5 µm (GL Sciences); *waterbath* (Memmert WNB 22),

sentrifuge (Thermo Scientific Megafuge 16), neraca mikro (Sartorius MSA 6 GS), neraca analitik (Mettler Toledo MS 204S).

Metode

Pembuatan larutan baku induk (50 µg/mL)

Ditimbang saksama 2,5 mg masing-masing baku 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ); 3-amino-5-methylmorpholino-2-oxazolidinone (AMOZ); 1-aminohydantoin (AHD), dimasukkan masing-masing ke dalam labu tentukur coklat 50,0 mL, masing-masing dilarutkan dan diencerkan dengan metanol hingga tanda.

Pembuatan larutan baku antara tunggal (1 µg/mL)

Dipipet 1,0 mL masing-masing larutan baku induk, dimasukkan ke dalam labu tentukur coklat 50,0 mL secara terpisah dan diencerkan hingga tanda dengan metanol.

Pembuatan larutan baku antara campuran (1 µg/mL)

Dipipet 5,0 mL masing-masing larutan baku induk, dimasukkan ke dalam labu tentukur coklat 50,0 mL dan diencerkan hingga tanda dengan metanol sehingga diperoleh larutan baku antara campuran 10 µg/mL. Larutan ini kemudian dipipet 1,0 mL, dimasukkan ke dalam labu tentukur coklat 10,0 mL dan diencerkan dengan metanol hingga tanda.

Pembuatan larutan 2-NBA 50 mM

Ditimbang 75 mg 2-NBA, dimasukkan ke dalam labu tentukur 10,0 mL, dilarutkan dan diencerkan dengan dimetilsulfoksida hingga tanda.

Pembuatan matriks sampel

Udang untuk pembuatan matriks sampel merupakan udang ukuran sedang yang diperoleh dari pasar tradisional. Pada analisis yang telah dilakukan sebelumnya, tidak ditemukan adanya cemaran AOZ, AMOZ dan AHD dalam udang yang digunakan. Ditimbang sejumlah udang segar yang telah dikupas dan dibersihkan, kemudian dihaluskan menggunakan *food processor*. Kemudian dicampur dengan bumbu halus dan tepung tapioka, diaduk hingga merata dan dapat dibentuk. Campuran tersebut lalu dibentuk bulat dengan bantuan dua buah sendok, kemudian direbus pada air panas bersuhu 70°C selama ± 10 menit, dan perebusan dilanjutkan hingga air mendidih (100°C) dan bakso udang mengapung. Bakso udang yang telah mengapung diangkat dan ditiriskan.

Preparasi larutan matriks sampel

Larutan matriks sampel dibuat dengan cara menimbang sampel bakso udang yang sudah dihaluskan sejumlah 2,0 g, dimasukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL. Kemudian ditambahkan 5,0 mL larutan HCl 0,1M dan 200 µL 2-NBA 50mM, dikocok hingga

homogen dengan alat vortex selama 2 menit, diinkubasi selama tidak kurang dari 16 jam pada suhu 37°C. Setelah derivatisasi, larutan didinginkan pada suhu ruang dan dinetralkan dengan penambahan 1 mL dikalium hidrogen fosfat 1M, dikocok dengan *mixer* selama 1 menit, cek pH $7 \pm 0,3$. Kemudian ditambahkan 5 mL etil asetat dan 3 mL n-heksana, dikocok hingga homogen dengan vortex selama 2 menit, kemudian disentrifugasi selama 15 menit pada laju 4000 G. Diambil 6 mL fase organik dan dimasukkan ke tabung sentrifus lain yang bersih, dikeringkan dengan aliran gas nitrogen dalam waterbath pada suhu 42°C, kemudian direkonstitusi dengan 2 mL n-heksana, dikocok hingga homogen dengan alat vortex selama 2 menit. Ditambahkan 4,0 mL metanol:air (5 : 95), dikocok hingga homogen dengan vortex selama 2 menit dan disentrifugasi selama 5 menit pada laju 4000 G. Diambil lapisan bawah menggunakan pipet tetes, disaring dengan syringe filter 0,2 µm dan dimasukkan ke dalam vial *autosampler*. Larutan uji disuntikkan pada sistem KCKT (Alkan dkk., 2016).

Uji selektivitas

Larutan untuk uji selektivitas dibuat dengan cara menimbang sampel bakso udang yang sudah dihaluskan sejumlah 2,0 g, dimasukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL dan ditambahkan 0,32 mL larutan baku antara campuran (1 µg/mL). Proses selanjutnya sama dengan pembuatan larutan matriks sampel.

Linieritas, akurasi, dan presisi

Larutan untuk uji linieritas, akurasi dan presisi dibuat dengan cara menimbang sampel bakso udang sejumlah 2,0 g, dimasukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL, lalu ditambahkan masing-masing 0,2; 0,24; 0,28; 0,32; 0,36; dan 0,4 mL larutan baku antara campuran (1 µg/mL). Proses selanjutnya sama dengan pembuatan larutan matriks sampel. Untuk uji akurasi, ditambahkan 0,24; 0,32; dan 0,4 mL larutan baku antara campuran 1 µg/mL dan dilakukan replikasi tiga kali, kemudian dihitung persen rekovery beserta standar deviasinya. Sedangkan untuk uji presisi, digunakan

larutan yang sama seperti pada uji akurasi, kemudian dihitung RSD.

LOD-LOQ

Untuk menentukan LOD, dibuat larutan baku tunggal AOZ, AMOZ dan AHD dalam matriks sampel. Ditimbang sejumlah 2,0 g matriks sampel, dimasukkan ke dalam tabung sentrifuga 50 mL, kemudian ditambahkan 0,16 mL larutan baku antara tunggal (1 µg/mL). Proses selanjutnya sama dengan pembuatan larutan matriks sampel. Dari kromatogram yang didapat, diukur tinggi puncak analit dan gangguan (*noise*), kemudian dihitung dengan rumus:

$$\text{LOD} = C_s \frac{3}{S/N}$$

$$\text{LOQ} = C_s \frac{10}{S/N}$$

Dimana:

C_s : konsentrasi baku yang disuntikkan

S : tinggi puncak analit

N : tinggi *noise*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimasi kondisi KCKT dilakukan dengan mengacu pada penelitian yang telah dilakukan oleh Aldeek dkk. (2018) dan Alkan dkk. (2016). Kedua metode tersebut menggunakan LC-MS/MS sehingga dalam optimasi metode untuk penelitian ini dilakukan beberapa adaptasi, seperti laju alir. Hasil dari optimasi metode dapat dilihat pada Tabel 1.

Dari optimasi yang telah dilakukan, didapatkan hasil kondisi KCKT yang optimum untuk memisahkan ketiga senyawa yaitu penyesuaian dari metode yang digunakan oleh Alkan dkk. (2016), dengan fase gerak ammonium asetat 20 mM : asetronitril (70 : 30), dengan laju alir 0,5 mL/menit dan suhu kolom 40 °C, volume injeksi 100 µm dan waktu analisis 40 menit. Detektor PDA digunakan untuk mengetahui panjang gelombang analit, kemudian untuk kuantifikasi digunakan detektor UV. Panjang gelombang analisis yang digunakan adalah 260 nm.

Tabel 1. Optimasi kondisi KCKT untuk analisis metabolit nitrofuran

Penelitian	Pengekstraksi	Pelarut rekonstitusi	Fase gerak	Eluasi kolom	Laju alir	Hasil
Aldeek dkk. (2017)	Etil asetat, dengan penambahan NaCl	Amonium asetat: metanol (20:80)	A= 0,1% asam format dalam air B= 0,1% asam format dalam asetonitril	Gradien	0,5 mL/min	Puncak kromatogram AOZ dan AHD tampak pecah (<i>split peaks</i>)
Alkan dkk. (2016)	5 mL etil asetat + 3 mL n-heksan	Air : metanol (95:5)	Amonium format: metanol	Isokratik, 70:30	1 mL/min	Puncak AMOZ tampak pecah (<i>split peak</i>)
Alkan dkk. (2016), dengan penyesuaian	5 mL etil asetat + 3 mL n-heksan	Air : metanol (95:5)	Amonium asetat: metanol	Isokratik, 70:30	0,5 mL/min	Semua analit dapat terpisah dan memiliki profil puncak yang cukup baik

Sebelum melakukan validasi metode, terlebih dahulu dilakukan uji kesesuaian sistem terhadap sistem kromatografi. Hal ini dilakukan dengan menyuntikkan satu konsentrasi larutan baku ke dalam sistem KCKT dengan kondisi analisis terpilih, dengan pengulangan sebanyak enam kali (Shabir, 2003). Parameter yang

diuji antara lain faktor retensi (k'), keterulangan waktu retensi dan area puncak (dinyatakan dengan %RSD), resolusi (R_s), tailing factor (T), dan angka lempeng teoritis (N). Hasil uji kesesuaian sistem pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji kesesuaian sistem KCKT pada kondisi terpilih*)

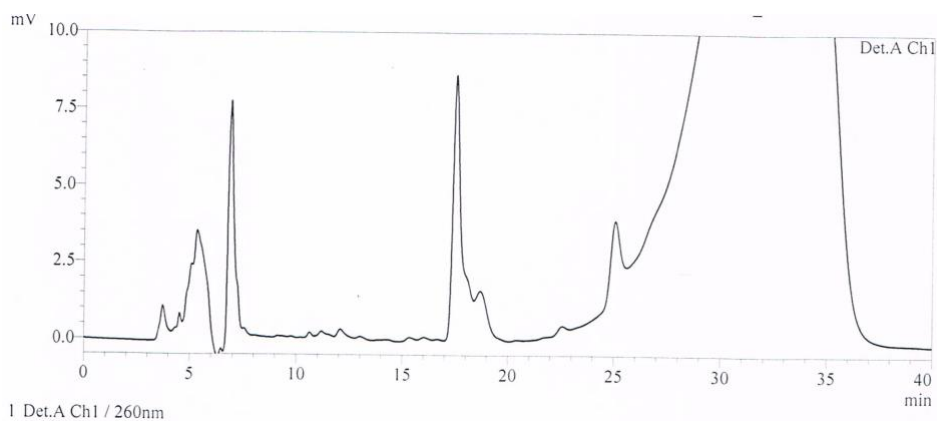
Analit	%RSD Rt	%RSD Area	Rerata k'	Rerata Resolusi	Rerata T	Rerata N
AOZ	0,08	1,71	4,79	2,52	1,13	15357,32
AMOZ	0,11	0,32	5,38	3,22	1,10	20167,10
AHD	0,08	0,28	2,78	4,08	1,66	11852,76
Syarat Keberterimaan (Shabir, 2003)	≤ 1	≤ 1	> 2	> 2	≤ 2	> 2000

*)Fase gerak ammonium asetat : asetonitril (70:30), laju alir 0,5 mL/menit, volume injeksi 100 μ L, panjang gelombang 260 nm.

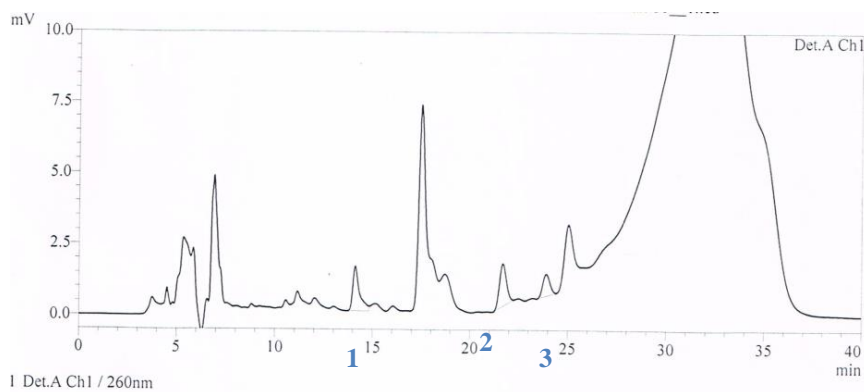
Analisis metabolit nitrofuram dilakukan dengan cara derivatisasi dalam suasana asam. Proses derivatisasi menggunakan 2-nitrobenzaldehida dilakukan melalui inkubasi selama 16 jam pada suhu 37°C. Kemudian dilakukan ekstraksi menggunakan campuran etil asetat dan n-heksana, setelah itu hasil ekstraksi dikeringkan. Ekstrak kering dilarutkan kembali dengan n-heksana, kemudian ditambahkan larutan methanol : air (5 : 95) dan dikocok menggunakan *mixer*. Fase air inilah yang diambil dan disuntikkan ke system KCKT.

Uji selektivitas dilakukan untuk mengetahui apakah suatu metode dapat memisahkan analit dari senyawa pengotor, matriks atau degradan. Puncak kromatogram analit tidak boleh diganggu oleh puncak-puncak

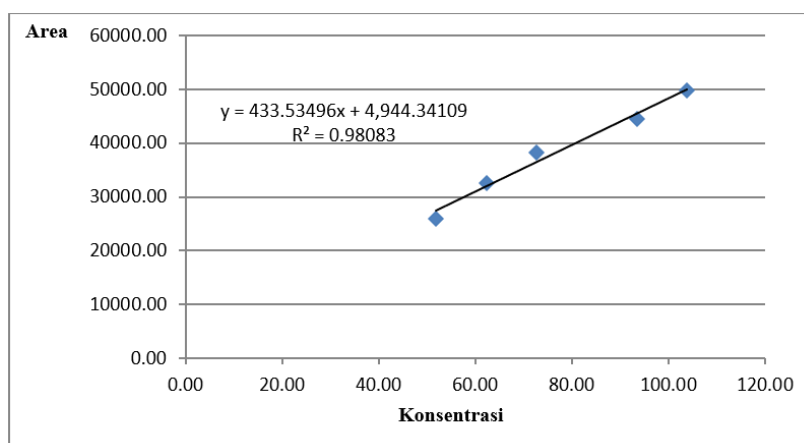
komponen lain, dan memberikan pemisahan yang baik antara analit dengan komponen lain (matriks, pengotor, degradan). Persyaratan agar suatu metode dapat disebut selektif adalah resolusi lebih besar dari 1,5 (Yuwono & Indrayanto, 2005). Hasil dari uji selektivitas dapat dilihat pada Gambar 2 dan Gambar 3. Uji resolusi ini menunjukkan keterpisahan AOZ, AMOZ, dan AHD dari satu sama lain dan juga keterpisahan ketiga analit tersebut dari puncak lain dalam matriks sampel. Pada Gambar 4, dapat dilihat bahwa resolusi AOZ, AMOZ dan AHD masing-masing adalah 12,62; 3,31; dan 4,28. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tiap analit memiliki keterpisahan yang baik dan memenuhi syarat keberterimaan.



Gambar 2. Kromatogram matriks sampel



Gambar 3. Kromatogram analit pada uji selektivitas: 1) AHD; 2) AOZ; 3) AMOZ (konsentrasi: AOZ 83,03 ng/mL; AMOZ 90,13 ng/mL; AHD 79,87 ng/mL). Resolusi analit: AOZ 12,62; AMOZ 3,31; AHD 4,28



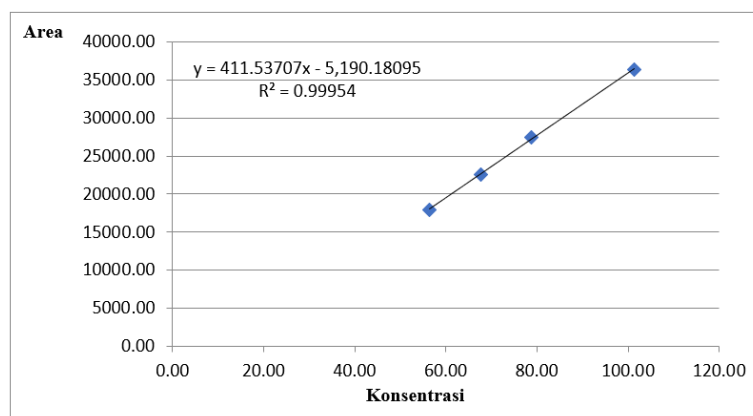
Gambar 4. Kurva baku AOZ pada rentang konsentrasi 51,90 - 103,79 ng/mL

Uji linieritas dilakukan dengan membuat kurva baku. Larutan baku campuran dalam matriks sampel dibuat dengan rentang konsentrasi AOZ, AMOZ, dan AHD masing-masing adalah 51,90 - 103,79 ng/mL; 56,63 - 101,39 ng/mL; dan 49,92 - 89,86 ng/mL. Dari kromatogram yang didapat, dibuat kurva baku antara area puncak dengan konsentrasi baku, kemudian dihitung harga koefisien korelasi (r) dan persamaan $y = a + bx$. Persamaan regresi dianggap linier jika $r \geq 0,999$

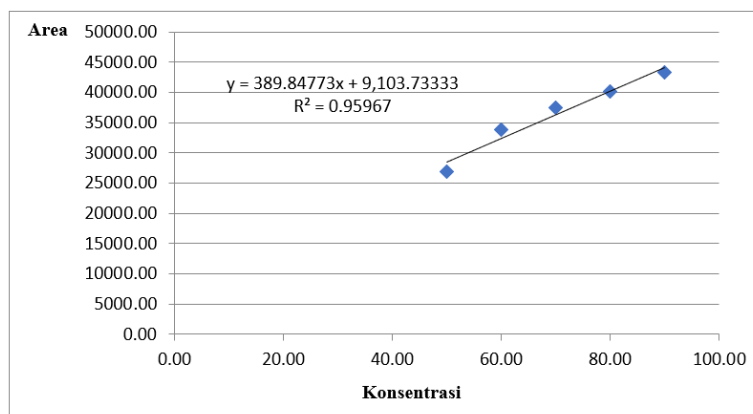
dan nilai V_{x0} tidak boleh lebih dari 5% (Yuwono and Indrayanto, 2005). Kurva baku masing-masing analit dapat dilihat pada Gambar 4, Gambar 5 dan Gambar 6, sedangkan parameter keberterimaan (koefisien korelasi dan nilai V_{x0}) tercantum pada Tabel 3. Dari Gambar 4, Gambar 5 dan Gambar 6 serta Tabel 3, terlihat koefisien korelasi AOZ dan AHD serta nilai V_{x0} AHD tidak memenuhi syarat keberterimaan.

Tabel 3. Validitas metode analisis

Parameter	Analit		
	AOZ	AMOZ	AHD
Koefisien korelasi (r)	0,99037	0,99977	0,97963
V _{x0} (%)	4,52	0,66	5,35
Rekoveri (%)	78,50 - 102,29	77,02 - 99,87	85,54 - 99,77
RSD (%)	6,10 - 19,90	3,68 - 17,75	2,75 - 12,58
LOD (ng/mL)	3,09	6,84	4,61
LOQ (ng/mL)	10,29	22,82	15,36



Gambar 5. Kurva baku AMOZ pada rentang konsentrasi 56,63 - 101,39 ng/mL



Gambar 6. Kurva baku AHD pada rentang konsentrasi 49,92 - 89,86 ng/mL

Akurasi dinyatakan sebagai persen rekoveri dari hasil analisis uji terhadap kadar analit sebenarnya yang ditambahkan dalam masing-masing sampel. Pembuatan larutan uji akurasi dilakukan dengan cara menyiapkan sampel bakso udang yang ditambah dengan larutan baku antara campuran 1 µg/mL sebanyak 0,24; 0,32; dan 0,4 mL dengan replikasi sebanyak tiga kali untuk setiap konsentrasi, kemudian dihitung persen rekoveri dan standar deviasinya. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 3. Menurut AOAC (2016), syarat keberterimaan rekoveri untuk analit dengan kadar 10 - 100 ng/mL adalah 60 - 115%. Dari hasil yang diperoleh, dapat dilihat bahwa rekoveri ketiga analit memenuhi kriteria.

Uji presisi yang dilakukan pada penelitian ini adalah *repeatability*, yaitu analisis dengan replikasi tiga

kali secara independen dari tiga konsentrasi sampel seperti pada uji akurasi. Kriteria penerimaan presisi adalah dengan menghitung nilai *relative standard deviation* (RSD). Untuk AOZ, AMOZ, dan AHD pada penelitian ini, syarat keberterimaan RSD pada kadar analit 10-100 ng/mL adalah 21% (AOAC, 2016). Sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 3, bahwa semua analit memenuhi kriteria.

Penentuan LOD dan LOQ dilakukan dengan cara menghitung rasio *signal-to-noise*. Disuntikkan larutan baku dengan konsentrasi lebih rendah daripada larutan baku terkecil pada uji linieritas. Hasil LOD dan LOQ penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3, dan dapat disimpulkan bahwa metode yang digunakan dapat

mendeteksi analit dalam konsentrasi lebih rendah daripada rentang linieritas.

Hasil dari serangkaian uji yang telah dilakukan menunjukkan bahwa metode ini masih memerlukan penyempurnaan, terutama untuk linieritas AHD. Untuk keperluan skrining analit, parameter utama adalah selektivitas dan LOD serta LOQ. Dengan melihat hasil uji selektivitas, LOD dan LOQ pada penelitian ini yang semuanya memenuhi kriteria keberterimaan, maka metode ini dapat digunakan untuk skrining cemaran AOZ, AMOZ dan AHD dalam produk olahan udang.

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa metode analisis metabolit nitrofuram secara KCKT dengan fase gerak ammonium asetat 20 mM : asetonitril (70:30), laju alir 0,5 mL/menit dan panjang gelombang 260 nm ini dapat digunakan sebagai metode skrining cemaran metabolit nitrofuram (AOZ, AMOZ, AHD) dalam produk olahan udang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan dan khususnya Balai Besar Pengawas Obat dan Makanan di Surabaya atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldeek, F., Hsieh, K. C., Ugochukwu, O. N., Gerard, G. & Hammack, W. (2018). Accurate Quantitation and Analysis of Nitrofuram Metabolites, Chloramphenicol, and Florfenicol in Seafood by Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Method Validation and Regulatory Samples [Research-article]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 66; 5018–5030.
- Alkan, F., Kotan, A. & Ozdemir, N. (2016). Development and Validation of Confirmatory Method for Analysis of Nitrofuram Metabolites in Milk, Honey, Poultry Meat and Fish by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Macedonian Veterinary Review*; 39; 15–22.
- AOAC. (2016). Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements. Rockville: AOAC International.
- Aydin, S. (2015). A Short History, Principles, and Types of ELISA, and Our Laboratory Experience with Peptide/Protein Analyses Using ELISA. *Peptides*; 72; 4–15.
- European Commission. (2007). The Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) Annual Report 2007. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
- Fernando, R., Munasinghe, D. M. S., Gunasena, A. R. C. & Abeynayake, P. (2017). Determination of Nitrofuram Metabolites in Shrimp Muscle by Liquid Chromatography-Photo Diode Array Detection. *Food Control*; 72; 300–305.
- Kaufmann, A., Butcher, P., Maden, K., Walker, S. & Widmer, M. (2015). Determination of Nitrofuram and Chloramphenicol Residues by High Resolution Mass Spectrometry Versus Tandem Quadrupole Mass Spectrometry. *Analytica Chimica Acta*; 862; 41–52.
- Khong, S. P., Gremaud, E., Richoz, J., Delatour, T., Guy, P. A., Stadler, R. H. & Mottier, P. (2004). Analysis of Matrix-Bound Nitrofuram Residues in Worldwide-Originated Honeys by Isotope Dilution High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 52; 5309–5315.
- Prihanani, N. I., Nugroho, W. S. & Wijayanti, A. D. (2017). Analisis Residu 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ) pada Hati dan Otot Dada Ayam Setelah Proses Pemanasan menggunakan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). *Tesis*; Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Shabir, G. A. (2003). Validation of High-Performance Liquid Chromatography Methods for Pharmaceutical Analysis. *Journal of Chromatography A*; 987; 57–66.
- Vass, M., Hruska, K. & Franek, M. (2008). Nitrofuram Antibiotics: A Review on the Application, Prohibition and Residual Analysis. *Veterinarni Medicina*; 53; 469–500.
- Verdon, E., Couedor, P. & Sanders, P. (2007). Multi-Residue Monitoring for the Simultaneous Determination of Five Nitrofurams (Furazolidone, Furaladone, Nitrofurazone, Nitrofurantoin, Nifursol) in Poultry Muscle Tissue Through the Detection of Their Five Major Metabolites (AOZ, AMOZ, SEM, AHD, DNSA). *Analytica Chimica Acta*; 586; 336–347.
- Yuwono, M., & Indrayanto, G. (2005). Validation of Chromatographic Methods of Analysis. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*; 32; 241–260.

Uji Stabilitas Formulasi *Hand and Body Cream* Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus lemairei*)

The Stability Test of Hand and Body Cream of Red Dragon Fruit Skin (Hylocereus lemairei)

Erviana Nurfiti¹, Delladari Mayefis^{1*}, Salman Umar²

¹Program Studi Farmasi, Institut Kesehatan Mitra Bunda, Batam, Indonesia

²Departemen Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

*Corresponding author: dellamayefis@gmail.com

Submitted: 18 Agustus 2020

Accepted: 17 Mei 2021

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Background: The skin of red dragon fruit (*Hylocereus lemairei*) has potential as a raw material for cosmetics, because it has a high enough antioxidant content which can be used as a skin moisturizer and prevent dry skin.

Objective: This study aims to determine the physical stability of the red dragon fruit peel extract (*Hylocereus lemairei*) which is formulated into a cream that can be used as a moisturizer on the hands and the whole body.

Methods: The cream was made in 3 series of concentrations, namely 4%, 6% and 8% and the cream base as a negative control. Cream stability testing includes organoleptic, homogeneity, type of cream, pH test, spreadability, viscosity, skin irritation test, preference test and preparation stability test including cycling test, mechanical test, and stability test during storage at low temperatures ($4 \pm 2^\circ\text{C}$) and room temperature (30°C). **Results:** The results showed that the red dragon fruit peel extract (*Hylocereus lemairei*) can be formulated in the form of a cream and has a fairly good stability during the storage process. **Conclusion:** Red dragon fruit skin extract (*Hylocereus lemairei*) has good stability as a cream preparation that can be used as a moisturizer for the skin of the hands and the whole body.

Keywords: cream, handbody, red dragon fruit, stability test

Abstrak

Pendahuluan: Kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*) memiliki potensi sebagai bahan baku kosmetika, karena memiliki kandungan antioksidan yang cukup tinggi yang dapat dimanfaatkan sebagai pelembab kulit dan mencegah kulit kering. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas fisik ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*) yang diformulasikan menjadi sediaan krim yang dapat dimanfaatkan sebagai pelembab pada tangan maupun seluruh badan. **Metode:** Krim dibuat dalam 3 seri konsentrasi yaitu 4%, 6% dan 8% serta basis krim sebagai kontrol negatif. Pengujian stabilitas krim meliputi, organoleptis, homogenitas, tipe krim, uji pH, daya sebar, viskositas, uji iritasi kulit, uji kesukaan serta uji stabilitas sediaan meliputi uji *cycling test*, uji mekanik, dan uji stabilitas selama penyimpanan pada suhu rendah ($4 \pm 2^\circ\text{C}$) dan suhu kamar (30°C). **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*) dapat diformulasikan dalam bentuk krim serta memiliki kestabilan yang cukup baik selama proses penyimpanan. **Kesimpulan:** Ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*) memiliki kestabilan yang baik sebagai sediaan krim yang dapat digunakan sebagai pelembab kulit tangan dan seluruh tubuh.

Kata kunci: kulit buah naga, krim, stabilitas

PENDAHULUAN

Buah naga terutama buah naga merah umumnya hanya dimanfaatkan bagian daging buahnya saja,

sedangkan bagian lain dari buah tersebut kurang diperhatikan dan dimanfaatkan sehingga menjadi limbah yang terbuang seperti salah satunya bagian kulit

buahnya, padahal kulit buah naga merah ini memiliki berbagai kandungan yang baik untuk kesehatan salah satunya berkhasiat sebagai antioksidan yang bermanfaat bagi tubuh khususnya kulit (Saati, 2010).

Buah naga merah ini mengandung zat warna alami betasianin yang memberikan warna merah pada buah naga (Agne, 2010). Kandungan Antioksidan yang terdapat pada kulit buah lebih tinggi dibandingkan dengan bagian daging buah naga (Nurliyana dkk., 2010). Selain itu terdapat metabolit sekunder yang juga berkhasiat bagi tubuh seperti, flavonoid, fenol, terpenoid, saponin, steroid, alkaloid dan saponin.

Seperti penelitian terdahulu yang telah dilakukan oleh Rizal dkk. (2017) bahwa terdapat banyak senyawa flavonoid total yang terkandung dalam kulit buah yang artinya sampel kulit buah naga merah memang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, yang baik bagi tubuh khususnya bagi kulit yang cocok dimanfaatkan menjadi suatu bentuk produk perawatan kulit atau kosmetika, hasil lainnya juga menunjukkan bahwa nilai SPF sediaan formulasi krim yang peneliti lakukan memiliki rentang nilai minimal hingga sedang dalam melindungi kulit dari paparan sinar matahari, hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu (Kusumorini dkk., 2016; Ittiqo & Anderiani, 2017).

Formulasi krim yang dibuat dengan penambahan kulit buah naga merah serta optimasi dari bahan-bahan pendukung yang telah dirancang didalam formula memiliki kualitas yang cukup baik sebagai sediaan krim, serta telah diujikan aktivitas antioksidan pada formulasi krim tersebut dan dikategorikan dengan nilai sedang dalam memberikan perlindungan dari sinar matahari, Selain sebagai antioksidan kulit buah naga juga dapat digunakan sebagai antimikroba (Shinta & Hartono, 2018; Suhartati & Roziqin, 2017; Nurmahani, 2012).

Pemanfaatan kulit buah naga dalam bentuk sediaan masih sedikit dilakukan, serta sediaan produk yang beredar juga masih sangat minim ditemukan, padahal pemanfaatan kulit buah naga ini terbilang mudah dijumpai, ekonomis dan praktis.

Berdasarkan kajian diatas, peneliti tertarik ingin melakukan pengembangan lebih lanjut dalam hal formulasi sediaan, yang diformulasikan dalam bentuk *hand and body cream*, menggunakan modifikasi rancangan formula mengikuti formula standar serta dengan penambahan 3 variasi konsentrasi dari ekstrak etanol kulit buah naga berturut-turut yaitu 4%, 6%, dan 8%. Selain formulasi juga akan dilakukan evaluasi sediaan serta uji stabilitas sediaan krim guna menjamin sediaan yang dibuat aman dan memiliki mutu yang baik

dalam penggunaannya sebagai produk kosmetika serta stabil sebagai bentuk produk krim perawatan.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*), etanol 70% p.a (Brataco), aquadestilata (Brataco), reagen mayer p.a, amoniak (teknis), H₂SO₄ 2N (teknis), kloroform (teknis), FeCl₃ 1% (teknis), HCl 2N (teknis), HCl pekat (teknis), serbuk Mg, asam asetat anhidrat (teknis), H₂SO₄ pekat (teknis), asam stearat p.a (Merck), trietanolamin p.a (TEA) (Merck), gliserin p.a (Brataco), metil paraben (Merck), metilen blue, biocream®.

Alat

Rotary evaporator (Heidolph), oven, lemari pendingin, viskometer brookfield LV 800 (Labo), pH meter, *centrifuge*, timbangan digital (Kenko), *waterbath*.

Metode

Tempat pengambilan sampel

Sampel yang digunakan berupa kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*) yang diperoleh dari perkebunan buah naga Bareleng, Kota Batam yang dipanen pada pagi hari, Provinsi Kepulauan Riau, pada bulan Februari 2019. Buah dideterminasi di Herbarium Universitas Andalas, Padang.

Pembuatan simplisia

Kulit buah naga merah terlebih dahulu di buang bagian kulit bersisiknya lalu kulit dipisahkan dari bagian buahnya, kemudian di sortasi setelah itu kulit buah naga merah dicuci dan dirajang dengan ukuran 2 - 3 cm, dikeringkan dengan cara di kering anginkan selama ± 3 - 4 hari, setelah itu dihaluskan dengan *blender* hingga diperoleh serbuk kasar kulit buah naga merah.

Pembuatan ekstrak

Sebanyak 500 gram serbuk simplisia kulit buah naga merah dimaserasi dengan etanol 70% sebanyak 4 liter (b/v) selama 3 hari. Ekstrak disaring dan dipisahkan, ampas diekstraksi kembali dengan cara yang sama sebanyak dua kali. Filtrat ekstrak kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak pekat kulit buah naga merah.

Formulasi krim

Sediaan krim yang dibuat dari ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*) terdiri dari 4 formula dengan variasi konsentrasi ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*) yaitu 4, 6, dan 8%, kontrol negatif serta kontrol positif. Dengan berdasarkan pada formula standar *vanishing cream* dalam penelitian ini rancangan formulasi dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formulasi krim ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*) 100 g

Bahan	Komposisi (g)		
	F1	F2	F3
Kulit Buah naga merah	4	6	8
Asam stearat	12	12	12
Trietanolamin (TEA)	3	3	3
gliserin	15	15	15
Metil paraben	0,2	0,2	0,2
Aquadest ad	100	100	100

Pembuatan krim**Pembuatan basis krim**

Terlebih dahulu disiapkan alat dan bahan yang digunakan pada pembuatan krim. Timbang semua bahan yang dibutuhkan dalam pembuatan krim. Panaskan lumpang terlebih dulu dengan cara merendam lumpang dan alu kedalam wadah berisi air panas, panaskan asam stearat didalam cawan penguap sebagai fase minyak diatas *waterbath* hingga melebur, campurkan fase minyak yang terdiri dari trietanolamin (TEA), gliserin dan metil paraben kedalam *beaker glass* lalu tambahkan air panas, aduk hingga secara keseluruhan, bila lumpang sudah dalam keadaan panas, masukkan fase minyak yang telah dipanaskan tadi dan digerus pelan, lalu tambahkan campuran fase air secara keseluruhan, gerus cepat dan di tekan hingga terbentuk basis krim yang homogen.

Pembuatan krim kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*)

Timbang ekstrak kental kulit buah naga merah sesuai dengan varian konsentrasi yang akan dibuat. masukkan kedalam lumpang, gerus pelan berlawanan arah jarum jam, lalu tambahkan basis krim yang telah dibuat sebelumnya kedalam lumpang, gerus hingga ekstrak kental dan basis tercampur secara merata, jika sudah tercampur sempurna dan homogen, masukkan krim kedalam pot.

Evaluasi Sediaan**Uji organoleptis**

Memperhatikan bentuk, warna, bau dari sediaan krim yang dibuat (Anief, 1997).

Uji homogenitas

Ditimbang krim sebanyak 0,1 gram diletakkan pada kaca obyek kemudian dioleskan secara merata dan tipis pada kaca. Krim harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran halus.

Uji daya sebar

Ditimbang 0.5 g krim diletakan di tengah cawan petri yang berada dalam posisi terbalik. Diletakkan cawan petri yang lain diatas krim. Dibiarkan selama 1 menit. Diukur diameter krim yang menyebar. Ditambahkan lagi 50 g beban tambahan, lalu didiamkan

selama 1 menit dan diukur diameternya. Ditambahkan lagi 100 g beban tambahan, lalu didiamkan selama 1 menit dan ukur diameternya (Voight, 1995).

Uji tipe krim

Pengujian tipe krim dilakukan dengan cara yaitu letakkan sedikit krim diatas kaca objek lalu tambahkan 1 tetes metilen blue, aduk menggunakan batang pengaduk hingga tercampur. Jika metilen blue terdispersi merata artinya krim yang dibuat merupakan tipe M/A dan bila terbentuk butir-butir biru di atas kaca objek berarti tipe krim yang dibuat ialah tipe A/M (Pakki dkk., 2009).

Uji pH

Uji pH dengan menggunakan pH meter dengan cara melarutkan krim sebanyak 1 gram dan 10 mL aquadest kedalam *beaker glass*, lalu celupkan alat elektroda kedalamnya, kemudian tunggu beberapa detik sampai angka pada layar stabil dan dicatat nilai pH yang muncul pada layar. Rentang pH kulit berkisar 4,0 - 7,5 (Aswal dkk., 2013; Mappa dkk., 2013).

Uji viskositas

Sebanyak 25 gram krim dimasukan kedalam wadah, lalu dipasang spindel nomor 4 dengan kecepatan 12 rpm. Alat Viscometer Brook Field LV 800 dinyalakan dan spindel akan berputar. Amati jarum penunjuk dari viscometer yang mengarah ke angka pada skala viskositas untuk spindel yang dipakai, ketika jarum menunjukkan ke arah yang stabil (setelah 1 menit), maka nilai tersebut adalah viskositas sediaan krim yang diuji. Hasilnya dicatat kemudian dikali dengan faktor koreksi (Azkiya dkk., 2017).

Uji stabilitas sediaan (Nisa dkk., 2017; Dewi dkk., 2014)**Cycling test**

Krim dengan berbagai konsentrasi disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam lalu dipindahkan ke dalam oven bersuhu 40° ± 2°C selama 24 jam (satu siklus). Uji dilakukan sebanyak 6 siklus, kemudian diamati perubahan fisik yang terjadi yaitu berupa ada atau tidaknya pemisahan).

Suhu rendah ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$)

Krim dengan berbagai konsentrasi disimpan pada suhu rendah ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 4 minggu, kemudian diamati warna, bau, kelembutan dan homogenitas, serta diukur pH, dan Viskositas (Nisa dkk., 2017; Dewi dkk., 2014).

Suhu kamar ($\pm 30^{\circ}\text{C}$)

Krim dengan berbagai konsentrasi disimpan pada suhu kamar ($\pm 30^{\circ}\text{C}$) selama 4 minggu, kemudian diamati warna, bau, kelembutan dan homogenitas, diukur ph dan viskositas (Nisa dkk., 2017; Dewi dkk., 2014).

Uji mekanik (sentrifugasi)

Sampel krim dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi kemudian dimasukkan ke dalam alat sentrifugator. Sampel disentrifugasi pada kecepatan 5000 rpm selama 30 menit. Setelah disentrifugasi, diamati apakah terjadi pemisahan atau tidak (Nisa dkk., 2017; Dewi dkk., 2014).

Analisa data

Menggunakan metode analisa deskriptif dengan penyajian data berupa tabel dan grafik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil determinasi tumbuhan

Berdasarkan hasil determinasi sampel yang dilakukan di Herbarium Universitas Andalas, Padang, contoh sampel yang diambil merupakan *Hylocereus lemairei*.

Evaluasi sediaan krim ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*)

Hasil uji organoleptis

Secara umum hasil uji organoleptis dari ketiga variasi konsentrasi formula krim dari segi bentuk, warna dan bau, didapatkan hasil bentuk setengah padat (halus), warna krem pudar hingga krem pekat dan bau wangi khas buah naga (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil pengamatan formula krim ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*)

Formula	Pengamatan		
	Bentuk	Warna	Bau
F0	Semi padat	Putih	Tidak berbau
F1	Semi padat	Krem pudar	Bau khas buah naga
F2	Semi padat	Krem	Bau khas buah naga
F3	Semi padat	Krem pekat	Bau khas buah naga
F+	Semi padat	Putih	Wangi

Hasil uji homogenitas

Uji homogenitas bertujuan untuk mengetahui tercampurnya antara bahan pada sediaan krim yang dibuat. Hasil dari uji homogenitas menunjukkan semua konsentrasi sediaan krim bersifat homogen dengan tidak terlihat adanya partikel kasar serta mampu terdispersi secara baik pada kulit.

Hasil uji daya sebar

Uji daya sebar bertujuan untuk melihat kemampuan penyebaran sediaan krim pada permukaan kulit, sehingga diharapkan krim mampu menyebar dengan mudah pada saat dioleskan pada kulit tanpa menggunakan tekanan yang berarti.

Uji daya sebar yang baik pada sediaan krim yaitu berkisar antara 5 - 7 cm. dari hasil penelitian yang didapat menunjukan bahwa kemampuan menyebar krim tiap formula baik. Yang artinya krim mudah dioleskan pada kulit. (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil uji daya sebar ekstrak krim kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*)

Beban (g)	Formula					Ket
	F0	F1	F2	F3	F+	
Tanpa beban	4,5	5,5	4,9	5	6,1	MS
50	5	5,8	5,1	5,8	6,6	MS
100	5	5,8	5,1	5,9	6,8	MS

Keterangan :

TMS : Tidak Memenuhi Syarat

MS : Memenuhi Syarat (5-7 cm)

Hasil Uji pH

Hasil uji pH krim ekstrak kulit buah naga merah menunjukan sesuai dengan range pH krim yang seharusnya. Tidak bersifat terlalu asam ataupun terlalu basa, nilai rata-rata pH berkisar antara 4 - 7 (Tranggono & Latifa, 2007; Mappa dkk., 2013) (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil uji pH krim ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*)

Formula	pH	Ket
F0	7,6	MS
F1	7,19	MS
F2	7,14	MS
F3	7,00	MS
F+	3,7	MS

Keterangan :

TMS : Tidak Memenuhi Syarat

MS : Memenuhi Syarat (pH 4,5 – 7,5)

(Tranggono & Latifa, 2007)

Hasil uji tipe krim

Uji tipe krim dilakukan untuk memastikan apakah sediaan krim yang dibuat sesuai dengan tipe krim yang direncanakan dari awal, dengan bervariasinya bahan-bahan penyusun krim dapat menentukan pula tipe krim

apa yang dibuat seharusnya. Dari hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa semua formula krim yang dibuat merupakan tipe krim fase M/A.

Hasil uji viskositas

Uji viskositas dilakukan untuk menguji kekentalan dari krim yang dibuat apakah sudah memenuhi syarat atau tidak, dan hasil uji viskositas krim dari ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*) menunjukkan bahwa seluruh formula krim memenuhi syarat yang ditetapkan dan masih dalam range yang ditentukan. Viskositas formula krim memenuhi standar viskositas menurut SNI yaitu 2.000 - 50.000 cps (Tabel 5).

Tabel 5. Hasil uji viskositas krim ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*)

Formula	Viskositas (cps)	ket
F0	23.000	MS
F1	13.500	MS
F2	15.000	MS
F3	17.000	MS
F+	27.500	MS

Keterangan :

TMS : Tidak Memenuhi Syarat

MS : Memenuhi Syarat (2.000 - 50.000 cps)

Hasil uji iritasi kulit

Uji iritasi dilakukan untuk memastikan keamanan dari pemakaian krim yang dibuat dan memastikan supaya krim yang dibuat tidak memberikan efek buruk dikemudian hari setelah pemakaian. Berdasarkan penelitian bahwa sediaan krim ekstrak kulit buah naga merah yang diambil datanya dari 10 panelis tidak menyebabkan iritasi kulit, ini menunjukkan bahwa sediaan krim memenuhi syarat.

Hasil uji kesukaan

Setelah menanyakan kepada responden yang memenuhi kriteria inklusi yaitu orang yang tidak terlibat dengan penelitian ini, terkait kesukaannya terhadap sediaan yang dibuat, rata-rata responden menjawab suka terhadap sediaan yang dibuat, baik dalam segi bentuk, warna dan bau. (Tabel 6). Kriteria panelis mengacu pada ketentuan SNI (2006) yaitu mau berpartisipasi, konsisten dalam mengambil keputusan, berbadan sehat bebas penyakit THT, tidak buta warna serta gangguan psikologis, menunggu minimal 20 menit setelah merokok, makan permen karet, makanan dan minuman ringan, tidak melakukan uji saat sakit influenza dan sakit mata, tidak makan makanan pedas saat siang hari, tidak menggunakan kosmetik (parfum dan lipstik) serta mencuci tangan dengan sabun yang tidak berbau saat dilakukan uji bau (Nasional BS, 2006). Dengan mengikuti kriteria diatas didapatkan jumlah responden/panelis sebanyak 10 orang.

Tabel 6. Hasil uji kesukaan responden terhadap krim ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*)

Responden	Kesukaan
1	3
2	2
3	2
4	3
5	2
6	3
7	2
8	2
9	3
10	2

Keterangan :

3: Sangat Suka

2: Suka

1: Tidak suka

Uji stabilitas sediaan

Cycling test

Uji ini dilakukan di dua suhu yang berbeda dengan masing-masing suhunya selama 24 jam dan dilakukan selama 12 hari (6 siklus). Hasil yang didapat seluruh siklus menunjukkan ketiga formula krim, kontrol positif, dan kontrol negatif tetap stabil, tidak terjadi pemisahan fase.

Uji mekanik

Uji mekanik untuk mengetahui ada atau tidaknya pemisahan yang terjadi pada krim, yang juga berkaitan dengan kestabilan dari krim yang dibuat. Hasil yang diperoleh menunjukkan untuk F1 terjadi pemisahan, F2 dan F3 tidak terjadi pemisahan yang signifikan, serta kontrol positif dan negatif juga tidak ditemukan pemisahan yang terjadi. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang diberikan semakin sedikit kemungkinan pemisahan yang terjadi.

Uji stabilitas penyimpanan suhu rendah dan suhu kamar

Uji ini dilakukan dengan menyimpan krim pada suhu rendah dan suhu kamar selama 4 minggu dengan pengontrolan rutin setiap 1 minggu sekali dengan mengamati adanya perubahan dari krim yang sebelumnya dan membandingkannya mulai dari bentuk organoleptis, homogenitas, daya sebar, tipe krim, pH, dan viskositas krim. Hasil yang diperoleh untuk masing-masing uji tidak menunjukkan perbedaan yang berarti dengan krim awal, krim masih dalam keadaan baik dan memenuhi kriteria persyaratan setiap pengujian hanya saja secara organoleptis krim yang disimpan selama 4 minggu pada suhu kamar, diminggu ke 3 dan 4 menunjukkan perubahan bentuk sedikit lebih lembek dari bentuk awal krim dibuat ataupun dari penyimpanan awal diminggu 1 dan ke 2. Gambar 1 menunjukkan hasil krim ekstrak kulit buah naga merah.

Tabel 7. Hasil uji *cycling test* pada krim ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei* (Hook.) Britton & Rose)

Siklus ke-	Formula				
	F0	F1	F2	F3	F+
1	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil
2	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil
3	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil
4	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil
5	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil
6	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil

Tabel 8. Hasil uji mekanik krim ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei* (Hook.) Britton & Rose)

Formula	Hasil
F0	Stabil (tidak terjadi pemisahan fase)
F1	Tidak Stabil (terjadi pemisahan fase)
F2	Stabil (tidak terjadi pemisahan fase)
F3	Stabil (tidak terjadi pemisahan fase)
F+	Stabil (tidak terjadi pemisahan fase)



Gambar 1. Hasil krim ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus lemairei*) dapat diformulasikan dalam bentuk krim dengan variasi konsentrasi 4%, 6%, dan 8% serta stabilitas krim yang dibuat dipengaruhi oleh banyaknya konsentrasi ekstrak yang ditambahkan. Dari penelitian yang telah dilakukan, hasilnya semua formula dinyatakan baik serta cukup stabil dalam bentuk formulasi krim.

DAFTAR PUSTAKA

Agne, E. B. P. & Hastuti, R. (2010). Ekstraksi dan Uji Kestabilan Zat Warna Betasianin dari Kulit Buah Naga (*Hylocereus lemairei*) serta Aplikasinya sebagai Pewarna Alami Pangan. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*; 13; 51-56.

Anief, M. (1997). Formulasi Obat Topical dengan dasar Penyakit Kulit. Yogyakarta: UGM Press

Aswal, A., Kalra, M. & Rout A. (2013). Preparation and Evaluation of Polyherbal Cosmetic Cream. *Der Pharmacia Lettre*; 5; 83-88

Azkiya, Z., Ariyani, H. & Nugraha, T. S. (2017). Evaluasi Sifat Fisik Krim Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) sebagai Anti Nyeri. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*; 1; 12-18.

Dewi R., Anwar E. & Yunita, S. K. (2014). Uji Stabilitas Fisik Formula Krim yang Mengandung Ekstrak Kacang Kedelai (*Glycine max*). *Pharmaceutical Sciences and Research*; 1; 2407-2354.

Ittiqo, D. H. & Anderiani, M. Y. (2017). Optimasi Formula Sediaan Krim Ekstrak Kulit Buah Naga Daging Merah (*Hylocereus lemairei*). *Cendekia Journal of Pharmacy*; 1; 67-76

Kusumorini, A., Kusmiyati, M. & Khoerunisa, F. (2016). Aktivitas Antioksidan Krim Ekstrak Kulit Buah Naga Super Merah (*Hylocereus costaricensis*) dengan Basis VCO (Virgin Coconut Oil). *Prosiding*; Seminar Nasional Sains dan Entrepreneurship III Semarang.

Mappa, T., Edy, H. J. & Kojong, N. (2013). Formulasi Gel Ekstrak Daun Sasaladahan (*Peperomia pellucida* (L.) HBK) dan Uji Efektivitasnya

- Terhadap Luka Bakar Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Pharmacon*; 2; 49-55.
- Nasional BS. (2006). Standar Nasional Indonesia (SNI 01-2346-2006) Petunjuk Pengujian Organoleptik dan atau Sensori. Jakarta: Dewan Standarisasi Nasional–DSN.
- Nisa, O. N. L., Harmadi, A. V. L., Khoiriyah, H., Purwojati, N. & Ashari, N. (2017). Uji Stabilitas Pada Gel Ekstrak Daun Pisang (Gelek Usang). *Prosiding; The 6th University Research Colloquium 2017*, Universitas Muhammadiyah Magelang.
- Nurliyana, R. D., Syed, Z. I., Mustapha, S. K., Aisyah, M. R. & Kamarul, R. K. (2010). Antioxidant Study of Pulps and Peels of Dragon Fruits: A Comparative Study. *International Food Research Journal*; 17; 367-375.
- Nurmahani, M. M., Ospan, A., Abdul, H. A., Mohamad, G. F. & Pak, D. M. S. (2012). Short Communication Antibacterial property of *Hylocereus polyrhizus* and *Hylocereus undatus* Peel Extracts. *International Food Research Journal*; 19; 77-84
- Pakki, E., Sartini., Tayeb, R. & Maisarah, N. L. (2009). Formulasi dan Evaluasi Kestabilan Fisik Krim Antioksidan Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma cacao* L.). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*; 13; 1-6.
- Rizal, R., Jubahar, J. & Rahim, F. (2017). Isolasi Flavonoid Total Kulit Buah Naga (*Hylocereus undatus* (Haw.) Britt.) dan Uji Daya Tabir Surya Dalam Krim. *Scientia Jurnal Farmasi dan Kesehatan*; 7; 120
- Saati, E. A. (2010). Identifikasi dan Uji Kualitas Pigmen Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus costaricensis*) Pada Beberapa Umur Simpan Dengan Perbedaan Jenis Pelarut. *Skripsi: Jurusan Ilmu dan Teknologi Pangan Universitas Muhammadiyah Malang*.
- Shinta, D. Y., & Hartono, A. (2018). Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Kulit Buah Naga (*Hylocereus costaricensis*) Terhadap *E. Coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Candida albicans*. *Sainstek: Jurnal Sains dan Teknologi*; 9; 26-39.
- Suhartati, R. & Roziqin, D. A. (2017). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus lemairei* (Hook.) Britton & Rose) terhadap Bakteri *Streptococcus pyogenes*. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*; 17; 513-518.
- Tranggono, R. I. & Latifah, F. (2007). Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik. Jakarta: PT. Gramedia.
- Voight, R. (1995). Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Yogyakarta: UGM-press.

Analisis Kolaborasi Apoteker dan Dokter di Puskesmas Surabaya dari Pespektif Dokter

A Collaborative Analysis of Pharmacists and Doctors at the Surabaya Health Centers: Doctor's Perspective

Fransisca Gloria^{1*}, Liza Pristianty², Abdul Rahem²

¹Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*Corresponding author: fransiscagloria2@gmail.com

Submitted: 3 September 2020

Accepted: 13 November 2020

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Background: Diabetes mellitus is a complex disease, a chronic disease that requires continuous medical care. Improving patient clinical outcomes and success in therapy requires interprofessional collaboration. **Objective:** This study aimed to analyse physicians and pharmacists' collaboration in community healthcare centers in Surabaya, especially in dealing with diabetes mellitus patients from physician's perspective. **Methods:** This was a cross sectional study conducted within 3 months in 63 community healthcare centers in Surabaya with 63 physicians as respondents. The "Doctor Collaboration Questionnaire" instrument used, which contained independent variables from Collaborative Working Relationship (CWR) models including exchange characteristics with trust domain, initiation relationship and role specifications. The Dependent variable was collaborative practice. Data analysis used was non-parametric analysis with Rank Spearman Test correlation to determine the relationship between the exchange characteristics variable. **Results:** The data analysis showed that there was a significant relationship ($p = 0.000$) between each of the three domains and collaborative practice of physician and pharmacist. The initiation relationship with doctors was a domain that had the strongest influence on collaboration practice, followed by the specification role and trust of doctors. **Conclusion:** Despite the result that all three domains in CWR correlated with collaborative practice, further information about the real implementation of collaborative practice and CWR from the pharmacist's perspective should be examined.

Keywords: collaboration, doctor, diabetes mellitus, intervention, mellitus, pharmacist

Abstrak

Pendahuluan: Diabetes melitus adalah penyakit yang kompleks, suatu penyakit kronis yang membutuhkan perawatan medis terus menerus (kontinyu). Untuk meningkatkan hasil klinis pasien dan keberhasilan dalam terapi diperlukan suatu kolaborasi interprofesi. **Tujuan:** Penelitian ini menganalisis kolaborasi dokter dan apoteker di Puskesmas se-kota Surabaya khususnya dalam menangani terapi pasien diabetes melitus dari perspektif dokter. **Metode:** Desain penelitian *cross sectional*. Penelitian dilakukan dalam waktu 3 bulan di 63 Puskesmas kota Surabaya dengan responden 63 dokter. Instrumen yang digunakan "Kuesioner Kolaborasi Dokter" yang meliputi variabel bebas (karakteristik pertukaran dengan domain kepercayaan, hubungan inisiasi dan peran spesifikasi) dan variabel terikat (*praktik kolaborasi*). Analisis data menggunakan analisis *nonparametric* dengan korelasi Rank Spearman Test untuk mengetahui hubungan antara variabel karakteristik pertukaran. **Hasil:** Hasil analisis data menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan ($p = 0,000$) antara masing-masing dari ketiga domain dengan *praktik kolaborasi (collaborative practice)* dokter dan apoteker. Hubungan inisiasi dokter merupakan domain yang memiliki pengaruh yang paling kuat terhadap praktik kolaborasi, diikuti domain peran spesifikasi dan kepercayaan. **Kesimpulan:** Ketiga domain dalam CWR memengaruhi praktik kolaborasi, namun dibutuhkan

informasi lebih lanjut mengenai implementasi kolaborasi antara dokter dan apoteker di Puskesmas dalam penanganan pasien diabetes melitus serta perspektif apoteker mengenai praktik kolaborasi dengan dokter.

Kata kunci: apoteker dan dokter, diabetes melitus, kolaborasi, interprofesi

PENDAHULUAN

Kolaborasi antara *health care* professional didefinisikan sebagai proses komunikasi dan proses pengambilan keputusan bersama dengan tujuan untuk mencapai keberhasilan terapi pasien dengan saling menghormati kualitas dan kemampuan dari setiap tenaga kesehatan (Zillich dkk., 2005). Kolaborasi interprofesi antara apoteker dan dokter umumnya melibatkan komunikasi terbuka, berbagi informasi dan pengambilan keputusan bersama. Manfaat kolaborasi interprofesi untuk pasien adalah keberhasilan terapi yang lebih baik. Hubungan kolaborasi antara apoteker dan dokter yang semakin besar juga membawa manfaat bagi para praktisi, seperti pertukaran informasi pasien yang terfasilitasi, penyelesaian masalah terapi obat yang lebih cepat dan lingkungan kerja yang lebih positif (Van dkk., 2012).

Collaborative Working Relationship (CWR) adalah sebuah model hubungan kerja kolaboratif sebagai kerangka teori untuk menganalisa faktor-faktor yang memengaruhi kolaborasi apoteker dan dokter. Model CWR mengemukakan bahwa hubungan profesional antara apoteker dan dokter melewati proses pengembangan kolaborasi. Ada tiga jenis variabel yang mendorong pengembangan hubungan kolaborasi CWR yaitu karakteristik individu, karakteristik konteks, dan karakteristik pertukaran. Masing-masing karakteristik dapat memainkan peran dalam pengembangan hubungan kolaboratif dengan secara positif atau negatif dimana mempengaruhi tahap pengembangan (Zillich dkk., 2004). Penelitian yang dilakukan di Universitas Iowa menggunakan model CWR menunjukkan hasil bahwa kepercayaan dan spesifikasi peran merupakan faktor kunci yang memengaruhi kolaboratif. Penelitian di *primary care* Iowa tentang CWR juga menunjukkan bahwa kepercayaan, peran spesifikasi dan hubungan inisiasi sangat memengaruhi hubungan kolaborasi (Zillich dkk., 2004). Penelitian lain tentang CWR di pelayanan kesehatan Irak menunjukkan hasil bahwa hubungan inisiasi, kepercayaan dan peran spesifik apoteker dan dokter merupakan faktor utama dalam memberikan efek atau pengaruh kolaborasi (Aljumaili dkk., 2017).

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat sel-sel beta Langerhans

pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan baik. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah, akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Penelitian di *primary care* Tennessee menunjukkan bahwa terjadi penurunan HbA1C sebesar 1,16% ketika dilakukan kolaborasi apoteker dan dokter dalam manajemen terapi diabetes melitus (Farland dkk., 2013). Penelitian tentang dampak apoteker pada hasil klinis pasien dengan penyakit diabetes melitus melalui praktek kolaborasi yang dilakukan di Amerika menunjukkan hasil bahwa kadar A1C $\leq 7\%$ pasien meningkat dari 19% menjadi 50% setelah apoteker memberikan intervensi (Kiel & Mccord, 2005). Penelitian lain yang dilakukan di dua klinik Pittsburgh, menunjukkan hasil bahwa terjadi penurunan kadar HbA1C dari 11,1% menjadi 8,9% setelah apoteker melakukan pemantauan terapi selama 10 minggu (Coast senior dkk., 1998). Proses kolaborasi ini dapat dimulai dari fasilitas kesehatan pertama yaitu Puskesmas.

Puskesmas merupakan fasilitas kesehatan tingkat pertama dimana berperan sebagai *gate keeper* dalam melakukan promotif, preventif, kuratif dan rehabilitatif kesehatan sehingga perlu dilakukan untuk mengetahui gambaran tentang kolaborasi apoteker dan dokter di Puskesmas se-kota Surabaya khususnya pada penyakit diabetes melitus yang hingga saat ini belum pernah dilakukan. Tujuan penelitian ini yaitu untuk menganalisis faktor-faktor yang memengaruhi praktik kolaborasi apoteker dan dokter dari perspektif dokter berdasarkan teori CWR terkait pelayanan kefarmasian yang berfokus dalam pengoptimalan penggunaan obat.

METODE

Rancangan penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui pendekatan observasional dengan desain penelitian *cross sectional* yang bertujuan untuk menganalisis kolaborasi dokter dan apoteker dalam menangani pasien diabetes melitus di Puskesmas sekota Surabaya dari perspektif dokter.

Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh dokter di Puskesmas kota Surabaya berjumlah 63 Puskesmas.

Terdapat satu dokter umum penanggung jawab pelayanan Kesehatan pada setiap puskesmas sehingga populasi berjumlah 63 orang.

Sampel

Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu dokter umum penanggung jawab pelayanan kesehatan. Dalam penelitian ini, total sampling digunakan sehingga seluruh populasi menjadi sampel penelitian, yaitu seluruh dokter penanggung jawab pelayanan Kesehatan di Puskesmas se-kota Surabaya yang berjumlah 63 Puskesmas.

Teknik pengambilan sampel

Dalam penelitian ini menggunakan teknik total sampling dimana jumlah sampel sama dengan populasi.

Variabel penelitian

Dalam penelitian ini, terdapat dua variabel, yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah karakteristik individu yang mencerminkan variabel pribadi seperti demografi (jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, dan pengalaman bekerja, dan waktu bekerja), karakteristik konteks adalah terkait dengan lingkungan praktik peserta untuk kegiatan perawatan pasien seperti fasilitas kerja dan struktur organisasi, karakteristik pertukaran dimana terdapat tiga domain yang yaitu kepercayaan (*trustworthiness*), peran spesifik (*role specification*), dan hubungan inisiasi (*relationship initiation*). Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu *collaborative practice* dokter terhadap apoteker.

Instrumen penelitian

Kuesioner kolaborasi dokter digunakan untuk pengumpulan data yang berkaitan dengan variabel karakteristik pertukaran meliputi hubungan inisiasi, kepercayaan, dan spesifikasi peran dari kedua profesi. Dalam mengukur tingkat kolaborasi menggunakan kuesioner kolaborasi dokter, terdiri dari 19-item pertanyaan dengan 4 skala Likert yang terdiri dari sangat tidak setuju (1); tidak setuju (2); setuju (3); sangat setuju (4) dan tidak pernah (1); jarang (2); pernah (3); sering (4). Kuesioner *Collaborative Practice* yang terdiri dari 4-item pertanyaan dengan 4 skala Likert terdiri dari terdiri dari sangat tidak setuju (1); tidak setuju (2); setuju (3); sangat setuju (4).

Lokasi dan waktu penelitian

Lokasi yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah Puskesmas di kota Surabaya. Total waktu yang diperlukan dalam penelitian ini selama 16 bulan mulai dari (Maret 2019 sampai Juli 2020).

Analisis data

Kuesioner kolaborasi antara apoteker dan dokter telah divalidasi dan diuji reliabilitas pada masing-

masing domain yaitu kepercayaan, hubungan inisiasi, peran spesifikasi dan *collaborative practice*. Hasil uji validitas memenuhi syarat nilai koefisien korelasi *product moment* $\geq 0,3$. Untuk hasil uji reliabilitas juga memenuhi syarat reliabilitas yaitu nilai alpha Cronbach $\geq 0,6$. Pada domain kepercayaan menunjukkan nilai alpha Cronbach 0,823. Domain hubungan inisiasi menunjukkan nilai alpha Cronbach 0,903, domain peran spesifikasi menunjukkan nilai alpha Cronbach 0,847 dan *collaborative practice* menunjukkan nilai alpha Cronbach 0,865.

Pada variabel terikat dilakukan uji normalitas. Hasil analisis data pada uji normalitas menunjukkan bahwa ketiga domain dan *collaborative practice* baik untuk kuesioner apoteker dan dokter memiliki data yang tidak berdistribusi normal yaitu $\alpha < 0,05$.

Analisis kolaborasi digunakan uji non parametrik yaitu uji korelasi Ranks Spearman *Test* disebabkan dalam uji normalitas, data menunjukkan tidak berdistribusi normal. Dari hasil analisis data menggunakan Rank Spearman test, ketiga domain yaitu kepercayaan, hubungan inisiasi dan peran spesifikasi dokter menunjukkan hasil yang signifikan terhadap *collaborative practice* yaitu nilai $\alpha < 0,05$ sehingga dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan antara ketiga domain dengan *collaborative practice*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik individu terdiri dari jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, lama pengalaman bekerja dan durasi bekerja dokter di puskesmas (Tabel 1). Responden dalam penelitian ini terdiri dari 63 dokter yang berpraktek di 63 puskesmas di kota Surabaya. Sebagian besar dokter yang berpraktek di puskesmas adalah wanita dengan tingkat pendidikan profesi. Dokter yang bekerja di puskesmas rata-rata berusia antara 40-44 tahun. Lama pengalaman bekerja dokter di puskesmas selama 10 tahun dengan durasi bekerja 8 jam dalam sehari. Berdasarkan data responden, tenaga kesehatan dokter didominasi oleh wanita. Bidang kesehatan terutama yang berhubungan dengan pelayanan pasien lebih banyak disukai wanita. Gaya berkomunikasi dan bersikap antara wanita dan pria sangatlah berbeda. Umumnya, wanita memiliki sikap yang lebih menarik dan lebih atraktif dalam hubungannya saat melayani pasien, selain itu wanita cenderung bersikap lembut, sabar, berempati serta memiliki komunikasi yang baik kepada orang lain dalam hal ini terhadap pasien. Faktor lain adalah tingkat kesadaran wanita akan pentingnya kesehatan lebih tinggi dibandingkan dengan pria (Amran, 2017).

Selanjutnya untuk usia responden, masuk ke dalam rentang usia 31 - 50 tahun yang merupakan usia produktif.

Tabel 1. Data karakteristik individu dokter

Karakteristik	Dokter (n (%))	
Jenis Kelamin	Pria	11 (17,5)
	Wanita	52 (82,5)
Usia	20-30 Tahun	14 (22,2)
	31-50 Tahun	49 (77,8)
Tingkat Pendidikan	S1+Profesi	60 (95,2)
	S2	3 (4,8)
Lama Pengalaman Bekerja	1-5 Tahun	18 (28,6)
	6-10 Tahun	26 (41,3)
Durasi Bekerja	> 10 Tahun	19 (30,2)
	1-5 Jam	1 (1,6)
Durasi Bekerja	6-10 Jam	58 (92,1)
	> 10 Jam	4 (6,3)

Usia merupakan faktor yang memengaruhi produktivitas kerja seseorang untuk menghasilkan jasa bila seseorang tersebut bekerja di bidang jasa atau menghasilkan suatu produk bila seseorang tersebut bekerja di bidang non jasa. Menurut Simanjuntak (1985) menyatakan bahwa dengan meningkatnya usia maka tingkat produktivitas seseorang tersebut akan meningkat pula, alasannya yaitu seseorang tersebut berada pada usia produktif dan apabila usia seseorang menjelang tua maka tingkat produktivitas seseorang tersebut akan turun karena dapat dipengaruhi oleh keterbatasan faktor fisik dan kesehatan.

Tingkat pendidikan berhubungan dengan peningkatan pengetahuan umum dan pemahaman seseorang terhadap lingkungan. Tingkat pendidikan ini merupakan faktor yang memengaruhi terjadinya suatu proses pengembangan pengetahuan, ketrampilan, dan karakter serta merupakan bentuk investasi sumber daya manusia. Menurut Yanthi (2015), semakin tinggi pendidikan seseorang maka akan meningkatkan produktivitas orang tersebut karena ilmu dan pengetahuan yang diperoleh lebih banyak. Tingkat pendidikan dapat berperan penting dalam menentukan pekerjaan, semakin tingginya pendidikan maka akan semakin layak seseorang mendapatkan pekerjaan dan pendapatan (Rahayu & Trisnawati, 2014). Responden dalam penelitian ini mayoritas menempuh pendidikan sarjana dan menyelesaikan pendidikan profesi.

Lama pengalaman bekerja dapat diartikan dengan masa kerja seseorang. Masa kerja dan produktivitas kerja memiliki hubungan yang positif, artinya saling memengaruhi. Semakin banyak masa kerja, semakin tinggi pengalaman dan keterampilan yang akan mendukung pekerjaan seseorang sehingga dapat meningkatkan produktivitas kerja. Seluruh responden

memiliki lama pengalaman bekerja antara 6-10 tahun. Durasi bekerja menyatakan waktu yang dibutuhkan seseorang untuk bekerja. Durasi bekerja seluruh responden adalah 6 - 10 jam. Waktu bekerja tersebut mengikuti jam buka puskesmas yaitu di pagi dan sore hari. Jam buka puskesmas di pagi hari yaitu jam 07.30 hingga 14.30 dilanjutkan sore hari jam 15.00 hingga 17.00.

Karakteristik konteks menggambarkan interaksi yang terjadi antara dua profesi kesehatan di tempat praktek yang sama. Struktur organisasi, fasilitas yang tersedia dan lingkungan kerja yang baik dapat memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan hubungan kolaborasi. Karakteristik konteks dokter dapat dilihat pada Tabel 2. Lingkungan kerja adalah tempat seseorang melakukan aktivitas setiap harinya. Lingkungan kerja yang nyaman dapat mempengaruhi peningkatan produktivitas kerja. Pada lingkungan kerja, dokter dalam sehari jarang melakukan diskusi terkait pengobatan diabetes melitus kepada apoteker. Sebanyak 38 dokter jarang melakukan diskusi terkait pengobatan diabetes melitus dengan apoteker. Menurut Ishak dan Tanjung (2003), manfaat lingkungan kerja yang baik adalah menciptakan gairah kerja sehingga produktivitas meningkat. Dokter bertugas sebagai penanggung jawab Unit Kesehatan Perorangan (UKP).

Tabel 2. Data karakteristik konteks dokter

Karakteristik	n (%)	
Lingkungan Kerja	Jarang	38 (60,3)
	Sering	15 (23,8)
	Intens	10 (15,9)
Fasilitas Kerja	Tersedia	58 (92,1)
	Tidak Tersedia	-
	Fasilitas Lain	5 (7,9)
Struktur Organisasi	PJ Jaringan	
	Pelayanan	17 (27)
	PJ Esensial	6 (9,5)
	PJ Pengembangan	5 (7,9)
	PJ UKP	32 (50,8)
Lainnya	3 (4,8)	

Menurut Heijerachman (2009), fasilitas kerja merupakan suatu bentuk pelayanan perusahaan terhadap karyawan agar menunjang kinerja dalam memenuhi kebutuhan karyawan, sehingga dapat meningkatkan produktivitas kerja karyawan. Adanya fasilitas kerja yang disediakan oleh perusahaan sangat mendukung seseorang dalam bekerja. Dari hasil data penelitian, responden menyebutkan bahwa fasilitas kerja di puskesmas tersedia dengan baik. Sebanyak 58 dokter menyebutkan bahwa di puskesmas tersedia fasilitas kerja yang memadai sedangkan untuk fasilitas lain, dokter menyebutkan adanya fasilitas grup di media

sosial seperti *whatsapp* sehingga memudahkan kedua profesi tersebut berdiskusi terkait pengobatan diabetes melitus.

Struktur organisasi merupakan susunan sistem hubungan antar posisi kepemimpinan yang ada dalam organisasi. Stoner (1992) mengatakan bahwa struktur organisasi adalah suatu susunan dan hubungan antar bagian-bagian, komponen dan posisi dalam suatu perusahaan. Dari hasil data penelitian, responden dokter sebagian besar menjabat sebagai penanggung jawab UKP (Upaya Kesehatan Perorangan) sehingga secara kedudukan, apoteker berada di bawah dokter.

Pada variabel terikat dilakukan uji normalitas. Hasil uji validitas kuesioner memenuhi syarat nilai koefisien korelasi *product moment* $\geq 0,3$ dan hasil uji reliabilitas kuesioner juga memenuhi syarat reliabilitas yaitu $\geq 0,6$. Hasil analisis data pada uji normalitas menunjukkan bahwa ketiga domain dan *collaborative practice* untuk kuesioner dokter memiliki data yang tidak berdistribusi

normal yaitu $\alpha < 0,05$. Untuk hasil uji normalitas pada dokter dapat dilihat pada Tabel 3. Dari hasil analisis data menggunakan Rank Spearman *test*, ketiga domain yaitu kepercayaan, hubungan inisiasi dan peran spesifikasi dokter terhadap apoteker menunjukkan hasil yang signifikan terhadap *collaborative practice* yaitu nilai $\alpha < 0,05$ sehingga terdapat hubungan antara ketiga domain dengan *collaborative practice*. Untuk hasil uji korelasi kepercayaan, hubungan inisiasi, peran spesifikasi dan *collaborative practice* dokter dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 3. Uji normalitas kuesioner dokter

Variabel	Kolmogorov-Smirnov Sig.
Kepercayaan	.000
Hubungan Inisiasi	.000
Peran Spesifikasi	.000
<i>Collaborative Practice</i>	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Tabel 4. Hasil Uji Korelasi Kepercayaan, Hubungan Inisiasi, Peran Spesifikasi dan *Collaborative Practice* Dokter Terhadap Apoteker

		Kepercayaan	Hubungan Inisiasi	Peran Spesifikasi	<i>Collaborative Practice</i>	
Spearman's rho	Kepercayaan	Correlation Coefficient	1.000	.383**	.351**	.358**
		Sig. (2-tailed)	.	.002	.005	.004
		N	63	63	63	63
	Hubungan Inisiasi	Correlation Coefficient	.383**	1.000	.487**	.572**
		Sig. (2-tailed)	.002	.	.000	.000
		N	63	63	63	63
	Peran Spesifikasi	Correlation Coefficient	.351**	.487**	1.000	.378**
		Sig. (2-tailed)	.005	.000	.	.002
		N	63	63	63	63
	<i>Collaborative Practice</i>	Correlation Coefficient	.358**	.572**	.378**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.004	.000	.002	.
		N	63	63	63	63

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Penelitian ini menunjukkan hasil bahwa hubungan inisiasi dokter merupakan domain yang memiliki pengaruh yang kuat terhadap kolaborasi. Kepercayaan dokter juga merupakan faktor yang memengaruhi kolaborasi. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di rumah sakit Kanada bahwa hubungan inisiasi dan kepercayaan merupakan dua domain yang memengaruhi (Makowsky dkk., 2013). Penelitian lain di rumah sakit Swedia juga menunjukkan hasil bahwa hubungan inisiasi dan kepercayaan merupakan faktor yang memengaruhi kolaborasi diikuti dengan peran spesifikasi (Håkansson Lindqvist et al., 2019). Dalam model CWR, apoteker seringkali sebagai inisiator memulainya komunikasi dengan dokter. Apoteker yang menunjukkan minat dalam praktik dokter dan

mengembangkan layanan yang meningkatkan perawatan dokter pasien cenderung memiliki keberhasilan yang lebih baik dalam pengembangan dan memelihara CWR (Zillich dkk., 2004).

Dalam memulai suatu hubungan profesional, dokter mungkin dalam posisi yang lebih baik dari pada apoteker karena dokter memiliki kekuasaan yang lebih tinggi dibandingkan apoteker. Kepala puskesmas dijabat oleh seorang dokter umum maupun dokter gigi sehingga profesi dokter merupakan puncak hirarki penyedia layanan kesehatan. Penelitian yang dilakukan di rumah sakit dan klinik kesehatan di Irak menyebutkan bahwa dokter adalah puncak hierarki penyedia layanan kesehatan dan memiliki kekuatan otoritas yang lebih tinggi daripada apoteker untuk meresepkan dan

mengubah rejimen pengobatan, sebagai contoh menteri kesehatan di Irak adalah seorang dokter dan sebagian besar manajer pelayanan kesehatan di Irak juga dipegang oleh seorang dokter (Al-Jumaili dkk., 2017). Dengan demikian, ketika dokter berusaha untuk membangun hubungan profesional dengan apoteker, hal ini akan menjadi kemungkinan menghasilkan kolaborasi, mengingat profesi dokter memiliki pengaruh dan kekuatan yang lebih besar daripada profesi apoteker.

Kepercayaan menggambarkan keyakinan seseorang dengan yang lain, dalam hal ini adalah keyakinan akan kemampuan yang dimiliki oleh masing-masing profesi tenaga kesehatan (McDonough & Doucette, 2001). Dokter yang bekerja di tempat yang sama dengan apoteker bekerja, akan semakin mengetahui pentingnya peran apoteker dalam *patient care* sehingga dokter pun akan yakin dan percaya dengan kemampuan dan keahlian yang dimiliki apoteker kemudian akan berkomitmen untuk melakukan kolaborasi. Kepercayaan terbentuk seiring berjalannya waktu dan suatu hubungan dapat terjalin erat berkaitan dengan terjalinnya komunikasi profesional dan kepribadian masing-masing individu. Penelitian di Inggris menyebutkan bahwa kepercayaan merupakan faktor penting untuk membangun suatu hubungan dan mendorong pertukaran antara apoteker dan dokter (Bradley dkk., 2008). Kedua profesi ini harus bekerja untuk memperoleh rasa saling percaya satu dengan lainnya. Cara terbaik untuk memaksimalkan kepercayaan dokter adalah menunjukkan kompetensi apoteker. Apoteker harus mampu memberikan rekomendasi klinis yang dapat meningkatkan kesehatan pasien. Apoteker harus membuktikan keahlian dan kompetensinya untuk membangun kepercayaan kepada dokter guna mendukung terjadinya kolaborasi (Cromer dkk., 2009). Ketika rasa saling percaya dibangun, tingkat kolaborasi biasanya akan berkembang dan meningkat. Akan tetapi, beberapa dokter kemungkinan tidak menerima rekomendasi terapi oleh apoteker (Snyder dkk., 2010).

Faktor lain dalam teori CWR adalah peran spesifikasi. Peran spesifikasi mengukur tingkat kecocokan dan saling ketergantungan antara apoteker dan dokter. Begitu hubungan terjalin, peran masing-masing tenaga kesehatan terlihat dengan jelas dan spesifik sesuai kompetensi masing-masing. Seiring berjalannya waktu maka terjalin komunikasi profesional yang baik dan cenderung dilakukan terus menerus sehingga hubungan kolaborasi pun semakin besar (Liu dkk., 2010). Peran dokter dan apoteker dalam

manajemen terapi pengobatan berkembang melalui serangkaian proses untuk menyatukan dan memperkuat harapan bersama yaitu meningkatkan kualitas hidup pasien (Doucette dkk., 2005). Ketika tenaga kesehatan mengandalkan perannya masing-masing, mereka pun akan melakukan tugasnya dengan penuh tanggung jawab dan berkomitmen untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Hal inilah yang dapat membangun CWR (Zillich dkk., 2004). Pada domain ini membutuhkan tanggung jawab yang besar dan melibatkan peranan yang penting pada masing-masing profesi kesehatan, sebagai contoh, dokter melibatkan apoteker untuk memberikan pengobatan yang sesuai dengan riwayat pengobatan pasien juga melibatkan apoteker dalam menangani pasien pada penyakit-penyakit kronis. Dengan adanya tanggung jawab dan peranan pada masing-masing profesi maka kolaborasi antara apoteker dan dokter dapat dilakukan.

Kelebihan penelitian ini adalah dapat mengungkap fenomena baru yang ada di puskesmas tentang kolaborasi yang terjadi diantara dokter dan apoteker dalam menangani pasien diabetes melitus. Kekurangan penelitian ini adalah belum ada (dalam pengetahuan peneliti) suatu model untuk mengimplementasikan dan mengembangkan kolaborasi yang terjadi diantara dokter dan apoteker khususnya dalam menangani pasien diabetes melitus.

KESIMPULAN

Hubungan inisiasi merupakan faktor yang memengaruhi kolaborasi antara dokter dan apoteker dalam menangani pasien diabetes melitus di puskesmas kota Surabaya. Kepercayaan dan peran juga merupakan faktor yang memengaruhi kolaborasi antara apoteker dan dokter dalam menangani pasien diabetes melitus di puskesmas kota Surabaya. Dalam penelitian selanjutnya, perlu dilakukan pengembangan kolaborasi antar profesi tenaga kesehatan yaitu mengimplementasikan bentuk suatu model kolaborasi antara apoteker dan dokter dalam menangani pasien diabetes melitus. Penelitian selanjutnya bisa diperluas dan diperdalam dengan menggunakan metode kualitatif (wawancara) serta melakukan *focus group discussion* melibatkan apoteker dan dokter.

UCAPAN TERIMA KASIH

Artikel ini telah dipaparkan pada kegiatan seminar nasional dan temu ilmiah di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga tanggal 26 September 2020. Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Prof. apt.

Umi Athiyah, Prof. apt. Suharjono dan Dr. apt. Andi Hermansyah yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Jumaili, A. A., Al-Rekabi, M. D., Doucette, W., Hussein, A. H., Abbas, H. K. & Hussein, F. H. (2017). Factors Influencing the Degree of Physician-Pharmacist Collaboration within Iraqi Public Healthcare Settings. *International Journal of Pharmacy Practice*; 25; 411-417.
- Amran, Y. (2017). Peningkatan Peran Wanita Dalam Pengembangan Ilmu Kesehatan Masyarakat. *Harkat: Media Komunikasi Islam Tentang Gebder Dan Anak*; 12; 61-69.
- Bradley, F., Elvey, R., Ashcroft, D. M., Hassell, K., Kendall, J., Sibbald, B. & Noyce, P. (2008). The Challenge of Integrating Community Pharmacists Into the Primary Health Care Team: A Case Study of Local Pharmaceutical Services (LPS) Pilots and Interprofessional Collaboration. *Journal of Interprofessional Care*; 22; 387-398.
- Coast-senior, E. A., Kroner, B. A., Kelley, C. L. & Trilli, L. E. (1998). Management of Patients with Type 2 Diabetes by Pharmacists in Primary Care Clinics. *The Annals of Pharmacotherapy*; 32; 636-641.
- Cromer, J., Hojjat, R., Peker, S. & Aprile, J. (2009). Fostering the Pharmacist-Physician Relationship. *American Journal of Health-System Pharmacy*; 66; 118-119.
- Doucette, W. R., Nevins, J. & McDonough, R. P. (2005). Factors Affecting Collaborative Care Between Pharmacists and Physicians. *Research in Social and Administrative Pharmacy*; 1; 565-578.
- Farland, M. Z., Byrd, C. D., McFarland, M. S., Thomas, J., Franks, A. S., George, C. M., Gross, B. N., Guirguis, A. B. & Suda, K. J. (2013). Pharmacist-Physician Collaboration for Diabetes Care: The Diabetes Initiative Program. *The Annals of Pharmacotherapy*; 47; 781-789.
- Heijerachman, S. H. (2009). Manajemen Personalia. Yogyakarta : BPF.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2014) Pusat Data dan Informasi. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kiel, P. J. & Mccord, A. D. (2005). Pharmacist Impact on Clinical Outcomes in a Diabetes Disease Management Program via Collaborative Practice. *The Annals of Pharmacotherapy*; 39; 1-5.
- Liu, Y., Doucette, W. R. & Farris, K. B. (2010). Examining the Development of Pharmacist-Physician Collaboration Over 3 Months. *Research in Social and Administrative Pharmacy*; 6; 324-333.
- Makowsky, M. J., Madill, H. M., Schindel, T. J. & Tsuyuki, R. T. (2013). Physician Perspectives on Collaborative Working Relationships with Team-Based Hospital Pharmacists in the Inpatient Medicine Setting. *International Journal of Pharmacy Practice*; 21; 123-127.
- Mcdonough, R. P. & Doucette, W. R. (2001) Developing Collaborative Working Relationships Between Pharmacists and Physicians. *Journal of the American Pharmacists Association*; 41; 682-692.
- Rahayu, S. U. & Trisnawati, N. M. (2014). Analisis Pendapatan Keluarga Wanita *Single Parent* (Studi Kasus Kelurahan Sesetan, Kecamatan Denpasar Selatan, Kota Denpasar). *Jurnal Ekonomi Kuantitatif Terapan*; 7; 83-89.
- Simanjuntak, P. J. (1985). Pengantar Ekonomi Sumber Daya Manusia. Jakarta: LP-FE Universitas Indonesia.
- Snyder, M. E., Zillich, A. J., Brian, A. P., Kristen, R. R., Melissa, A. S. M. & Janice, L. P. R. B. S. (2010). Exploring Successful Community Pharmacist-Physician Collaborative Working Relationships Using Mixed Methods. *Research in Social and Administrative Pharmacy*; 6; 1-21.
- Stoner. (1992). Manajemen. Jilid 2 (Edisi Bahasa Indonesia). Jakarta: PT. Prenhallindo.
- Van, C., Costa, D., Mitchell, B., Abbott, P. & Krass, I. (2012). Development and Validation of the GP Frequency of Interprofessional Collaboration Instrument (FICI-GP) in Primary Care. *Journal of Interprofessional Care*; 6; 297-304.
- Zillich, A. J., McDonough, R. P., Carter, L. B. & Doucette, W. R. (2004). Influential Characteristics of Physician/Pharmacist Collaborative Relationships. *Annals of Pharmacotherapy*; 38; 764-770.

The Potential of Acetylfuran and Furfural from *Tamarindus indica* as Lipoxygenase Inhibitor: In Silico Study

Apriani Herni Rophi^{1*}, Yohanes Bare², Dewi Ratih Tirto Sari³

¹Biology Education Study Program, Faculty of Teaching and Training Education, Cendrawasih University, Jayapura, Indonesia

²Biology Education Study Program, Faculty of Teaching and Training Education, Nusa Nipa University, Sikka, East Nusa Tenggara, Indonesia

³Department of Biology, Faculty of Mathematics and Natural Science, Brawijaya University, Malang, Indonesia

*Corresponding author: aprianihernirophi@gmail.com

Submitted: 6 September 2020

Accepted: 15 November 2020

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Background: *Tamarindus indica* is a type of plant sub-family *Caesalpinioideae*, which is predicted to have anti-inflammatory properties. When inflammation occurs, arachidonic acid will undergo metabolism, the LOX pathway will release 5-lipoxygenase (5-LOX). **Objective:** This study aimed to analyze the potential of acetylfuran and furfural compounds on LOX action. **Methods:** The compound Acetylfuran (CID 14505), Furfural (CID 7362) were downloaded from the PubChem database. The 5-LOX protein was obtained from PDB (6N2W), preparation by removing ligands and molecules that bind to Discovery Studio V19.1.0.18287. Compound and protein interactions have interacted with the Vina autodock software integrated into the PyRX software and analyzed by Discovery Studio V19.1.0.18287. **Results:** The results showed that the content of Acetylfuran and Furfural compounds in *Tamarindus indica* is predicted to have the potential as an inhibitor of the LOX gene on different amino acid residues, namely 3 amino acid residues and 4 amino acid residues, respectively and produce binding energy. In addition, van der Waals forces, hydrogen and hydrophobic bonds were found, giving the strength of the bonds formed. **Conclusion:** Bioactive acetylfuran and furfural have the potential as a drug to curve inflammation in the human body.

Keywords: amino acid, anti-inflammatory, inflammation, lox, *Tamarindus indica*

Abstrak

Pendahuluan: *Tamarindus indica* merupakan jenis tumbuhan sub-famili *Caesalpinioideae* diprediksi memiliki sifat anti inflamasi. Saat terjadi inflamasi, asam arakidonat akan mengalami metabolisme, jalur LOX akan melepaskan 5-lipoxygenase (5-LOX). **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa asetilfuran dan furfural terhadap LOX. **Metode:** Senyawa Acetylfuran (CID 14505), Furfural (CID 7362) diunduh dari database PubChem. Protein 5-LOX diperoleh dari PDB (6N2W), preparasi dengan menghilangkan ligan dan molekul yang mengikat Discovery Studio V19.1.0.18287. Interaksi senyawa dan protein berinteraksi dengan perangkat lunak autodock Vina yang terintegrasi dalam perangkat lunak PyRX dan dianalisis oleh Discovery Studio V19.1.0.18287. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa kandungan senyawa Acetylfuran dan Furfural yang terkandung dalam *Tamarindus indica* diperkirakan berpotensi sebagai penghambat gen LOX dengan melakukan pengahambatan pada residu asam amino yang berbeda, yaitu masing-masing 3 residu asam amino dan 4 residu asam amino dan menghasilkan ikatan energi. Selain itu, gaya van der Waals, ikatan hidrogen dan hidropobik ditemukan yang memberi kekuatan ikatan yang terbentuk. **Kesimpulan:** Bioaktif asetilfuran dan furfural berpotensi sebagai obat untuk mengatasi peradangan pada tubuh manusia.

Kata kunci: antiinflamasi, asam amino, inflamasi, lox, *Tamarindus indica*

INTRODUCTION

Tamarindus indica is a type of sub-family Caesalpinioideae plant belonging to the Fabaceae family (Adeola *et al.*, 2010; Bhadoriya *et al.*, 2011). The essential component obtained from *Tamarindus indica* L is part of the plant used in the pharmaceutical, food, chemical, and textile industries (Borquaye *et al.*, 2020). The people used tamarin as a pharmaceutical therapy because of the polyphenol content. The bioactive compounds are proanthocyanidin (apigenin, catechin, procyanidin B2, epicatechin, procyanidin dimer, procyanidin trimer), taxifolin, eriodictyol, and naringenin (Adeola *et al.*, 2010). Rossini's study in Putri (2017) discovered an analgesic effect in mice induced by *Tamarindus*' oral ethanol extract. Because *Tamarindus indica* is thought to have anti-inflammatory properties, this study provides information on reduced oedema in the legs of experimental animals. (Bhadoriya, 2012; Komakech *et al.*, 2019).

Inflammation is one sign in the human body because of the immune system from the infection or injury (Abdulkhaleq *et al.*, 2018). When inflammation occurs, there are differences in protein expression, where the amount of protein expressed is less when compared to healthy conditions (Bare *et al.*, 2018). The inflammatory response is the activation of signalling pathways that regulate levels of inflammatory mediators in tissue cells (Bare *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2018). During inflammation, there is a process of releasing arachidonic acid, which is an inflammatory mediator, which undergoes metabolism through different pathways, namely cyclooxygenase (COX) (Sari *et al.*, 2019) and the lipoxygenase (LOX) pathway. The LOX pathway will release 5-lipoxygenase (5-LOX), 12-lipoxygenase (12-LOX), and 15-lipoxygenase (15-LOX). The products of the COX pathway are prostaglandins (acute inflammatory mediators) and thromboxane, while those from the LOX pathway are leukotrienes and hydroperoxy fatty acids (Andriyono, 2019; Mueller *et al.*, 2010). In decreasing inflammation in the body, it is necessary to control genes that increase inflammation, one of which is LOX.

Recent studies have shown the potential for LOX as a target for inflammatory therapy (Al-u'datt u'datt *et al.*,

2019). Previous research has explained that the LOX group is used as a good anticancer target, but there has been no further study on this (Putri, 2017). Therefore, clinical trials in cancer patients are initiated with the LOXL2 monoclonal antibody, and several LOX/LOXL2 drug development programs are underway, approaching clinical trials in patients (Mayorca-Guiliani & Erler, 2013). Study of the role of *Tamarindus indica* in various chemical mediators, various cytokines and various chemical mediators that play a role in increasing the inflammatory process (Putri, 2017). This study aimed to analyze the potential of acetylfuran and furfural compounds on LOX action.

The introduction contains the background and objectives of the study. In addition, it can also include research reviews that have been done before by other researchers that are relevant to current research.

MATERIALS AND METHODS

Materials

The compounds Acetylfuran (CID 14505), Furfural (CID 7362) were downloaded from the PubChem database. The 5-LOX protein was downloaded from PDB (6N2W) and prepared by removing ligands and molecules that bind to Discovery Studio V19.1.0.18287.

Method

The compounds and proteins were interacted with the Vina autodock software integrated into the PyRX software and analyzed using Discovery Studio 9.1.0.18287 (Tiring *et al.*, 2019).

RESULTS AND DISCUSSION

Lipoxygenase (LOX) is an enzyme that oxidizes arachidonic acid to produce leukotriene (LTs), which indicates inflammation in cells. We found several amino acids that were formed between acetylfuran-lipoxygenase interactions. They are Gln549, Thr366, Thr371, Val553, Val243, Arg370, Ile365, Leu244, and Ser447 (Figure 1). The ligand and proteins are formed in the form of van der Waals forces (Gln549, Thr371, Val553, Ile365, Leu244, Ser447), Carbon Hydrogen Bond in the amino acid residue (Thr366) and *Pi-Alkyl* (Val243 and Arg370) with energy binding around -6,7Kcal/mol (Table 1).

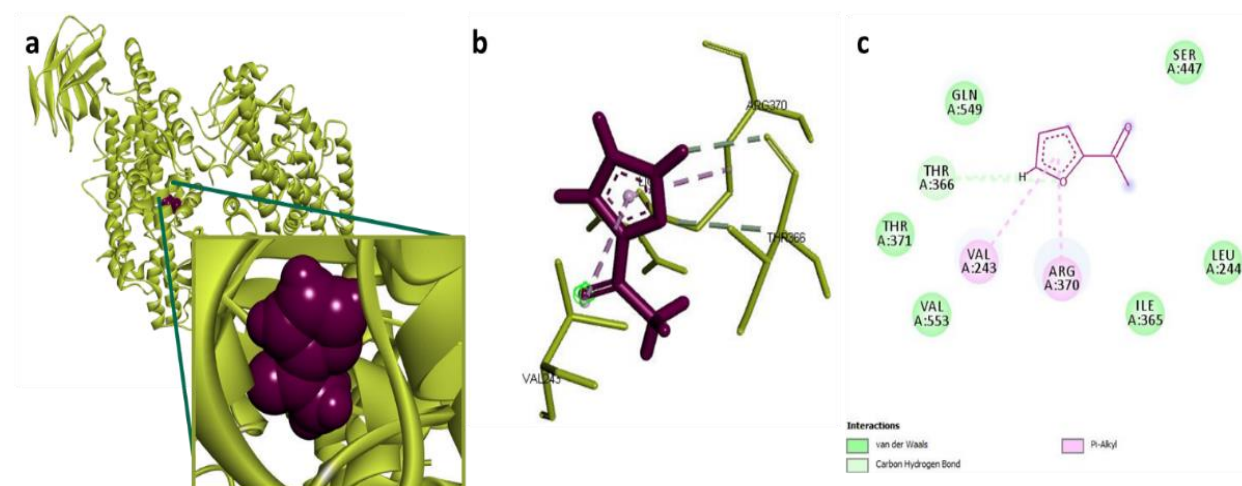


Figure 1. Interaction lipoxigenase-acetylfuran. a. structure of interaction between lipoxigenase-acetylfuran b. interaction lipoxigenase-acetylfuran 3D structure. c. interaction lipoxigenase-acetylfuran 2D structure

Table 1. Interaction between bioactive compounds of *Tamarindus indica* L and lipoxigenase

Interaction	Energy (Kcal/mol)	Name	Distance(A)	Type	Type Bond	atom Donor	Atom Acceptor
Lipoxygenase -Acetylfuran	-6,7	A:THR366: CA - :LIG1:O	3,768	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		:LIG1:H - A:THR366: O	2,5265	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		:LIG1 - A:VAL243	4,5012	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
		:LIG1 - A:ARG370	4,0319	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
Lipoxygenase -Furfural	-6,5	:LIG1:H - A:THR366: O	2,5535	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		A:ARG370: NH2 - :LIG1	4,5703	Electrostatic	Pi-Cation	Positive	Pi-Orbitals
		A:VAL243: CG2 - :LIG1	3,6773	Hydrophobic	Pi-Sigma	C-H	Pi-Orbitals
		:LIG1 - A:ARG370	4,7349	Hydrophobic	Pi-Alkyl	Pi-Orbitals	Alkyl
		A:GLN549: HE21 - :LIG1:O	1,6623	Unfavorable	Unfavorable Bump; Conventional Hydrogen Bond	Steric; H-Donor	Steric; H-Acceptor

The interactions that occur between the compounds contained in *Tamarindus indica* have the potential as inhibitors of LOX. Research by Bare *et al.* (2019) reported the role of quinic acid on amino acid residues (Glu140, Asn144, Ser143, and Trp139) and B domain proteins (Glu236, Thr237, Lys333, Gln241, Gln330, Phe329, and Leu238) in the COX-2 gene. When compared with the studies in this study, it was found that there were very significant differences in the interacting amino acid residues. Each chemical component has a different interaction with the amino acid residue of LOX, which is found in Gln549, which is very specific

only in the Lipoxygenase-Furfural interaction. The two bioactive equations that bind Lipoxygenase to the amino acid residue of Thr366 is hydrogen bonds, Val243 are hydrophobic bonds, and Arg370 are Pi-Alkyl and Pi-Cation, respectively. The role of acetylfuran and furfural contained in *Tamarindus indica* is predicted at the molecular level. *Tamarindus indica* has a role in biomolecular vascular changes, endothelial receptor/endothelial cell contraction, the formation of endothelial gaps and the formation of bridges between cells (Putri, 2017).

Molecular tissue-level therapy against LOX family members can inhibit pro-tumoral activity by minimizing side effects and resistance (Mayorca-Guiliani & Erler, 2013). So that therapy for LOX is predicted to have a good success rate, thereby reducing the level of inflammation in the patient's body. The content of Acetylfuran and Furfural compounds in *Tamarindus indica* is predicted to have potential as an inhibitor of the LOX gene on different amino acid residues, namely three amino acid residues and four amino acid residues acid residues, respectively and producing binding energy. In addition, van der Waals forces, hydrogen and hydrophobic bonds were found, which gave the strength of the bonds formed.

CONCLUSION

In this study, we concluded that the acetylfuran and furfural compounds have a positive impact as inhibitor LOX. The interaction inhibits LOX and has an essential role in curving the inflammatory disease.

REFERENCES

- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H. & Hezmee, M. N. M. (2018). The Crucial Roles of Inflammatory Mediators in Inflammation: a Review. *Veterinary World*; 11; 627–635.
- Adeola, A. A., Adeola, O. O. & Dosumu, O. O. (2010). Comparative Analyses of Phytochemicals and Antimicrobial Properties of Extracts of Wild *Tamarindus indica* Pulps. *African Journal of Microbiology Research*; 4; 2769–2779.
- Al-u'datt, D., Allen, B. G. & Nattel, S. (2019). Role of the Lysyl Oxidase Enzyme Family in Cardiac Function and Disease. *Cardiovascular Research*; 115; 1820–1837.
- Andriyono, R. I. (2019). *Kaempferia galanga* L. sebagai Anti-Inflamasi dan Analgetik. *Jurnal Kesehatan*; 10; 495-503.
- Bare, Y., Kuki, A. D., Rophi, A. H. & Candrakirana, G. (2019). Prediksi Asam Kuinat Sebagai Anti-Inflamasi Terhadap COX-2 Secara Virtual Virtual Prediction of Quinic Acid As Anti-Inflammation of COX-2. *Biota: Jurnal Ilmu-Ilmu Hayati*; 4; 124–129.
<https://doi.org/10.24002/biota.v4i3.2516>
- Bare, Y., Marhendra, A., Sasase, T. & Fatchiyah, F. (2018). Differential Expression of IL-10 Gene and Protein in Target Tissues of Rattus Norvegicus Strain Wistar Model Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Acta Informatica Medica*; 26; 87–92.
- Bare, Y., Sari, D. R. T., Rachmad, Y. T., Krisnamurti, G. C. & Elizabeth, A. (2019). In Silico Insight the Prediction of Chlorogenic Acid in Coffee through Cyclooxygenase-2 (COX2) Interaction. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*; 7; 100–105.
- Bhadoriya, S. S., Ganeshpurkar, A., Narwaria, J., Rai, G. & Jain, A. P. (2011). *Tamarindus indica*: Extent of Explored Potential. *Pharmacognosy Review*; 5; 73–81.
- Bhadoriya, S. S. (2012). Anti-Inflammatory and Antinociceptive Activities of a Hydroethanolic Extract of *Tamarindus indica* Leaves. *Scientia Pharmaceutica*; 80; 685–700.
- Borquaye, L. S., Doetse, M. S., Baah, S. O. & Mensah, J. A. (2020). Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activities of Ethanolic Extracts of *Tamarindus indica* L. (Fabaceae). *Cogent Chemistry*; 6; 1-11.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X. & Zhao, L. (2018). Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs. *Oncotarget*; 9; 7204–7218.
- Komakech, R., Kim, Y., Matsabisa, G. M. & Kang, Y. (2019). Anti-Inflammatory and Analgesic Potential of *Tamarindus indica* Linn. (Fabaceae): a Narrative Review. *Integrative Medicine Research*; 8; 181–186.
- Mayorca-Guiliani, A. & Erler, J. T. (2013). The Potential for Targeting Extracellular LOX Proteins in Human Malignancy. *OncoTargets and Therapy*; 6; 1729–1735.
- Mueller, M., Hobiger, S. & Jungbauer, A. (2010). Anti-Inflammatory Activity of Extracts from Fruits, Herbs and Spices. *Food Chemistry*; 122; 987–996.
- Putri, C. R. H. (2017). The Potency and Use of *Tamarindus indica* on Various Therapies. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*; 3; 40-54.
- Sari, D. R. T., Cairns, J. K., Safitri, A. & Fatchiyah, F. (2019). Virtual Prediction of the Delphinidin-3-O-Glucoside and Peonidin-3-O-glucoside as Anti-inflammatory of TNF- α Signaling. *Acta Informatica Medica*; 27; 152-157.
- Tiring, S. S. N. D., Bare, Y., Maulidi, A., S, M. & Nugraha, F. A. D. (2019). Studi In Silico: Prediksi Potensi 6-shogaol dalam Zingiber Officinale sebagai Inhibitor JNK. *Al-Kimia*; 7; 147–153.

Aktivitas Gel Fraksi Etil Asetat dari Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Untuk Pengobatan Luka Bakar

Activity of Ethyl Acetate Fraction in Ethanolic Extract from Sweet Potato Leaves for Burn Treatment

Hanifah Fajar Rahmadani*, Diah Pratimasari, Muhammad Saiful Amin

Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, Surakarta, Indonesia

*Corresponding author: rfhanifah2412@gmail.com

Submitted: 7 September 2020

Accepted: 2 Maret 2021

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Background: Burns are an event of loss of tissue caused by contact with a heat source. The use of natural ingredients as a burn treatment replaces drugs with synthetic materials that can have side effects. The natural ingredient that acted as a burn treatment is sweet potato leaves (*Ipomoea batatas* L.). **Objective:** This research focuses on using the ethyl acetate fraction from the ethanolic extract of sweet potato leaves as an alternative in the treatment of burns. **Methods:** The compounds in sweet potato leaves were extracted using 70% ethanol and fractionated using ethyl acetate as a solvent. Ethyl acetate fraction of sweet potato was identified to see secondary metabolites compounds. The ethyl acetate fraction of sweet potato leaves was formulated in a gel with a concentration of 1%, 2% and 3%. The burn test used a male Wistar strain test animal that had treated with second-degree burns. Burns were made using metal with a diameter of 2 cm heated on a bunsen fire. Burn observation was carried out every three days by measuring the diameter of the burn. **Results:** The statistical results showed p value > 0.05 , indicating that there was no statistically significant difference. The qualitatively showed the difference in burn reduction, with the highest graph is obtained by using F2 at 2% concentration. **Conclusion:** The ethyl acetate fraction of sweet potato leaves provides activity in treatment of burns.

Keywords: burns, fractions, gels, sweet potato leaves

Abstrak

Pendahuluan: Luka bakar merupakan peristiwa hilangnya jaringan yang disebabkan kontak dengan sumber panas. Penggunaan bahan alam sebagai pengobatan luka bakar menggantikan penggunaan obat dengan bahan sintesis yang dapat memberikan efek samping. Bahan alam yang memiliki aktivitas sebagai pengobatan luka bakar salah satunya adalah daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.). **Tujuan:** Penelitian ini berfokus pada penggunaan fraksi etil asetat dari ekstrak etanol daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) sebagai alternatif dalam pengobatan luka bakar. **Metode:** Ekstraksi senyawa dalam daun ubi jalar menggunakan etanol 70% dan difraksinasi menggunakan pelarut etil asetat. Fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) diidentifikasi untuk melihat senyawa metabolit sekunder. Fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) diformulasi dalam bentuk gel dengan konsentrasi 1%, 2% dan 3%. Uji luka bakar menggunakan hewan uji tikus galur wistar jantan yang telah diberikan perlakuan luka bakar derajat 2. Pembuatan luka bakar menggunakan logam berdiameter 2 cm yang dipanaskan pada api bunsen. Pengamatan luka bakar dilakukan setiap 3 hari sekali dengan mengukur diameter luka bakar. Penurunan luka bakar diolah menggunakan Uji *One Way* Anova dan dibuat grafik penurunan luka bakar. **Hasil:** Hasil analisa statistik dengan menggunakan Uji *One Way* Anova menunjukkan nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan signifikan secara statistik. Namun, secara kualitatif

menunjukkan *trend* penurunan luka bakar, grafik tertinggi diperoleh pada pemberian F2 dengan konsentrasi fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) 2%. **Kesimpulan:** Fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) memberikan aktivitas pengobatan luka bakar.

Kata kunci: daun ubi jalar, fraksi, gel, luka bakar

PENDAHULUAN

Luka bakar merupakan peristiwa hilangnya jaringan pada kulit yang disebabkan karena adanya kontak dengan sumber panas seperti air, api, bahan kimia, listrik, dan radiasi. Luka bakar dapat menyebabkan kerusakan kulit dan dapat mempengaruhi system tubuh (Suhada dkk., 2019).

Pengobatan luka bakar menggunakan obat sintetis memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antiinflamasi dan analgetik, namun penggunaan obat sintetis memiliki efek samping terjadinya interaksi dengan obat lain, alergi dan beberapa obat sintetis tidak dianjurkan dipakai oleh ibu hamil dan menyusui. Tumbuhan yang berpotensi dalam penyembuhan luka bakar adalah daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) yang memiliki senyawa sekunder seperti flavonoid, saponin dan tanin (Rahim dkk., 2011). Penelitian yang telah dilakukan oleh Lestia & Marline (2018) dan Rahim dkk. (2011) menunjukkan senyawa flavonoid, saponin, polifenol yang terdapat dalam daun ubi jalar mampu membantu mempercepat penyembuhan luka bakar. Penelitian ini dilakukan fraksinasi menggunakan pelarut etil asetat untuk menarik senyawa flavonoid dari ekstrak etanol daun ubi jalar.

Fraksi etil asetat daun ubi jalar dibuat dalam sediaan gel bertujuan membantu distribusi fraksi, memberikan efek cooling, membantu meningkatkan penetrasi zat aktif yang baik dengan dosis lebih rendah dari ekstrak.

METODE

Alat dan bahan

Alat yang digunakan antara lain alat gelas, cawan porselen, bejana, waterbath, oven, loyang, mortir, stamfer, rotary evaporator IKA RV 10, RION viskometer VT-04E, pH meter, alat uji daya lekat, alat uji daya sebar, tabung reaksi, pipet tetes. Bahan-bahan yang digunakan antara lain daun ubi jalar ungu, etanol 70%, etil asetat, n-heksan, aquadest, CMC-Na, propilenglikol, nipagin, lidocain, eter.

Prosedur penelitian

Pembuatan simplisia

Daun ubi jalar ungu disortasi basah, dipisahkan dari kotoran dan bagian tanaman lain, dilakukan pencucian, pengeringan dan sortasi kering.

Ekstraksi

Simplisia kering yang telah diperkecil ukurannya sebanyak 1 Kg dimasukkan ke dalam bejana, direndam menggunakan etanol 70% sebanyak 10 L. Maserasi dilakukan selama 5 hari dan diaduk 24 jam sekali selama 1 menit, selanjutnya diremaserasi sebanyak 3x dengan 2,5 L pelarut (Muthmaina dkk, 2017).

Fraksinasi

Sebanyak 50 gram ekstrak etanol daun ubi jalar ungu dilarutkan menggunakan aquadest hangat 50 mL, diaduk sampai homogen. Ekstrak dimasukkan ke dalam corong pisah, difraksinasi bertingkat dengan metode fraksinasi cair-cair. Fraksinasi menggunakan pelarut non polar yaitu n-heksan sebanyak 50 mL setiap sekali fraksinasi hingga didapatkan fraksi n-heksan dan fraksi air. Fraksi air yang didapatkan difraksinasi dengan pelarut semi polar menggunakan etil asetat sebanyak 50 mL setiap sekali fraksinasi, pisahkan fraksi etil asetat. Fraksinasi dilakukan hingga didapatkan larutan bening. Fraksi etil asetat dievaporasi menggunakan rotary evaporator, kemudian dipekatkan di atas waterbath hingga diperoleh fraksi kental (Muthmaina dkk, 2017).

Skrining fitokimia

Identifikasi flavonoid

Sebanyak 0,5 gram fraksi etil asetat ditambahkan 2 mL etanol 70%, 3 tetes HCl pekat dan serbuk magnesium 0,5 g. Hasil positif jika perubahan warna menjadi jingga sampai merah yang menunjukkan adanya flavon, dan merah tua sampai merah keunguan yang menunjukkan adanya flavanon (Sulistiyawati dkk., 2017).

Identifikasi alkaloid

Sebanyak 0,5 gram fraksi etil asetat ditambahkan 2 mL etanol 70%, 5 mL HCl 2 N, kemudian dipanaskan. Dinginkan campuran dan saring. Tambahkan reagen Mayer ke dalam filtrat. Warna keruh atau adanya endapan menunjukkan sampel mengandung alkaloid (Sulistiyawati dkk., 2017).

Identifikasi saponin

Sebanyak 0,5 gram fraksi etil asetat ditambahkan 2 mL etanol 70% dan 20 mL aquadest dikocok, didiamkan 15 - 20 menit. Adanya busa stabil selama

10 menit dengan tinggi lebih dari 2 cm menunjukkan positif saponin (Sulistiyawati dkk., 2017).

Formulasi gel

Aquadest dipanaskan, tambahkan CMC Na aduk sampai homogen. Nipagin dilarutkan dalam propilenglikol, dimasukkan ke dalam campuran CMC Na aduk sampai homogen, ditambahkan air dan fraksi aduk sampai terbentuk gel (Muthmaina dkk., 2017). Tabel 1 berikut menunjukkan formulasi gel fraksi etil asetat daun ubi jalar.

Tabel 1. Formulasi gel fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.)

Bahan	BASIS	F1	F2	F3
Fraksi Etil Asetat Daun Ubi Jalar	-	1%	2%	3%
Na CMC	4 g	4 g	4 g	4 g
Propilenglikol	15 g	15 g	15 g	15 g
Nipagin	0,18 g	0,18 g	0,18 g	0,18 g
Aquadest ad	100 g	100 g	100 g	100 g

Kontrol kualitas gel

Pengamatan organoleptis

Pengamatan organoleptis secara makroskopis dengan memeriksa bau, warna, dan bentuk sediaan. Memiliki beberapa persyaratan yaitu: warna seperti zat aktif, aroma khas daun ubi jalar, penampilan kental (Panji, 2017).

Uji homogenitas

Gel dioleskan pada gelas objek untuk diamati homogenitasnya. Gel yang homogen harus menunjukkan susunan yang merata dan tidak terdapat partikel yang terpisah (Ulfa, 2016).

Pengukuran pH

pH *stick indicator* dicelupkan kedalam sediaan selama 3 detik. Hasil pengukuran ditunjukkan dengan perubahan warna yang terjadi pada pH *stick indicator* (Draeos & Lauren, 2006).

Uji daya sebar

Sebanyak 0,50 g sediaan gel diletakkan di atas kaca dan ditutup dengan kaca lain yang telah ditimbang. Selama satu menit kemudian diukur diameter sebaran gel dan diberikan tambahan beban sebesar 25 gram hingga 250 (Ulfa, 2016).

Uji daya lekat

Gel dioleskan tipis secukupnya pada area 2 x 2 cm yang diletakkan obyek gelas lain di atasnya. Diberi beban 1 Kg selama 5 menit. Dihitung waktu hingga lekatan terlepas dengan menurunkan beban 80 gram (Panji, 2017).

Uji viskositas

Gel dimasukkan ke dalam gelas viskometer dan diukur dengan alat pengaduk viskometer nomor 2. Skala kekentalan sediaan yang diuji akan muncul pada jarum di alat viskometer. Alat yang digunakan adalah RION viskometer VT-04E (Panji, 2017).

Uji luka bakar

Pengelompokkan hewan uji

Sejumlah 5 kelompok hewan uji yang terdiri dari 3 tikus tiap kelompok dengan perlakuan:

- Kelompok I: Kontrol positif (+) gel bioplacenton
- Kelompok II: Kontrol negatif (-) basis gel
- Kelompok III: Konsentrasi 1%
- Kelompok IV: Konsentrasi 2%
- Kelompok V: Konsentrasi 3%

Induksi luka bakar

Tikus dianestesi lokal dengan krim lidocain. Bulu pada bagian punggung tikus dicukur dengan diameter 2 cm. Panaskan logam berdiameter 2 cm pada api bunsen selama 1 menit yang kemudian ditempelkan pada punggung tikus selama 5 detik (Ghofroh, 2017).

Analisis data

Analisis statistik sediaan gel dan diameter luka bakar menggunakan analisis varian satu arah (ANOVA) dengan persyaratan uji normalitas (*Shapiro-Wilk*) dan uji homogenitas (uji *Levene*) menunjukkan nilai $p > 0,05$ (Muthmaina dkk., 2017).

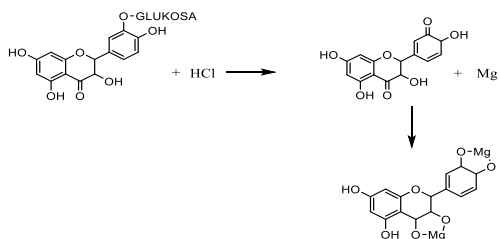
HASIL DAN PEMBAHASAN

Rendemen

Daun ubi jalar basah sebanyak 5 Kg setelah melalui proses pengeringan menjadi 1 Kg daun ubi jalar kering yang kemudian dimaserasi dan didapatkan ekstrak kental sebanyak 200,1 g dan difraksinasi menggunakan etil asetat sehingga didapatkan fraksi kental sebanyak 50,5 g.

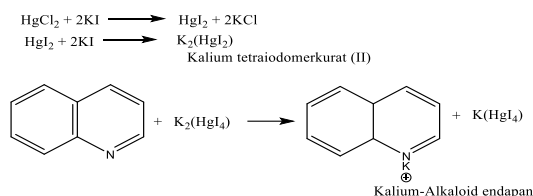
Skrining Fitokimia

Identifikasi flavonoid memberikan hasil positif dengan menunjukkan perubahan warna jingga. Fraksi etil asetat dilarutkan ke dalam etanol 70% dan ditambahkan HCl pekat dan serbuk Mg. Penambahan serbuk Mg bertujuan untuk menghidrolisis flavonoid menjadi bentuk aglikonnya dengan menghidrolisis O-glikosil, penambahan serbuk Mg dan HCl juga akan mereduksi inti benzopiron yang terdapat pada struktur flavonoid hingga terbentuknya garam flavilium. Flavonoid yang tereduksi oleh HCl pekat dan serbuk Mg akan memberikan perubahan warna menjadi merah, kuning hingga jingga (Baud dkk., 2014). Gambar 1 menunjukkan reaksi identifikasi senyawa flavonoid.



Gambar 1. Reaksi identifikasi senyawa flavonoid

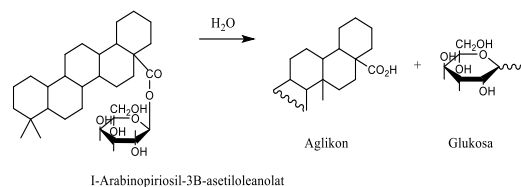
Identifikasi alkaloid dilakukan dengan melarutkan fraksi etil asetat ke dalam etanol 70% dan tambahkan HCl pekat untuk menarik alkaloid dari fraksi etil asetat. Alkaloid bersifat basa maka dengan penambahan HCl pekat akan membentuk garam yang kemudian dipanaskan dengan tujuan memecahkan ikatan antara alkaloid yang bukan bentuk garamnya. Pembentukan endapan alkaloid dilakukan dengan menambahkan pereaksi mayer dan positif terbentuk endapan putih atau larutan berwarna keruh seperti yang dihasilkan dari fraksi etil asetat daun ubi jalar (Widjaya, 2012). Gambar 2 menunjukkan reaksi identifikasi senyawa alkaloid.



Gambar 2. Reaksi identifikasi senyawa alkaloid

Hasil identifikasi senyawa alkaloid menunjukkan hasil positif dengan terbentuknya larutan berwarna keruh. Uji alkaloid menggunakan pereaksi mayer dapat menyebabkan atom nitrogen pada alkaloid bereaksi dengan ion logam K⁺ yang berasal dari kalium tetraiodomerkurat (II) dan akan membentuk endapan kompleks kalium-alkaloid (Nafisah dkk, 2014).

Hasil identifikasi saponin menunjukkan hasil positif dengan terbentuknya busa stabil lebih dari 30 detik setinggi 1 cm, terbentuknya busa disebabkan oleh glikosida yang mampu membentuk buih dalam air. Gambar 3 menunjukkan reaksi identifikasi senyawa alkaloid.



Gambar 3. Reaksi identifikasi senyawa saponin

Kontrol kualitas gel

Organoleptis

Hasil pengamatan organoleptis menunjukkan perbedaan warna, semakin tinggi konsentrasi warna gel akan semakin gelap dan aroma yang dihasilkan semakin tajam.

Homogenitas

Hasil uji homogenitas pada semua formula menunjukkan hasil yang tidak homogen yang disebabkan karena ketidak larutan fraksi etil asetat dalam air yang memiliki kepolaran berbeda sehingga tidak dapat bercampur.

pH

Sediaan gel fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) F1, F2, F3 dan basis gel memiliki pH 5 yang berarti memenuhi syarat pH gel yang aman digunakan untuk kulit. pH gel yang baik memberikan nilai 4,5 - 6,5 jika gel terlalu basa dapat mengakibatkan kulit kering dan jika terlalu asam akan mengakibatkan iritasi pada kulit (Draelos & Lauren, 2006). Penambahan konsentrasi fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) tidak mempengaruhi pH sediaan gel.

Daya sebar

Peningkatan konsentrasi fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) mengakibatkan penurunan daya sebar gel karena konsistensi gel menjadi lebih kental dan jumlah air dalam formula gel berkurang. Hasil daya sebar yang diperoleh memenuhi persyaratan yaitu 5 - 7 cm. Hasil uji One Way Anova

menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang bermakna antar formula memiliki perbedaan yang signifikan.

Daya lekat

Hasil daya lekat gel fraksi etil asetat daun ubi jalar pada formulasi dan basis memenuhi syarat yang ditetapkan yaitu lebih dari 1 detik. Gel yang semakin lama melekat pada kulit dapat meningkatkan banyaknya zat aktif yang diabsorpsi oleh kulit sehingga memberikan efek lebih optimal (Cahyaningsih, 2018). Peningkatan konsentrasi fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) mengakibatkan peningkatan daya lekat gel. Hasil uji One Way Anova menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti antar formula memiliki perbedaan yang signifikan.

Viskositas

Peningkatan konsentrasi fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) yang ditambahkan ke dalam

sediaan gel tidak memberikan pengaruh terhadap viskositas gel, hal ini disebabkan karena rentang konsentrasi yang kecil. Hasil viskositas pada keempat sampel menunjukkan nilai yang sama pada spindle nomer 2 yaitu 500 dPa.s sehingga dapat diartikan keempat sampel tidak memiliki perbedaan.

Penurunan diameter luka bakar

Inflamasi

Inflamasi atau peradangan merupakan suatu respon protektif oleh jaringan untuk mengeradikasi mikroorganisme penyebab jejas atau membuang sel dan jaringan nekrotik yang disebabkan oleh kerusakan sel (Yulita, 2018). Berikut Tabel 2 merupakan hasil statistik *one-way* anova % penurunan luka bakar.

Tabel 2. Hasil statistik *one way* anova dari persentase penurunan luka bakar

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	24369,052	4	6092,263	2,562	,070
Within Groups	47562,089	20	2378,104		
Total	71931,141	24			

Hasil pengamatan luka bakar fase inflamasi pada F1 terjadi pada hari ke-0 hingga hari ke 5. Fase inflamasi pada F2 terjadi pada hari ke-0 hingga hari ke-4. F3 fase inflamasi terjadi pada hari ke-0 hingga hari ke-4, sedangkan pada kontrol positif terjadi pada hari ke-0 hingga hari ke-5. Luka bakar pada fase inflamasi mengalami pelebaran hal ini disebabkan terjadinya fase hemostatis.

Senyawa alkaloid dalam fraksi memiliki peran sebagai antibakteri yang memiliki mekanisme dalam mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel bakteri. Selain itu juga ada saponin yang memiliki peran sebagai antiseptik dengan mencegah pertumbuhan mikroorganisme.

Poliferasi

Fase poliferasi memiliki 2 proses penting yang berjalan bersamaan yaitu proses angiogenesis (pembentukan pembuluh kapiler baru) dan penutupan luka bakar yang meliputi re-epitelisasi, pembentukan jaringan granulasi dan deposisi kolagen pada daerah luka.

Fase poliferasi F1 terjadi pada hari ke-6 hingga hari ke-15. Fase poliferasi F2 terjadi pada hari ke-6 hingga hari ke-13. Fase poliferasi F3 terjadi pada hari ke-6 hingga hari ke-13. Fase poliferasi pada kontrol

positif terjadi di hari ke-6 hingga hari ke-13. Fase poliferasi kontrol negatif terjadi pada hari ke-6 sampai hari ke-15.

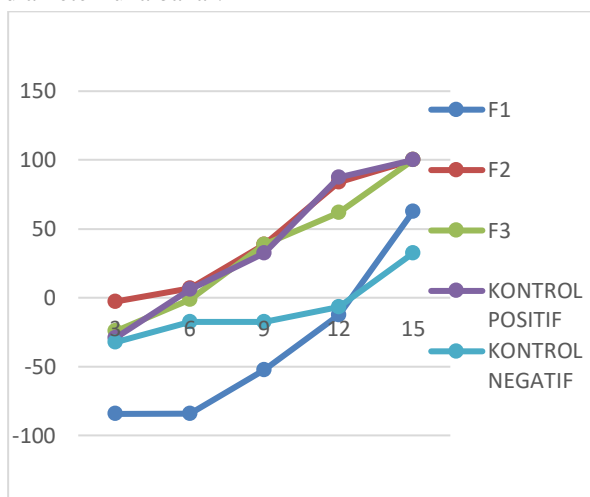
Flavonoid pada daun ubi jalar memiliki peran sebagai antibakteri, antioksidan dan antiinflamasi. Flavonoid bekerja dengan cara meningkatkan pembentukan kolagen, menurunkan edema jaringan, serta meningkatkan jumlah fibroblast. Saponin dalam daun ubi jalar dapat memacu pembentukan kolagen, yaitu protein structural yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Fithriyah dkk, 2013).

Remodelling/maturasi

Fase *remodeling* merupakan fase penyerapan sel-sel radang, pembentukan kolagen lanjut, penutupan dan penyerapan kembali pembuluh darah baru, pengerutan luka, dan pemecahan kolagen berlebih.

Fase *remodelling* yang terjadi pada F1 berlangsung di hari ke-14 pada tikus 1, tikus 2 pada hari ke-15 masih dalam fase poliferasi dan tikus 3 fase *remodelling/maturasi* berlangsung di hari ke-9. F2 fase *remodelling/maturasi* berlangsung di hari ke-14 pada tikus 1 dan tikus 3, tikus 2 berlangsung di hari ke-11. F3 fase *remodelling* atau maturasi berlangsung pada hari ke-14. Fase *remodelling* atau maturasi pada kontrol positif berlangsung pada hari ke-11 pada tikus 1 dan tikus 3, pada tikus 2 berlangsung pada hari ke-14. Kontrol negatif tidak mengalami fase

remodelling/maturasi hingga hari terakhir pengamatan karena pada kontrol negatif masih mengalami fase proliferasi. Gambar 4 menunjukkan grafik penurunan diameter luka bakar.



Gambar 4. Grafik persentase penurunan diameter luka bakar

Data % penurunan diameter luka bakar yang diperoleh selama 15 hari kemudian diolah menggunakan program statistik spss dan dibuat grafik untuk melihat perbedaan hasil % penurunan diameter luka bakar yang diberikan F1, F2, F3, kontrol positif dan kontrol negatif.

Grafik menunjukkan F2 memberikan hasil yang lebih baik dibanding sediaan gel lainnya. Hal ini dikarenakan pengaruh penambahan penetrasi enhancer propilenglikol. Aktivitas penetrasi enhancer dalam meningkatkan penetrasi zat aktif sediaan gel mencapai kondisi optimum pada F2 dengan konsentrasi 2%, sehingga peningkatan konsentrasi pada F3 memberikan perbandingan tidak lurus dengan peningkatan aktivitas karena penetrasi dari propilenglikol sudah mencapai batas optimum. F2, F3 dan kontrol positif memberikan hasil % penurunan diameter luka bakar hingga 100%, F1 menunjukkan peningkatan % penurunan diameter luka bakar lebih cepat dibandingkan dengan kontrol negatif. Penelitian yang dilakukan oleh Farida dkk. (2011) juga menunjukkan ekstrak etanol daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) mampu memberikan aktivitas penyembuhan luka bakar.

Hasil yang diperoleh juga diolah menggunakan uji parametrik One Way Anova dengan syarat data yang diperoleh harus terdistribusi normal dan homogen. Hasil Uji One Way Anova menunjukkan $p > 0,05$ yang berarti F1, F2, F3, kontrol positif dan kontrol negatif tidak memberikan perbedaan yang signifikan secara statistik. Hal ini disebabkan karena rentang perbedaan

konsentrasi terlalu kecil. Hasil pengamatan subyektif menunjukkan adanya perbedaan aktivitas penurunan diameter luka bakar pada F1, F2, F3, kontrol positif dan kontrol negatif.

KESIMPULAN

Fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) memberikan aktivitas pengobatan luka bakar. Hasil statistik menunjukkan nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan signifikan secara statistik. Secara kualitatif penurunan luka bakar pada pemberian F2 dengan konsentrasi fraksi etil asetat daun ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) 2% memberikan aktivitas lebih tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Baud, S. G., Meiske, S. S. & Harry, S.J. K. (2014). Analisis Senyawa Metabolit Sekunder dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Batang Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli* L.) dengan Metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). *Jurnal Ilmiah Sains*; 14; 106-112.
- Cahyaningsih, N. (2018). Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC.) dengan Basis HPMC Sebagai Antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. *Skripsi*; Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Draelos, Z. D. & Lauren, A. T. (2006). *Cosmetic Formulation of Skin Care Products*. New York: Taylor and Francis Group.
- Farida, R., Mimi, A. & Nurwani, P.A. (2011). Formulasi Krim Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar (*Ipomoeae batatas* L.) untuk Pengobatan Luka Bakar. *Scientia*; 1; 21-26.
- Fithriyah, N., Arifin, S. & Santi, E. (2013). Lumutan Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Lama Penyembuhan Luka Bakar Derajat II pada Kelinci (*Cavia cobaya*). *Dunia Keperawatan*; 1; 24-31.
- Ghofroh, A. A. (2017). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Daun Kitolod (*Isotoma longiflora*) terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Bakar (*Combustio*) Derajat II pada Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*; Jurusan Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Lestia, A. & Marline, A. B. (2018). Review Article: Tanaman Obat yang Memiliki Aktivitas Terhadap Luka Bakar. *Farmaka*; 6; 51-59.
- Muthmaina, I., Sri, H. & Maifitrianti, W. S. (2017). Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Fraksi dari

- Ekstrak Etanol 70% Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) pada Tikus. *Farmasains*; 4; 39-46.
- Nafisah, M., Suyatno, T. & Nurul. (2014). Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Heksan, Kloroform dan Metanol dari Tanaman Patikan Kebo (*Euphorbiae hirtae*). *Prosiding*; Seminar Nasional Kimia Universitas Negeri Surabaya.
- Panji, G. P. (2017). Formulasi dan Uji Kualitas Fisik Sediaan Gel Getah Jarak (*Jatropha curcas*). *Skripsi*; Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.
- Rahim, F. M., Aria N. P. & Aji. (2011). Formulasi Krim Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L.) Untuk Pengobatan Luka Bakar. *Scientia Journal*; 1; 21-26.
- Suhada, M., Farhandika, P. & Gathut, P. (2019). Hubungan Antara Tingkat Kepatuhan Perawat Terhadap SOP (Standar Operasional Prosedur) Perawatan Luka Dengan Proses Penyembuhan Luka Pasien Pascabedah di RSUD dr. H. Andi. *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah*; 4; 127-135.
- Sulistiyawati, R., Laela, H. N., Sholihatil, H., Ahmad, M. & Mustofa. (2016). Standarisasi Kualitas Fraksi Etil Asetat Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.). *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*; 1; 30-35.
- Ulfa, M., Wahyu, H. & Precilya, N. M. (2016). Formulasi Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) sebagai Anti Inflamasi Topikal Pada Tikus (*Rattus norvegicus*). *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*; 1; 30-35.
- Widjaya, A. (2012). Uji Antifertilisasi Ekstrak Etanol 70% Biji Delima (*Punica granatum* L.) Pada Tikus Jantan Strain Sprague Dawley Secara In Vivo. *Skripsi*; Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Yulita, L. D. (2018). Perbedaan Kecepatan Pemyembuhan Luka Bakar Derajat II Antara Pemberian Topikal Ekstrak Sel Punca Mesenkimal *Wharton's Jelly* Tali Pusat Manusia dengan Gel Bioplacenton Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*. *Skripsi*; Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Bandar Lampung.

The Short Form-6 Dimension (SF-6D) Validity and Reliability in Hemodialysis PatientsAnisa Zulfa Fatihah^{1*}, Tri Murti Andayani², Nanang Munif Yasin²¹Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponding author: zulfatihah16@gmail.com

Submitted: 18 September 2020

Accepted: 22 Desember 2020

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Background: Quality of life becomes an important parameter that is needed for assessing the clinical outcome of patients undergoing long-term therapy for chronic diseases, such as chronic kidney failure. Short Form-6 Dimension (SF-6D) is one of the generic instruments that can be used to assess health-related quality of life (HRQOL). The psychometric properties SF-6D test in hemodialysis patients in Indonesia has never been conducted. **Objective:** Aimed to evaluate the reliability and validity of SF-6D questionnaire in Indonesian version in patients with chronic kidney failure. **Methods:** This is an observational study with a cross-sectional design involving 117 patients who meet the inclusion and exclusion criteria in the hemodialysis unit in Dr. Sardjito Central General Hospital and UGM Academic Hospital Yogyakarta. **Results:** The SF-6D questionnaire has good internal consistency, as seen in Cronbach's alpha value of 0.771. In this study, the ceiling effect test showed 6.8% (< 15%). The measurement of convergent validity was carried out using Spearman rho to analyze the correlation of the questionnaires and see its correlation with other instruments (KDQOL-SF36). Based on the research, the correlation coefficient value of 0.768 (> 0.75) indicates very good result for a strong correlation. The SF-6D instrument was able to distinguish the quality of life with a significant value ($p < 0.05$) in age, occupation, and comorbid groups. **Conclusion:** SF-6D questionnaire is valid and reliable, so it can be used to measure the HRQOL of hemodialysis patients. The mean SF-6D utility score of hemodialysis patients is high (0.7975 ± 0.1488).

Keywords: hemodialysis, psychometric properties, quality of life, SF-6D**Abstrak**

Pendahuluan: Kualitas hidup menjadi parameter penting yang diperlukan dalam menilai luaran klinis pasien yang menerima terapi penyakit kronis jangka panjang seperti gagal ginjal kronis. Penilaian kualitas hidup menjadi *outcome* kesehatan yang penting untuk diukur pada studi evaluasi farmakoekonomi. Short Form- 6 Dimension (SF-6D) merupakan salah satu instrumen generik yang dapat digunakan untuk menilai HRQOL. Pengujian *psychometric properties* SF-6D pada pasien hemodialisis di Indonesia belum pernah dilakukan. **Tujuan:** Untuk mengevaluasi reliabilitas dan validitas kuesioner Short Form- 6 Dimensions (SF-6D) versi bahasa Indonesia pada pasien gagal ginjal kronis. **Metode:** Penelitian bersifat observasional dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 117 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di unit hemodialisis Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito dan Rumah Sakit Akademik UGM Yogyakarta. **Hasil:** Kuesioner SF-6D memiliki *internal consistency* yang baik, yang ditunjukkan dengan nilai Cronbach's alpha 0,771. Pada penelitian ini pengujian *ceiling effect* menunjukkan hasil 6,8% (< 15%). Pengukuran *convergent validity* dilakukan dengan uji non-parametrik menggunakan Spearman rho, untuk menganalisis hubungan kuesioner, melihat korelasinya dengan instrumen lain (KDQOL-SF36), dihasilkan nilai koefisien korelasi sebesar 0,768 (> 0,75) menunjukkan sangat baik untuk korelasi yang kuat. Instrumen SF-6D dapat membedakan kualitas hidup bernilai signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok usia, pekerjaan dan komorbid. **Kesimpulan:** Kuesioner SF-6D valid dan reliabel digunakan untuk mengukur HRQOL pasien hemodialisis. Rata-rata skor utilitas SF-6D pasien hemodialisis tergolong tinggi ($0,7975 \pm 0,1488$).

Kata kunci: hemodialysis, kualitas hidup, *psychometric properties*, SF-6D

INTRODUCTION

The measurement of health-related quality of life (HRQOL) is getting common as an important indicator of health in recent years, including in assessing the clinical outcomes of patients undergoing long-term therapy for chronic diseases, such as chronic kidney failure. The importance of involving quality of life indicators in the clinical management of patient is due to the relationship between quality of life and clinical outcomes. Thus, in recent years, quality of life assessment has become an important health outcome to measure in pharmacoeconomic evaluation study. In cost-utility analysis (CUA), a pharmacoeconomic evaluation method, outcomes are measured in quality-adjusted life-year (QALYs), which also measure the quality of life. A generic instrument has been created to generate a single value on quality of life and allows for the measurement of CUA (Cost-Utility Analysis). Short Form-6 Dimension (SF-6D) is a measuring tool (generic instrument) that can be used to assess HRQOL. This questionnaire has been widely used to assess health status by several countries, but the evaluation may differ in each country due to differences in health care systems (Collister *et al.*, 2016; Kularatna *et al.*, 2019; Poder & Gandji, 2016; Wyld *et al.*, 2016). HRQOL research in hemodialysis patients in Indonesia using the SF-6D questionnaire is still limited. The Short Form-6 Dimension (SF-6D) has been used in several research in hemodialysis patients (Pan *et al.*, 2018; Wyld *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2015). The research show that the SF-6D measurement results are better than the EQ-5D instrument in detecting various stages of disease and predicting a severe disease burden, such as chronic kidney failure, with little floor effect. The SF-6D is also better at describing differences among patients who are at the top of the measurement scale with a small ceiling effect (Kularatna *et al.*, 2019; Thaweethamcharoen *et al.*, 2019).

To assess quality of life in hemodialysis patients, valid and reliable measurement instruments must be used, so the Indonesian version of the SF-6D instrument must be tested for its psychometric properties. The Indonesian version of the valid and reliable SF-6D instrument can be used for pharmacoeconomic studies and as a tool for measuring quality of life in order to provide meaningful implications for decision-making in Indonesian national policy. In Indonesia, no SF-6D psychometric properties test has ever been performed on patients with chronic kidney failure.

MATERIALS AND METHOD

Materials

Medical records from hemodialysis patients and data from interviews were used in the study. The data include respondent characteristics such as gender, age, education level, occupation, income, and comorbidities.

Equipment

The instrument used is a generic Short Form-6 Dimension questionnaire (SF-6D). The Short Form-36 instrument (SF-36) is a classification system for assessing six health domains: physical function, role limitation, social function, mental health, body pain, and vitality. Each dimension of the SF-6D has four levels up to six levels, where the respondents can choose one statement (level) from each of these dimensions. The SF-6D scoring algorithm was developed using the standard gamble (SG) method from a sample of 249 SF-6D health levels from a representative sample of the UK population (Brazier *et al.*, 2002). The scoring consists of the healthy and unhealthy categories, where level 1 in each dimension describes that the patient is healthy and does not have a functional limitation, so the patient is given a score of 111111, which indicates that the respondent is perfectly healthy, while the lowest score is 645655. The score is then converted into a utility value of 0.29 to 1.0 using the SF-Converter program developed by the University of Sheffield. The SF-6D questionnaire is available in the Indonesian version, and it has been tested for its validation and reliability to the population in Yogyakarta City, where the results of the internal consistency reliability test show the Cronbach alpha coefficient value of 0.752 ($r > 0.5$), which indicates that the Indonesian version of the SF-6D instrument has good reliability (Andayani *et al.*, 2020).

Method

Design and subject of research

This is an observational study with a cross-sectional design that was carried out from February to March 2020 at the hemodialysis unit of Dr. Sardjito Central General Hospital and UGM Academic Hospital in Yogyakarta. Based on the calculation of the minimum sample size, the number of respondents involved in this study was 117 patients. The inclusion criteria were patients aged 18 years and above, patients with end-stage chronic renal failure who had been on routine hemodialysis for at least 3 months prior to the study, patients who could communicate well, and patients who agreed to participate in this study by signing an informed consent form. Meanwhile, patients whose general condition was weak or uncooperative were excluded from the study, as were patients who were unable to

follow the process in the middle of the interview for data collection due to conditions, such as nausea, vomiting, cramps to seizures, or who were psychologically affected by the condition of other patients, and patients with incomplete medical records. The ethics committee of the Faculty of Medicine UGM – Dr. Sardjito Central General Hospital, Yogyakarta, granted permission for this study (Ref. No.: KE/FK/0191/EC/2020).

Statistics analysis

All of the processes of analysis was performed using SPSS version 23. Instrument reliability was assessed using Cronbach's Alpha reliability. Construct validity is measured using convergent validity and known group validity. The statistical test of convergent validity was carried out using Spearman's rank correlation. To test and analyze the correlation of the questionnaire, its correlation with other instruments that measure the same trait or concept (KDQOL-SF36) was examined. The correlation value is interpreted using the following criteria: a value of 0 - 0.25 means there is no correlation, a value of 0.25 - 0.5 means there is a correlation, a value of 0.5 - 0.75 means moderate for a good correlation, and a value of more than 0.75 means

very good for a strong correlation (Portney & Watkins, 2000). Known group validity was used to test discriminatory validity. Respondents will be grouped based on socio-demography and then the differences would be seen for several test groups. Mann-Whitney U test was used on the variables of gender, occupation and Kruskal-Wallis H test was used for variables of age, education, marriage and history of disease.

RESULTS AND DISCUSSION

Socio-demography of patients

This study involved 117 hemodialysis patients, which were dominated by males (54.7%) compared to females (45.3%), with a mean SD of patient age of 50.7 ± 13.3 years (Table 1). Percentage of age included 18 - 40 years (24.8%) 41-60 years (46.2%) and 60 years (29.1%). The prevalence of male hemodialysis patients is due to lifestyle factors such as smoking, obesity, and metabolic syndrome, all of which play a role in the progression of kidney disease severity (Agency for Health Research and Development, 2019; Halbesma *et al.*, 2008).

Table 1. Socio-demography of hemodialysis patients

Characteristics of Patients	The Number of Subject (n = 117)	Percentage (%)
Sex		
Male	64	54.7
Female	53	45.3
Age		
18 - 40 years	29	24.8
41 - 60 years	54	46.2
> 60 years	34	29.1
Job Status		
Employed	37	31.6
Unemployed	80	68.4
Education Level		
< High School	19	16.2
High School	61	52.1
College	37	31.6
Duration of Hemodialysis		
< 1 year	13	11.1
1 - 5 years	64	54.7
> 5 years	40	34.2
Comorbidity		
Hypertension	76	65.4
Hypertension, DM	41	34.6

The proportion of kidney failure patients with a high school education (senior high school) was higher (55.1%) than the proportion of patients with a basic education (elementary and junior high school: 14.1%) and college education (30.8%). Patients were classified as employed or unemployed based on their employment

status. The percentage of unemployed patients in both therapy groups was 66.7 percent, which was higher than the percentage of unemployed patients in the control group (33.3%). In line with other studies, retirees and housewives predominated among unemployed patients (Kalsoom, 2019).

In this study, most patients with chronic kidney failure were also had comorbid hypertension (65.4%) compared to comorbid hypertension and diabetes mellitus (34.6%). This finding was consistent previous studies showing that comorbid of hypertension was more common in hemodialysis patients compared to diabetes and hypertension (Cha & Han, 2020; (Sihombing, 2019). The highest percentage were patients with hemodialysis duration of 1-5 years (Cha & Han, 2020; Sihombing, 2019). About 51.3% followed by patients with hemodialysis duration of more than 5 years (42.3%).

Internal consistency reliability

The value of Cronbach's Alpha reliability is presented in Table 2. Based on the psychometric property assessment conducted in this research, it is seen that the SF-6D questionnaire has good internal consistency, as indicated by Cronbach's alpha value of 0.771. Overall, the SF-6D questionnaire has a good reliability with Cronbach's alpha value of > 0.5.

Table 2. Result of internal consistency cronbach's alpha

SF-6D Domain	Corrected item-total correlation	Cronbach's alpha if item deleted
Physical Function	0.580	0.720
Role Limitation	0.545	0.734
Social Function	0.671	0.694
Body Pain	0.589	0.737
Mental Health	0.595	0.728
Vitality	0.262	0.789
<i>Cronbach Alpha reliability = 0.771</i>		
<i>(N of domain = 6)</i>		

The ceiling effect was investigated in this study. It is known that instruments with good content do not have a ceiling effect. The ceiling effect test was used to examine the distribution of responses from respondents. If more than 15% of respondents answered with perfect numbers, the instrument is said to have a ceiling effect.

The ceiling effect test resulted in a result of 6.8 percent (15 percent) in this study, indicating that the SF-6D instrument did not have a ceiling effect.

Convergent validity

Convergent validity is an analysis to see the validity of two instruments that measure the same concept or measure the concept with different methods. In this research, convergent validity was measured using a non-parametric test called Spearman's rho to test the correlation of the questionnaire and to see how it correlated with other instruments that measure the same trait or concept (specific questionnaire KDQOL-SF36). Because the obtained data were not normally distributed, they did not meet the requirements of the parametric test. This was noticed after performing a normality test on the data using the Kolmogorov-Smirnov statistical test, which resulted in a significance value of 0.000 (less than 0.05), indicating that the data is not normally distributed. Correlation analysis was performed using Spearman's rank correlation test between the utility value of SF-6D and KDQOL-SF36 score, resulting in a correlation coefficient of 0.768 (> 0.75), which indicates very good for a strong correlation. The higher the value of the correlation coefficient, the stronger the correlation and the better the validity of the instrument is. The correlation between the two instruments is significant because it has a significance value of less than 0.05.

Known-group validity

This validity test was carried out to determine whether the SF-6D instrument was able to distinguish the quality of life of hemodialysis patients between groups of age, sex, education, occupation, disease history, and marital status in several SF-6D instrument domains. Based on the research results, the validity of each question item obtained from the significance value was shown. The results showed that the SF-6D instrument was able to distinguish the quality of life with a significant value in the age group, occupation, and comorbidities in several domains while other groups did not provide significant results. The results of the known-group validity test can be seen in Table 3.

Table 3. Results of *Known Group Validity*

Characteristics	SF-6D Domain					
	FF	KP	FS	RS	KM	V
Sex <i>p-value</i>	0.827	0.618	0.593	0.005*	0.487	0.965
Age <i>p-value</i>	0.000*	0.002*	0.003*	0.171	0.309	0.617
Education <i>p-value</i>	0.229	0.599	0.115	0.046	0.469	0.133
Occupation <i>p-value</i>	0.043*	0.033*	0.015*	0.010*	0.049*	0.305
Income <i>p-value</i>	0.934	0.188	0.225	0.029	0.099	0.600
Comorbidity <i>p-value</i>	0.000*	0.037*	0.011*	0.731	0.136	0.039
Dialysis Duration <i>p-value</i>	0.020*	0.365	0.159	0.906	0.947	0.421

*significance $p < 0,05$

**Description: FF (physical function); KP (role limitation); FS (social function), RS (body pain); KM (mental health); V (vitality)

Table 4. Assesment result of utility with short form 6 dimensions (SF-6D)

Quality of Life	N	Percentage	Average ± SD	Minimal Score	Maximal Score
Utility score with SF6D	117	100%	0.7975 ± 0.1488	0.3483	1.000

CONCLUSION

In this research, a valid and reliable SF-6D questionnaire is used to measure the HRQOL of hemodialysis patients. The mean SF-6D utility score of hemodialysis patients is high (0.7975 0.1488) (Table 4).

REFERENCES

Andayani, T. M., Kristina, S. A., Endarti, D., Haris, R. N. H. & Rahmawati, A., 2020. Translation, Cultural Adaptation, and Validation of Short-Form 6D on the General Population in Indonesia. *Value in Health Regional Issues*; 21; 205–210.

Agency for Health Research and Development (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan). (2019). Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.

Brazier, J., Roberts, J. & Deverill, M. (2002). The Estimation of a Preference-Based Measure of Health from the SF-36. *Journal of Health Economics*; 21; 271–292.

Cha, J. & Han, D., 2020. Health-Related Quality of Life Based on Comorbidities Among Patients with End-Stage Renal Disease. *Osong Public Health and Research Perspectives*; 11; 194–200.

Collister, D., Komenda, P., Hiebert, B., Gunasekara, R.,

Xu, Y., Eng, F., Lerner, B., Macdonald, K., Rigatto, C. & Tangri, N. (2016). The Effect of Erythropoietin-Stimulating Agents on Health-Related Quality of Life in Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*; 164; 472–478.

Halbesma, N., Brantsma, A. H., Bakker, S. J. L., Jansen, D. F., Stolk, R. P., De Zeeuw, D., Jong, P. E. D. & Gansevoort, R. T. (2008). Gender Differences in Predictors of the Decline of Renal Function in the General Population. *Kidney International*; 74; 505–512.

Kalsoom, U. (2019). Gender Role in Anxiety, Depression and Quality of Life in Chronic Kidney Disease Patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences*; 36; 251–254.

Kularatna, S., Senanayake, S., Gunawardena, N. & Graves, N. (2019). Comparison of the EQ-5D 3L and the SF-6D (SF-36) Contemporaneous Utility Scores in Patients with Chronic Kidney Disease in Sri Lanka: a Cross-Sectional Survey. *BMJ Open*; 9; e024854.

Pan, C.-W., Wu, Y., Zhou, H.-J., Xu, B.-X., dan Wang, P., 2018. Health-Related Quality of Life and Its Factors of Hemodialysis Patients in Suzhou,

China. *Blood Purification*; 45; 327–333.

- Poder, T. G. & Gandji, E.W. (2016). SF6D Value Sets: a Systematic Review. *Value in Health*; 19; A282.
- Sihombing, J. P. (2019). Cost-Effectiveness Analysis Eritropoetin Alfa Dibandingkan Dengan Eritropoetin Beta Pada Pengobatan Anemia Pasien Penyakit Ginjal Kronik Yang Menjalani Hemodialisis Rutin. *Disertasi*; Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Thaweethamcharoen, T., Noparatayaporn, P., Sritippayawan, S. & Aiyasanon, N. (2019). Comparison of EQ-5D-5L, VAS, and SF-6D in Thai Patients on Peritoneal Dialysis. *Value in Health Regional Issues*; 18; 59–64.
- Wyld, M. L. R., Chadban, S. J. & Morton, R. L. (2016). Improving Our Understanding of Quality of Life in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*; 67; 820–821.
- Yang, F., Lau, T., Lee, E., Vathsala, A., Chia, K. S. & Luo, N. (2015). Comparison of the Preference-Based EQ-5D-5L and SF-6D in Patients with End-Stage Renal Disease (ESRD). *The European Journal of Health Economics*; 16; 1019–1026.

Analisis Boraks pada Jajanan Bakso di Kota Jambi

Borax Analysis on Meatball Snacks in Jambi

Sri Gustini*, Yulianis, Deny Sutrisno

Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Harapan Ibu, Jambi, Indonesia

*Corresponding author: srigustini914@gmail.com

Submitted: 5 Oktober 2020

Accepted: 12 Desember 2020

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Introduction: Food additives is difficult to avoid as they evolve with the times. Based on the Indonesian Minister of Health Regulation No. 33/2012, a chemical compound is known as borax is stated to be a substance that is prohibited from being used in food manufacturing. Meatball is a snack favored by the community. **Objective:** This study aimed to screen the borax content using tumeric paper and a UV-Vis spectrophotometer at meatball snacks in Jambi City. **Methods:** The types of meatballs taken as samples were stick meatballs, grilled meatballs, and soup meatballs. Each meatball sample is taken from a seller in Jambi City. **Results:** Based on research conducted on samples of meatball soup (k), grilled meatball (b) and meatball stick (t), there were 53 samples from Jambi City. Of the 53 samples analyzed, there was 1 sample containing borax with the code Ft3. **Conclusion:** This study shows that 1 of 53 meatball samples with code Ft3 had borax approximately 0,058%.

Keywords: borax, meatball snacks, uv-vis spectrophotometer, tumeric paper

Abstrak

Pendahuluan: Seiring dengan perkembangan zaman, penambahan bahan tambahan pangan sulit untuk dihindari. Berdasarkan PERMENKES RI No 33 Tahun 2012 salah satu senyawa kimia yang dikenal dengan nama boraks dinyatakan bahan yang dilarang digunakan dalam pembuatan makanan. Bakso merupakan jajanan yang digemari oleh masyarakat. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan skrining kandungan boraks menggunakan kertas tumerik dan kadar boraks dengan spektrofotometer UV-Vis pada jajanan bakso di Kota Jambi. **Metode:** Jenis bakso yang diambil sebagai sampel adalah bakso tusuk, bakso bakar dan bakso kuah. Setiap sampel bakso dilakukan uji dari penjual di Kota Jambi. **Hasil:** Berdasarkan penelitian yang di lakukan pada sampel bakso kuah (k), bakso bakar (b) dan bakso tusuk (t) terdapat 53 sampel yang berasal dari Kota Jambi. Dari ke 53 sampel yang di analisis terdapat 1 sampel yang mengandung boraks dengan kode Ft3. **Kesimpulan:** Penelitian ini menunjukkan bahwa 1 dari 53 sampel bakso yang dilakukan analisis dengan kertas tumerik terdapat 1 sampel dengan kode Ft3 yang terdeteksi mengandung boraks. Kadar boraks dalam sampel Ft3 sebesar 0,058%.

Kata kunci: boraks, jajanan bakso, kertas tumerik, spektrofotometer uv-vis

PENDAHULUAN

Keamanan pangan merupakan salah satu masalah yang harus mendapatkan perhatian terutama di negara berkembang seperti Indonesia, karena bisa berdampak buruk terhadap kesehatan termasuk bahan pangan. Fungsi bahan tambahan pangan khususnya bahan pengawet menjadi semakin penting. Sejalan dengan kemajuan zaman banyak bahan tambahan pangan dalam

harga yang relatif murah akan mendorong peningkatan pemakain tambahan pangan yang murah (Triastuti dkk., 2013).

Saat ini, industri pangan di Indonesia telah berkembang sangat pesat, ditandai dengan banyaknya industri kecil maupun besar memproduksi berbagai macam makanan, sehingga banyak pedagang menggunakan bahan-bahan adiktif yang relatif murah

seperti boraks. Boraks merupakan senyawa kimia berbahaya untuk pangan dengan nama kimia natrium tetraborat (Binus University, 2016). Boraks dapat mengakibatkan berbagai penyakit seperti gangguan pada janin, gangguan proses reproduksi, menimbulkan iritasi pada lambung dan menyebabkan gangguan pada ginjal, hati dan testis (Fitri dkk., 2018). Konsumsi makanan yang memiliki kandungan boraks dapat berdampak pada kesehatan seperti pusing, mual, muntah mencret dan dapat mengakibatkan kerusakan ginjal bahkan kematian (Kresnadipayana & Dwi, 2017).

Di Kota jambi boraks dikenal dengan nama bleng atau pijer yang disalahgunakan sebagai bahan tambahan pangan yang bertujuan untuk pengenyal ataupun sebagai pengawet. Bakso adalah jenis makanan bulat yang terbuat dari tepung, daging, ayam dl. Kota Jambi terdiri dari 11 Kecamatan yaitu Kecamatan Pelayangan, Danau Teluk, Telanaipura, Danau Sipin, Kota Baru, Paal Merah, Jambi Selatan, Jambi Timur, Alam Barajo, Pasar Jambi dan Jelutung. Tujuan penelitian ini yaitu “menganalisis kandungan dan kadar boraks dengan spektrofotometer UV- Vis pada jajanan bakso di Kota Jambi”.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan metode penelitian eksperimental yaitu mengetahui adanya kandungan boraks dalam jajanan bakso kuah, bakso bakar dan bakso tusuk di Kota Jambi. Masing – masing sampel di ambil dari pedagang bakso di kota jambi secara purposive sampling.

Alat dan bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu-1800), Batang Pengaduk (pyrex), Labu Erlenmeyer 100 mL (pyrex), Gelas piala, Gelas ukur, Labu ukur, Lumpang, Alu, Kertas saring, Pipet ukur 5 mL, Sentrifus (Hettich), Vial 10 mL, Bunsen, Kaki tiga, Penangas air (waterbath), Drying oven, Cawan penguap dan Kertas tumerik. Bahan yang di pakai pada penelitian ini adalah sampel bakso kuah, bakso bakar, bakso tusuk yang di peroleh dari pedagang yang berjualan di Kota Jambi, alkohol 70% (pa), air suling, kunyit, asam sulfat pekat (pa), asam asetat glasial (pa), etanol 96% (pa), kurkumin 0,125%, dan serbuk boraks.

Prosedur kerja

Pengambilan sampel

Sampel di ambil dari pedagang di Kota Jambi yang terdapat jajanan bakso seperti sampel bakso kuah (k), bakso bakar (b) dan bakso tusuk (t). terdapat 53 sampel yang berasal dari kota jambi secara purposive sampling

dengan jumlah sampel yang berbeda-beda disetiap tempat yaitu 2 sampel dari Pelayangan, 2 sampel dari Danau Teluk, 5 sampel dari Telanaipura, 5 sampel dari Danau Sipin, 6 sampel dari Kota Baru, 8 sampel dari Paal Merah, 6 sampel dari Jambi Selatan, 5 sampel dari Alam Barajo, 6 sampel dari Jambi Timur, 4 sampel dari Pasar Jambi dan 4 sampel dari Jelutung.

Lima puluh tiga sampel bakso yang terdiri dari 39 bakso kuah (k), 10 bakso bakar (b) dan 4 bakso tusuk (t) telah di analisis dari kota jambi. Sampel di pilih berdasarkan ciri - ciri bakso yang mengandung boraks. Tiap sampel di beri kode A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,K sampel A dari Pelayangan, sampel B dari Danau Teluk, sampel C dari Telanaipura, sampel D dari Danau Sipin, sampel E dari Kota Baru, sampel F dari Paal Merah, sampel G dari Jambi Selatan, sampel H dari Alam Barajo, sampel I dari Jambi Timur, sampel J dari Pasar Jambi dan sampel K dari Jelutung.

Tiap sampel yang di ambil dilakukan uji kualitatif menggunakan kertas tumerik. Sampel yang positif mengandung boraks di uji kuantitatif menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

Pembuatan pereaksi pendeteksi boraks menggunakan kertas tumerik

Proses pembuatan pereaksi boraks ini diawali dengan mengupas kunyit sebanyak 100 g lalu dicuci dan diparut. Lalu air kunyit disaring dengan kertas saring. Air kunyit yang di dapatkan lalu di tampung dan diukur menggunakan gelas ukur. Kemudian tambahkan sebanyak 5 ml alkohol 70% ke dalam 50 ml air kunyit yang di dapatkan. Mengambil kertas saring, gunting persegi ukuran 8 x 8 cm dan mencelupkan kedalam air kunyit, bolak baliklah menggunakan pinset sampai merata pada seluruh permukaan kertas saring. Kertas di letakkan pada loyang dan di angin -anginkan agar kering, setelah kering kertas yang berukuran 8 x 8 cm di potong menjadi ukuran 1 cm (Hartati, 2017).

Analisis boraks secara kualitatif dengan kertas tumerik

Sampel ditimbang sebanyak 1 g lalu di tambahkan aqua dest 1:10. Campuran ini lalu di haluskan dengan lumpang dan disaring menggunakan kertas saring. Cairan yang telah di saring di tempatkan dalam gelas piala. Celupkan kertas tumerik yang telah di siapkan ke dalam cairan sampel selama 1 - 2 menit. Uji positif ditandai dengan perubahan warna na dari kuning menjadi merah kecoklatan maka dapat disimpulkan bahwa sampel positif mengandung boraks (Hartati, 2017).

Pembuatan supernatan dari bakso

Sampel bakso diperalkukan semua sama yaitu dengan di timbang 5 g lalu di tambahkan dengan 10 mL aqua dest. Sampel di gerus atau di halus dengan lumpang. Setelah di haluskan, sampel dimasukan ke dalam tabung sentry fusa. Proses sentrifugasi dilakukan selama kurang lebih 2 menit dengan menggunakan kecepatan 3000 rpm. Bagian super nata kemudian di ambil dengan cara di saring dengan kertas saring dan di cuci lagi dengan aqua dest. Supernatan yang di dapatkan di tambahkan dengan aqua dest sampai dengan 25 ml. Larutan supernatan tersebut akan digunakan untuk analisis boraks secara kuantitatif dengan spektrofotometer UV-Vis (Pane, 2012).

Penentuan kadar boraks

Analisis panjang gelombang maksimum dan pembuatan kurva standar boraks.

Timbang 10 mg serbuk boraks dan dilarutkan dengan aqua dest sampai dengan 100 mL di labu ukur sehingga konsentrasi larutan 100 µg/mL. Encerkan menjadi konsentrasi sebesar 2,5 µg/mL, 5 µg/mL, 10 µg/mL, 20 µg/mL, 30 µg/mL dengan cara larutan induk di pipet sebesar 0,25 mL, 0,5 mL, 1 mL, 2 mL dan 3 mL.

Dari larutan induk yang telah dipipet masing-masing larutan di masukan kedalam cawan porselin. Kemudian 2 mL larutan NaOH 10% ditambahkan pada larutan standar kemudian di panaskan diatas penangas air sampai larutan kering. Pemanasan di lanjutkan dengan oven pada suhu 50°C selama 5 menit. Ditambahkan larutan air kunyit 0,125% sebanyak 2 mL lalu dipanaskan sambil di aduk selama 2 menit. Setelah larutan dingin di tambahkan 2 mL larutan asam sulfat dan 2 mL asam asetat. Aduk larutan sampai tidak ada warna kuning dan diamkan selama 8 menit, lalu larutan ditambahkan sedikit etanol. Kemudian disaring larutan dengan kertas saring lalu dimasukan kedalam labu ukur 10 ml dan encerkan dengan etanol 96% sampai garis tanda.

Untuk penentuan panjang gelombang maksimum digunakan larutan standar boraks 20 µg/ml dari boraks murni. Larutan ini diamati serapannya pada panjang gelombang antara 400 - 600 nm pada alat spektrofotometer UV-Vis (Pane, 2012). Dalam penentuan kurva standar dengan mengukur nilai serapan larutan standar yang telah diperoleh panjang gelombang maksimum.

Penentuan kadar boraks pada sampel bakso menggunakan spektrofotometer UV-Vis

Larutan supernatan yang telah disiapkan dipipet sebanyak 1 mL lalu di tambahkan dengan NaOH 10 %

sebanyak 2 mL dalam cawan porselin. Panaskan cawan tersebut sampai larutan kering. Pemanasan dilanjutkan dengan oven pada suhu 50°C selama 5 menit. Setelah kering tambahkan larutan air kunyit dan dipanaskan sambil di aduk selama 2 menit lalu dinginkan. Setelah dingin, tambahkan 2 mL larutan asam sulfat dan 2 mL asam asetat kemudian aduk larutan sampai kuningnya hilang. Diamkan larutan tersebut selama 8 menit dan tambahkan sedikit etanol dan disaring dengan penyaring. masukkan kedalam labu ukur 10 mL dan encerkan dengan etanol 96% sampai garis tanda. Hasil saringan tersebut di kumpulkan dan di tentukan panjang gelombang maksimum lalu diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum dengan menggunakan blanko etanol 96%, blanko tersebut tidak menggunakan overlay antara lartan standar dengan lartan sampel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang di lakukan pada sampel bakso kuah (k), bakso bakar (b) dan bakso tusuk (t) terdapat 53 sampel yang berasal dari Kota Jambi. Dari ke 53 sampel yang di analisis terdapat 1 sampel yang mengandung boraks dengan kode Ft3.

Uji kualitatif pada penelitian ini menggunakan kertas tumerik. Kertas tumerik adalah kertas yang terbuat dari kertas saring yang di celupkan ke dalam ekstrak kunyit. Kertas tumerik yang telah dibuat dilakukan uji kesetabilannya mendeteksi boraks dalam waktu 21 hari dalam larutan boraks. Pada hari ke 6 - 21 mengalami penurunan yang di tandai dengan warna merah kecoklatan yang memudar. Kertas tersebut stabil dalam 5 hari. Jika sampel positif mengandung boraks maka warna akan berubah dari kuning menjadi merah kecoklatan (Suseno, 2019). Penambahan boraks dalam makanan khususnya bakso merupakan suatu pelanggaran dalam proses produksi makanan olahan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa 53 sampel bakso yang di uji dengan kertas tumerik terdapat 52 sampel yang tidak mengalami perubahan warna (negatif) dan 1 sampel yang mengalami perubahan warna dari kuning berubah menjadi warna merah kecoklatan seperti tertera pada Tabel 1. Konsentrasi sampel di peroleh 11,76 ug/mL, boraks dalam makanan tidak boleh sama sekali dikondumsi (Kresnadipayana & Dwi, 2017). Konsentrasi kurkumin itu berdasarkan jurnal org lain. Kurkumin dapat menguraikan ikatan-ikatan boraks (Na₂B₄O₇·10H₂O) menjadi asam borat (H₃BO₃) yang akan mengikat warna (merah kecoklatan) yang di sebut dengan senyawa boron cyano kurkumin kompleks atau kelat rosasianin (Widelia dkk., 2018).

Tabel 1. Hasil uji boraks dengan kertas tumerik

No.	Sampel	Sebelum Pengujian	Setelah Pengujian	Hasil
1.	Sampel At1	Kuning	Kuning	Negatif (-)
2.	Sampel Ak1	Kuning	Kuning	Negatif (-)
3	Sampel Bb1	Kuning	Kuning	Negatif (-)
4	Sampel Bk2	Kuning	Kuning	Negatif (-)
5	Sampel Cb2	Kuning	Kuning	Negatif (-)
6	Sampel Ck3	Kuning	Kuning	Negatif (-)
7	Sampel Ck4	Kuning	Kuning	Negatif (-)
8	Sampel Ck5	Kuning	Kuning	Negatif (-)
9	Sampel Ck6	Kuning	Kuning	Negatif (-)
10	Sampel Db3	Kuning	Kuning	Negatif (-)
11	Sampel Dk7	Kuning	Kuning	Negatif (-)
12	Sampel Dk8	Kuning	Kuning	Negatif (-)
13	Sampel Dk9	Kuning	Kuning	Negatif (-)
14	Sampel Dk10	Kuning	Kuning	Negatif (-)
15	Sampel Eb4	Kuning	Kuning	Negatif (-)
16	Sampel Et2	Kuning	Kuning	Negatif (-)
17	Sampel Eb5	Kuning	Kuning	Negatif (-)
18	Sampel Eb6	Kuning	Kuning	Negatif (-)
29	Sampel Ek11	Kuning	Kuning	Negatif (-)
20	Sampel Ek12	Kuning	Kuning	Negatif (-)
21	Sampel Fb7	Kuning	Kuning	Negatif (-)
22	Sampel Fb8	Kuning	Kuning	Negatif (-)
23	Sampel Fk13	Kuning	Kuning	Negatif (-)
24	Sampel Ft3	Kuning	Merah kecoklatan	Positif (+)
25	Sampel Fk14	Kuning	Kuning	Negatif (-)
25	Sampel Fk15	Kuning	Kuning	Negatif (-)
27	Sampel Fk16	Kuning	Kuning	Negatif (-)
28	Sampel Fk17	Kuning	Kuning	Negatif (-)
29	Sampel Gb9	Kuning	Kuning	Negatif (-)
30	Sampel Gk18	Kuning	Kuning	Negatif (-)
31	Sampel Gk19	Kuning	Kuning	Negatif (-)
32	Sampel Gk20	Kuning	Kuning	Negatif (-)
33	Sampel Gk21	Kuning	Kuning	Negatif (-)
34	Sampel Gk22	Kuning	Kuning	Negatif (-)
35	Sampel Hb10	Kuning	Kuning	Negatif (-)
36	Sampel Hk23	Kuning	Kuning	Negatif (-)
37	Sampel Hk24	Kuning	Kuning	Negatif (-)
38	Sampel Hk25	Kuning	Kuning	Negatif (-)
49	Sampel Hk26	Kuning	Kuning	Negatif (-)
40	Sampel It4	Kuning	Kuning	Negatif (-)
41	Sampel Ik27	Kuning	Kuning	Negatif (-)
42	Sampel Ik28	Kuning	Kuning	Negatif (-)
43	Sampel Ik29	Kuning	Kuning	Negatif (-)
44	Sampel Ik30	Kuning	Kuning	Negatif (-)
45	Sampel Ik31	Kuning	Kuning	Negatif (-)
46	Sampel Jk32	Kuning	Kuning	Negatif (-)
47	Sampel Jk33	Kuning	Kuning	Negatif (-)
48	Sampel Jk34	Kuning	Kuning	Negatif (-)
49	Sampel Jk35	Kuning	Kuning	Negatif (-)
50	Sampel Kk36	Kuning	Kuning	Negatif (-)
51	Sampel Kk37	Kuning	Kuning	Negatif (-)
52	Sampel Kk38	Kuning	Kuning	Negatif (-)
53	Sampel Kk39	Kuning	Kuning	Negatif (-)





Berdasarkan analisis pada penelitian ini sampel Ft3 yang memiliki kandungan boraks mempunyai tekstur yang lebih kenyal, cenderung agak putih dan

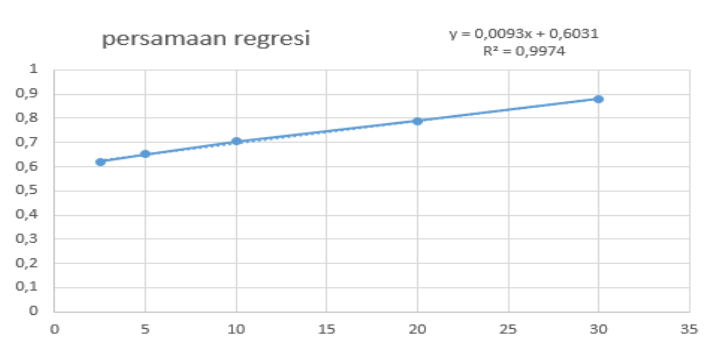
penyimpanan lebih tahan lama. Pada penelitian lainnya diperoleh panjang gelombang max boraks 428 nm sedangkan pada penelitian ini panjang gelombang max

yang di dapat adalah 422,50 nm (Kresnadipayana & Dwi, 2017). Perbedaan panjang gelombang maksimum ini di sebabkan karena preparasi sampel yang berbeda karena proses penyiapan sampel yang berbeda

mempengaruhi panjang gelombang sehingga tercipta panjang gelombang yang berbeda tertera pada Tabel 2 dan hasil pengukuran serapan seri konsentrasi larutan standar boraks pada Gambar 1.

Tabel 2. Hasil dari uji kertas tumerik pada sampel bakso

No	Sampel	Hasil	Sebelum Uji	Setelah Uji
1	Sampel Fk13	Negatif (-)		
2	Sampel Ft3	Positif (+)		



Gambar 1. Kurva standar boraks; y (persamaan regresi), R² (koefisien determinasi)

Pada penelitian ini didapatkan nilai koefisien korelasi (R²) yaitu 0,9974 Nilai koefisien korelasi yang telah di peroleh merupakan hubungan antara konsentrasi larutan standar boraks dengan absorbansinya yaitu telah memenuhi kriteria (parameter) linier. Nilai range linier yang di peroleh bahwa kurva kalibrasi tersebut berlaku hukum lambert-beer (Sayuthi & Puji, 2017). Pengujian boraks pada sampel di dapatkan panjang gelombang 422,50 nm Dengan nilai rata-rata absorbansi 0,712483 dengan pengulangan sebanyak tiga kali. Hasil pengukuran absorbansi menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi maka semakin besar pula absorbansi yang di peroleh (Sayuthi & Puji, 2017).

Pemeriksaan kandungan boraks pada bakso Ft3 awalnya menggunakan uji kualitatif menggunakan kertas tumerik dan uji kuantitatif yaitu spektrofotometer UV-Vis. Langkah pertama dilakukan pengujian sampel dengan kertas tumerik dimana kertas tumerik ini mengandung senyawa kurkumin yang berfungsi untuk membentuk kompleks boron dan reaksi atau molekul kompleks yang terbentuk (Silalahi dkk., 2010; Triastuti dkk. 2013. Nurkholidah & Jose, 2012). Selanjutnya di

lakukan uji kuantitatif dengan spektrofotometri UV-Vis dengan men sentrifus sampel untuk mempercepat dan mempermudah pengambilan larutan super natant sampel. Air kunyit 0,125% bertujuan untuk membantu membentuk kompleks warna rosa (kelat rosasianin) dan reaksi/molekul kompleks yang terbentuk sehingga dapat menyerap sinar pada daerah UV (Silalahi. Dkk 2010; Triastuti dkk. 2013. Nurkholidah & Jose, 2012). Larutan asam sulfat pekat dan asam asetat glasial berfungsi mempermudah menguraikan boraks menjadi asam borat (Kresnadipayana & Dwi, 2017). Larutan etanol berfungsi melarutkan kurkumin secara sempurna.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa terdapat 1 sampel dengan kode Ft3 yang terdeteksi mengandung boraks. Kadar boraks dalam sampel Ft3 sebesar 0,058%.

Untuk penelitian selanjutnya dapat meneliti kandungan boraks pada Lontong, Cilok, Kerupuk Mentah dan Tahu yang ada di pasar Kota Jambi dengan

Spektrofotometer UV-Vis pada semua sampel yang digunakan. Sebaiknya pada masyarakat sekitar lebih berhati-hati dalam mengkonsumsi bakso, lebih baik menanyakan terlebih dahulu kandungan dari bakso tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

Binus University. (2016). Boraks Pada Pangan. Jakarta: Binus University.

Fitri, M. A., Rahkadima, Y. T., Dhaniswara, T. K., A'yuni, Q. & Febriati, A. (2018). Identifikasi Makanan yang Mengandung Boraks dengan Menggunakan Kunyit di Desa Bulusidokare Kecamatan Sidoarjo Kabupaten Sidoarjo. *Jurnal of Science and Social Development*; 1; 9–15.

Hartati, F. K. (2017). Analisis Boraks Secara Cepat, Mudah Dan Murah Pada Kerupuk. *Jurnal Teknologi Proses Dan Inovasi Industri*; 2; 33–37.

Kresnadipaya, D. & Dwi, L. (2017). Penentuan Kadar Boraks pada Kurma dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Wiayata*; 4; 23-30.

Nurkholidah, I., M., & Jose, C. (2012). Analisis Kandungan Boraks pada Jajanan Bakso Tusuk di Sekolah Dasar di Kecamatan Bangkinang Kabupaten Kampar. *Jurnal Ilmu Lingkungan*; 6;

134-145.

Pane, I. S, Nuraini, D. & Cahaya, I. (2012). Analisis Kandungan Boraks ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$) Pada Roti Tawar yang Bermerek dan Tidak Bermerek yang Dijual di Kelurahan Padang Bulan Kota Medan Tahun 2012. *Pharmakon*; 2; 1-2.

Sayuthi, M. I. & Puji, K. (2017). Validasi Metode Analisis Dan Penetapan Kadar Paracetamol Dalam Sediaan Tablet Secara Spektrofotometri uv-visible. *Prosiding; Seminar Nasional Kimia FMIPA Unesa*.

Silalahi, J., Meliala, I. & Panjaitan, L. (2010). Pemeriksaan Boraks di dalam Bakso di Medan. *Majalah Kedokteran Indonesia*; 60; 521-525.

Suseno, D. (2019). Analisis Kualitatif dan Kuantitatif Kandungan Boraks pada Bakso Menggunakan Kertas Turmeric, FT-IR Spektrometer dan Spektrofotometer Uv -Vis. *Indonesian Journal of Halal*; 2; 1-9.

Triastuti, E., Fatimawali & Revolta, M. (2013). Analisis Boraks pada Tahu yang Diproduksi di Kota Manado. *Jurnal Ilmiah Farmasi*; 2; 69–74.

Widelia, P., Farizall, J. & Narti, M. (2018). Identifikasi Kandungan Boraks pada Mie Basah di Pasar Tradisional Kota Bengkulu. *Jurnal of Nursing and Public Health*; 6; 58-62.

Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Neuroprotektif pada Pasien Stroke Iskemik di Rumah Sakit Stroke Nasional Bukittinggi

Rationality of Neuroprotective Drug Use in Ischemic Stroke Patients at the Bukittinggi National Stroke Hospital

Dita Permatasari, Dian Ayu Juwita*, Rahmi Yosmar, Julio Fajar Rahmat Illahi
Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

*Corresponding author: dianayujuwita@phar.unand.ac.id

Submitted: 15 November 2020

Accepted: 19 Desember 2020

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Background: Ischemic stroke is caused by local thrombus formation or embolism that occurs in the cerebral arteries. This causes a lack of blood flow so that the oxygen needed by brain tissue is also reduced. The incidence of ischemic stroke reaches 87%, the highest number of all other stroke cases. Neuroprotective drugs are one of the therapies aimed at reducing nerve damage caused by ischemic strokes. **Objective:** This study aimed to determine the demographic characteristics of ischemic stroke patients, patterns of drug used and the rationality for neuroprotective medicines of ischemic stroke patients. **Methods:** This study was designed as observational in which the data were collected from from inpatient medical record data in 2019 as many as 280 patients retrospectively. The data obtained will be compared to predetermined treatment standards. **Results:** The results showed that the greatest number of ischemic stroke patients was male by 63.2% with an age range of 55 - 64 years by 39%. The highest percentage of the latest educational status is high school reaching 47.1%, followed by the most employment status, namely IRT, with 28.2%. The most widely used neuroprotective drug is citicoline at 53.2%, with intravenous administration routes reaches 51.8%. The evaluation of neuroprotective drugs' rationality in the hospital included 100% appropriate indication, 99.3% appropriate patient, 100% appropriate medication, 97.9% appropriate dose, and 99.3% appropriate drug administration. **Conclusions:** The incidence of irrational therapy was still found in 8 patients, spread over on appropriate patient, right dose, and right drug administration.

Keywords: ischemic stroke, neuroprotective drug, rationality

Abstrak

Pendahuluan: Stroke iskemik disebabkan oleh pembentukan trombus lokal atau emboli yang terjadi pada arteri serebral. Hal tersebut menyebabkan kurangnya aliran darah sehingga oksigen yang dibutuhkan oleh jaringan otak juga berkurang. Angka kejadian stroke iskemik mencapai 87% yang merupakan angka tertinggi dari seluruh kasus stroke lainnya. Obat neuroprotektif termasuk salah satu terapi yang ditujukan untuk mengurangi kerusakan saraf yang disebabkan oleh serangan stroke iskemik. **Tujuan:** Tujuan penelitian ini untuk mengetahui karakteristik demografi pasien stroke iskemik, pola penggunaan obat dan rasionalitas obat neuroprotektif pada pasien stroke iskemik. **Metode:** Metode penelitian ini adalah observasional yang diambil dari data rekam medik instalasi rawat inap (n = 280) tahun 2019 secara retrospektif. Data yang diperoleh akan dibandingkan terhadap standar pengobatan yang telah ditetapkan. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik terbanyak yaitu laki-laki sebesar 63,2% dengan rentang usia 55 - 64 tahun sebesar 39%. Persentase tertinggi dari status pendidikan terakhir yaitu SLTA mencapai 47,1%. diikuti dengan status pekerjaan terbanyak yaitu IRT sebesar 28,2%. Penggunaan obat neuroprotektif paling banyak digunakan adalah sitikolin sebesar 53,2% dengan rute pemberian secara intravena mencapai 51,8%. Evaluasi rasionalitas penggunaan obat neuroprotektif pada rumah sakit tersebut antara lain, tepat indikasi 100%, tepat pasien 99,3%, tepat obat 100%, tepat dosis 97,9%, dan tepat frekuensi pemberian

obat 99,3%. **Kesimpulan:** Kejadian terapi tidak rasional masih ditemukan pada 8 orang pasien tersebar pada indikator tepat pasien, tepat dosis dan tepat frekuensi pemberian obat.

Kata kunci: obat neuroprotektif, rasionalitas, stroke iskemik

PENDAHULUAN

Stroke adalah penurunan sistem saraf pusat secara tiba-tiba yang berlangsung selama 24 jam dan dapat berakhir kematian (Fagan & Hess, 2019). Di Indonesia, diperkirakan penduduk yang terdiagnosa stroke sekitar 500.000 orang setiap tahunnya, kemudian sekitar 125.000 orang meninggal dunia dan sisanya mengalami kecacatan akibat serangan stroke (Siti & Chatarina, 2016). Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan di tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi kejadian stroke di Indonesia dari 7 per 1000 penduduk pada tahun 2013 meningkat menjadi 10,9 per 1000 penduduk pada tahun 2018 berdasarkan diagnosis dokter (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Berdasarkan penyebab terjadinya, stroke terbagi atas stroke iskemik dan hemoragik. Stroke iskemik disebabkan oleh pembentukan trombus lokal atau emboli yang terjadi pada arteri serebral. Hal tersebut menyebabkan kurangnya aliran darah sehingga oksigen yang dibutuhkan oleh jaringan otak juga berkurang. Angka kejadian stroke iskemik mencapai 87% yang merupakan angka tertinggi dari seluruh kasus stroke lainnya (Fagan & Hess, 2019).

Stroke dapat menyebabkan gangguan fisik atau disabilitas, dimana bagian tubuh itu tidak mampu berfungsi sebagaimana mestinya (Alldredge dkk., 2013). Ketidakmampuan ini terjadi karena kerusakan sel-sel otak akibat stroke yang dapat menyebabkan kecatatan fungsi antara lain sensorik, motoric dan kognitif (Wittenauer & Smith, 2012). Gangguan fungsi kognitif yang muncul umumnya kelainan persepsi, atensi, bahasa, memori, emosi, dan fungsi eksekutif (Menteri Kesehatan RI, 2010). Gangguan kognitif dapat diatasi dengan penggunaan obat neuroprotektif. Tujuan terapi neuroprotektif untuk mengurangi kerusakan saraf yang disebabkan oleh serangan stroke iskemik (Pathan, 2012). Di Indonesia, neuroprotektif yang sering digunakan adalah pirasetam dan sitikolin (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI), 2016).

Pada beberapa penelitian sebelumnya ditemukan ketidaktepatan indikasi, dimana obat neuroprotektif diberikan kepada pasien stroke hemoragik yang seharusnya diberikan kepada pasien stroke iskemik (Nurhaini dkk., 2018). Selain itu, ditemukan ketidaktepatan dosis obat neuroprotektif pada pasien

stroke iskemik yang mencapai 35% (Febriola, 2019). Penelitian lainnya di RSUD DR. M. Djamil Padang juga menunjukkan ketidaktepatan dosis terkait penggunaan obat neuroprotektif pada pasien stroke iskemik (Zhafira, 2018).

Salah satu bentuk pelayanan farmasi klinik yang menjadi tanggung jawab seorang apoteker adalah evaluasi penggunaan obat (EPO), dimana salah satu yang perlu dievaluasi yaitu kerasionalan penggunaan obat guna memberikan terapi yang efektif, efisien dan aman bagi pasien. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik demografi pasien stroke iskemik, mengetahui pola penggunaan obat neuroprotektif, dan mengetahui rasionalitas penggunaan obat neuroprotektif yang meliputi ketepatan indikasi, obat, pasien, dosis, serta frekuensi pemberian obat pada pasien stroke iskemik.

METODE

Rancangan penelitian

Metode pada penelitian ini adalah observasional dengan membandingkan data yang diperoleh dengan standar pengobatan yang telah ditetapkan. Data diambil secara retrospektif. Data yang diambil yaitu data rekam medis di Instalasi Rawat Inap RSSN Bukittinggi pasien stroke iskemik tahun 2019 sebanyak 280 pasien dengan menggunakan metode *systematic random sampling*.

Kriteria penderita

Kriteria inklusi yaitu pasien dengan diagnosa utama stroke iskemik yang menerima terapi obat neuroprotektif sedangkan untuk kriteria eksklusi yaitu pasien dengan diagnosa utama stroke iskemik yang menerima terapi obat neuroprotektif namun dengan data rekam medik yang tidak lengkap dan tidak jelas.

Pengambilan data

Data yang dikumpulkan berupa data demografi (jenis kelamin, umur, pendidikan terakhir, pekerjaan), data klinik (diagnosa, riwayat penyakit, dan penyakit penyerta pasien) dan data penggunaan obat neuroprotektif (nama obat, dosis, frekuensi dan rute pemberian obat). Penelitian dilaksanakan dengan surat izin penelitian dari direktur rumah sakit dengan nomor DM.01.01/6/28/11/2020.

Penetapan standar penggunaan obat

Kriteria pasien dikatakan sudah mendapatkan terapi obat neuroprotektif secara rasional apabila memenuhi indikator tepat indikasi, obat, pasien, dosis dan frekuensi. Standar penggunaan obat yang menjadi rujukan yaitu *Guideline* stroke tahun 2011 oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI), *Clinical pathway* dan panduan klinik pasien stroke iskemik RSSN Bukittinggi, Buku *Martindale "The Complete Drug Reference"* edisi 36 (Sweetman, 2009), serta Buku "Pedoman Tata Laksana Cedera Otak" edisi kedua (Tim, 2014).

Analisis data

Data dianalisis secara deskriptif, kemudian data ditabulasikan dan dibandingkan terhadap standar pengobatan yang telah ditetapkan. Hasil analisis akan menunjukkan persentase rasionalitas yaitu persentase masing-masing dari tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, tepat obat dan tepat frekuensi pemberian obat penggunaan obat neuroprotektif pada pasien stroke iskemik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 280 sampel yang didapatkan, distribusi pasien stroke iskemik terbanyak sesuai hasil pada Tabel 1 yaitu pada laki-laki (63,2%), rentang umur 56 - 65 tahun (39%), pendidikan terakhir Sekolah Lanjutan Tingkat Atas (SLTA) (47,1%) dan pada pekerjaan Ibu Rumah Tangga (IRT) (28,2%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik terbanyak yaitu pada laki-laki. Kebiasaan yang sering dilakukan laki-laki seperti merokok dan mengonsumsi alkohol dapat memicu terjadinya stroke iskemik (Sultradewi dkk, 2019). Pada wanita, terdapat hormone estrogen yang memiliki efek positif terhadap sirkulasi serebral yang dapat melindungi wanita dari kejadian stroke iskemik sehingga wanita lebih sedikit menjadi penderita dibandingkan laki-laki (Goldstein dkk., 2011; Lisabeth & Bushnell, 2012). Pada kategori kelompok umur, paling banyak ditemukan adalah pasien pada rentang umur 56 - 65 tahun dikarenakan semakin bertambahnya umur, maka semakin kurang optimalnya fungsi organ termasuk pembuluh darah otak (Kristiyawati dkk, 2009).

Tabel 1. Karakteristik demografi pasien stroke iskemik (n = 280 orang)

Kategori	Jumlah Pasien (orang)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
- Laki-laki	177	63,2
- Perempuan	103	36,8
Kelompok Umur		
- 5 - 11 tahun	0	0
- 12 - 16 tahun	0	0
- 17 - 25 tahun	0	0
- 26 - 35 tahun	1	0,3
- 36 - 45 tahun	19	6,8
- 46 - 55 tahun	54	19,3
- 56 - 65 tahun	109	39
- > 65 tahun	97	34,6
Pendidikan		
- Tidak Sekolah	27	9,6
- SD	64	22,9
- SLTP	26	9,3
- SLTA	132	47,1
- DIII	9	3,2
- DIV/S1	22	7,9
Pekerjaan		
- PNS	33	11,8
- POLRI	1	0,3
- Swasta	43	15,4
- Pelajar/Mahasiswa	0	0
- Pedagang	53	18,9
- Supir	1	0,3
- Buruh	55	19,6
- Petani	4	1,4
- IRT	79	28,2

Untuk hasil penelitian pada kategori pendidikan tersebut dikaitkan dengan rendahnya pengetahuan seseorang, dimana informasi tentang kesehatan yang didapat pun akan berkurang sehingga kemampuan berperilaku suatu individu untuk mencapai kesehatan tidak optimal. Pekerjaan yang paling banyak ditemukan pada pasien stroke iskemik yaitu ibu rumah tangga (IRT). Hasil tersebut dikaitkan dengan rentannya seorang IRT mengalami kondisi stress dalam mengatur internal rumah tangga. Stress dapat dianggap sebagai salah satu faktor resiko yang paling berpengaruh terhadap terjadinya stroke (Adientya & Handayani, 2012).

Berdasarkan Tabel 2, hasil penelitian menunjukkan obat neuroprotektif yang paling banyak diberikan pada pasien yaitu sitikolin (53,6%). Selanjutnya, pada Tabel

3 menunjukkan hasil penelitian terkait dengan evaluasi rasionalitas penggunaan obat neuroprotektif. Didapatkan tepat indikasi sebesar 100% karena penggunaan obat neuroprotektif sudah sesuai dengan pedoman atau literatur yang digunakan yaitu bahwa obat neuroprotektif diberikan kepada pasien dengan indikasi stroke iskemik. Pada level neuronal, sitikolin akan menambah sintesis phosphatidylcholine yang dapat memperbaiki membrane sel. Selain itu, meningkatkan produksi glutathione yang berfungsi sebagai antioksidan endogen otak terhadap radikal bebas (Praja dkk., 2013). Sedangkan pirasetam bekerja dengan mengelilingi gugus polar fosfolipid membentuk ikatan obat-lipid yang berperan dalam memperbaiki fluiditas membran sel (Lutsep, 2015; Winblad, 2005).

Tabel 2. Pola penggunaan obat neuroprotektif (n = 280 orang)

Nama Obat	Jumlah Pasien (orang)	Persentase (%)
Sitikolin	150	53,6
Pirasetam	125	44,6
Sitikolin & Pirasetam	5	1,8

Tabel 3. Evaluasi rasionalitas penggunaan obat neuroprotektif pada pasien stroke iskemik (n = 280 orang)

Indikator Rasionalitas	Jumlah Kejadian	Persentase (%)
Tepat Indikasi	280	100
Tepat Pasien	278	99,3
Tepat Obat	280	100
Tepat Dosis	274	97,9
Tepat Frekuensi	278	99,3

Pada indikator tepat obat juga didapatkan persentase ketepatannya sebesar 100% karena sudah sesuai dengan pilhan obat neuroprotektif yang tertera dalam Clinical Pathway atau panduan klinis yang dikeluarkan oleh RSSN Bukittinggi yaitu obat pirasetam dan sitikolin.

Pada indikator tepat pasien, ditemukan sebanyak 278 kejadian (99,3%) yang dinyatakan tepat pasien. Terdapat dua kejadian dikategorikan tidak tepat pasien karena memiliki penyakit penyerta gangguan ginjal kronik yang tetap mendapatkan pirasetam dengan dosis normal. Pirasetam tidak seharusnya diberikan pada pasien dengan gangguan hati dan gangguan ginjal (Sweetman, 2009). Pirasetam diekresikan hampir 90% di ginjal dalam bentuk fraksi obat yang utuh oleh karena itu pada pasien dengan gangguan ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis (Winblad, 2005; Drugbank, 2020). Prinsip penyesuaian dosis pirasetam adalah terapi optimal, namun meminimalisir kejadian toksisitas (Via-Sosa dkk. 2013).

Pada ketepatan dosis, didapatkan 274 kejadian (97,9%) dinyatakan tepat dosis. Sedangkan 2,1%

lainnya dinyatakan tidak tepat dosis karena tidak sesuai dengan pedoman penggunaan obat yang digunakan. Dalam pedoman tersebut, sitikolin harus diberikan dengan dosis 2 x 500 mg dalam sehari dan pirasetam dengan dosis 2 x 1200 mg pada pasien stroke iskemik. Sebanyak empat pasien dinyatakan tidak tepat dosis karena mendapatkan terapi sitikolin dengan dosis 2 x 250 mg. Sedangkan dua pasien lainnya mendapatkan terapi sitikolin dengan dosis 1 x 500 mg. Dosis obat yang diberikan dibawah dosis terapi yang terdapat pada pedoman.

Pada ketepatan frekuensi pemberian obat neuroprotektif, didapatkan hasil sebanyak 278 kejadian (99,3%) dinyatakan tepat frekuensi. Sedangkan 0,7% lainnya dinyatakan tidak tepat frekuensi karena mendapatkan sitikolin dengan frekuensi satu kali dalam sehari. Hal tersebut tidak sesuai dengan pedoman penggunaan obat yang digunakan, dimana dalam pedoman tersebut sitikolin harus diberikan dua kali sehari dengan dosis 500 mg secara intravena maupun oral. Sitikolin sampai saat ini masih memberikan manfaat pada stroke dengan frekuensi pemberian 2 - 3

kali sehari (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2011).

KESIMPULAN

Penggunaan obat neuroprotektif pada pasien stroke iskemik di RSSN Bukittinggi masih ditemukan sepuluh kejadian terapi neuroprotektif yang tidak rasional pada delapan orang pasien tersebar pada indikator rasionalitas tepat pasien, tepat dosis dan tepat frekuensi pemberian obat. Ada dua dari delapan orang pasien tersebut yang mengalami dua kejadian terapi neuroprotektif tidak rasional sekaligus.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan rasa terima kasih kepada seluruh pihak yang terlibat dan memberikan kontribusi yang berarti dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adientya, G. & Handayani, F. (2012). Stres pada Kejadian Stroke. *Diponegoro Journal of Nursing*; 1; 183–188.
- Allredge, B. K., Corelli, R. L., Ernst, M. E., Guglielmo, B. J., Jacobson, P. A., Kradjan, W. A. & Williams, B. R. (2013). *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs* (Tenth Edit). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business.
- Drugbank. (2020). Drugbank : Piracetam by Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09210>. Accessed: 17 September 2020.
- Fagan, S. C. & Hess, D. C. (2019). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Chapter 20: Stroke (Tenth Edit). New York: Mc Graw Hill Education.
- Febriola, N. T. F. (2019). Drug Related Problems pada Pasien Stroke Iskemik Rawat Inap di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo Tahun 2017. Skripsi; Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Goldstein, L. B., Bushnell, C. D., Adams, R. J., Appel, L. J., Braun, L. T., Chaturvedi, S., Creager, M. A., Culebras, A., Eckel, R. H., Hart, R. G., Hinchey, J. A., Howard, V. J., Jauch, E. C., Levine, S. R., Meschia, J. F., Moore, W.S., Nixon, J. V. & Pearson, T. A. (2011). Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*; 42; 517–584.
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). Jakarta:

Kementerian Kesehatan RI.

- Kristiyawati, S. P., Irawaty, D. & Hariyati, R. T. S. (2009). Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Stroke di Rumah Sakit Panti Wilasa Citarum Semarang. *Jurnal Ilmu Keperawatan dan Kebidanan (JIKK)*; 1; 1–7.
- Lisabeth, L., & Bushnell, C. (2012). Stroke Risk in Women: The Role of Menopause and Hormone Therapy. *The Lancet Neurology*; 11; 82–91.
- Lutsep, H. L. (2015). Neuroprotective Agents in Stroke Overview of Neuroprotective Agents. <https://emedicine.medscape.com/article/1161422-overview>. Accessed: 9 September 2020
- Menteri Kesehatan RI. (2010). Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 263/Menkes/SK/II/2010 tentang Pedoman Rehabilitas Kognitif. Jakarta: Menteri Kesehatan RI.
- Nurhaini, R., Akrom & Jatiningrum, A. (2018). Gambaran Drug Related Problems (DRPs) pada Pasien Stroke Rawat Inap Rumah Sakit X di Yogyakarta. *Artikel Dosen*; Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.
- Pathan, A. B. (2012). Therapeutic Applications of Citicoline and Piracetam as Fixed Dose Combination. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*; 2; 15–20.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. (2011). Guideline Stroke 2011. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). (2016). Panduan Praktik Klinis Neurologi. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia.
- Praja, D. S., Hasmono, D. & Syifa, N. (2013). Studi Penggunaan Obat Neuroprotektan pada Pasien Stroke Iskemik (Penelitian di Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang). *Pharmacy*; 10; 147–159.
- Siti, A., & Chatarina, U. W. (2016). Faktor Risiko Kejadian Stroke Usia Muda. *Berkala Epidemiologi*; 4; 62–73.
- Sultradewi, K. N. M. T., Krismashogi, D. D. & Fatmawati, H. (2019). Gambaran Faktor Risiko dan Tingkat Risiko Stroke Iskemik berdasarkan *Stroke Risk Scorecard* di RSUD Klungkung. *Intisari Sains Medis*; 10; 720–729.
- Sweetman, S. C. (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference (Thirty-six)*. London: Pharmaceutical Press.
- Tim, N. F. U. A. (2014). Pedoman Tatalaksana Cedera Otak (*Guideline in Management of Traumatic*

- Brain Injury*) (Edisi Kedua). Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Via-Sosa, M. A., Lopes, N. & March, M. (2013). Effectiveness of a Drug Dosing Service Provided by Community Pharmacists in Polymedicated Elderly Patients with Renal Impairment - a Comparative Study. *BMC Family Practice*; 14; 96.
- Winblad, B. (2005). Piracetam: a Review of Pharmacological Properties and Clinical Uses. *CNS Drug Reviews*; 11; 169–182.
- Wittenauer, R. & Smith, L. (2012). Priority Medicines for Europe and the World “A Public Health Approach to Innovation” Background Paper “Ischaemic and Haemorrhagic Stroke”. Geneva: WHO.
- Zhafira, D. (2018). Kajian Penggunaan Obat Neuroprotektif pada Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap Neurologi RSUP Dr. M. Djamil Padang (Universitas). *Skripsi*; Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang.

Optimasi Aristoflex® AVC dan Propilen Glikol Gel Tabir Surya Rimpang Kunyit dengan Metode Desain Faktorial

Optimization of Aristoflex® AVC and Propylene Glycol in Turmeric (Curcuma domestica) Rhizome Extract Gel

Arsiaty Sumule^{1*}, Gunawan Pamudji¹, Endang Diyah Ikasari²

¹Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta, Surakarta, Indonesia

²Program Studi Profesi Apoteker, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang, Semarang, Indonesia

*Corresponding author: sumulearsiaty@gmail.com

Submitted: 17 Desember 2020

Accepted: 6 April 2021

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Background: Turmeric (*Curcuma domestica*) contains curcumin suitable for use as a skin protector from ultraviolet (UV). Topical sunscreens need to be developed, which is a gel, the most stable preparation. Optimization is more profitable than trial and error methods in terms of cost, time, and accuracy of results. **Objective:** To determine the effect of combining Aristoflex® AVC and propylene glycol on the physical properties of turmeric rhizome extract gel, as well as the optimum turmeric rhizome extract gel formula and the effect of combining Aristoflex® AVC and propylene glycol on the SPF value of turmeric rhizome extract gel. **Methods:** Gel had been made into four formulas with the composition of Aristoflex® AVC 1% and 3% and propylene glycol 5% and 10%. The parameters were spreadability, adhesion, viscosity, and SPF values calculated in vitro using spectrophotometer. The results had been optimized by factorial design using Design Expert 7.1.5. **Results:** The combination of Aristoflex® AVC and propylene glycol had affected spreadability, adhesion, viscosity, and SPF value. The results had shown that the optimum formula of turmeric rhizome extract gel in the combination of Aristoflex® AVC and propylene glycol 1.68% and 9,87% respectively, so that the spreadability was 5.1 cm, adhesion was 2.018 seconds, viscosity was 110.008 dPas, and SPF value was 11.935. **Conclusion:** Combination of Aristoflex® AVC and propylene glycol affected on the spreadability, adhesion, viscosity, and SPF value of the turmeric rhizome extract gel. The proportion of Aristoflex® AVC 1.68% and propylene glycol 9.87% was the optimum formula.

Keywords: aristoflex® AVC, gel, propylene glycol, turmeric, sunscreen

Abstrak

Pendahuluan: Kunyit (*Curcuma domestica*) mengandung kurkumin yang cocok digunakan sebagai pelindung kulit dari sinar ultraviolet (UV). Produk tabir surya topikal perlu dikembangkan, salah satunya gel, sediaan paling stabil dan tidak menunjukkan pemisahan fase. Optimasi lebih menguntungkan dibandingkan metode *trial and error* dari segi biaya, waktu, dan keakuratan hasil. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh kombinasi Aristoflex® AVC dan propilen glikol pada sifat fisik gel ekstrak rimpang kunyit, mengetahui formula gel ekstrak rimpang kunyit yang optimum, dan mengetahui pengaruh kombinasi Aristoflex® AVC dan propilen glikol pada nilai SPF dari sediaan gel ekstrak rimpang kunyit. **Metode:** Gel dibuat empat formula dengan komposisi Aristoflex® AVC 1% dan 3% dan propilen glikol 5% dan 10%. Parameter yang digunakan meliputi daya sebar, daya lekat, viskositas, dan nilai SPF yang dihitung secara *in vitro* menggunakan spektrofotometri. Hasil uji dioptimasi dengan metode desain faktorial menggunakan *Design Expert 7.1.5*. **Hasil:** Kombinasi Aristoflex® AVC dan propilen glikol berpengaruh terhadap daya sebar, daya lekat, viskositas dan nilai SPF yang dihasilkan. Hasil penelitian menunjukkan formula optimum gel ekstrak rimpang kunyit pada kombinasi Aristoflex® AVC dan propilen glikol masing-masing 1,68% dan 9,87% sehingga diperoleh nilai daya sebar 5,1 cm, daya lekat 2,018 detik, viskositas 110,008 dPas, dan nilai SPF 11,935. **Kesimpulan:** Kombinasi Aristoflex® AVC dan propilen glikol memberikan

pengaruh pada daya sebar, daya lekat, viskositas, dan nilai SPF sediaan gel ekstrak rimpang kunyit. Proporsi Aristoflex® AVC 1,68% dan propilen glikol 9,87% merupakan formula optimum gel ekstrak rimpang kunyit.

Kata kunci: aristoflex® AVC, gel, kunyit, propilen glikol, tabir surya

PENDAHULUAN

Tabir surya (*sunscreens*) memiliki peran penting dalam melindungi kulit karena paparan radiasi sinar UV sangat berbahaya bagi kulit (Adithi dkk., 2017), namun memiliki keterbatasan, diantaranya tabir surya bahan kimia (*chemical filter*) dilaporkan sebagai alergen utama menyebabkan fotoalergi (Murphy, 2014) dan menyebabkan gejala alergi akut dan kronis (Skotarczak dkk., 2015). Titanium dioksida sangat kecil, mampu menembus ke dalam kulit dan UVA dapat menginduksi mutasi DNA yang memicu terjadinya kanker akibat oksigen reaktif yang berlebihan merusak protein dan lipid. *Filter* anorganik mengganggu daya serap percutan dan endokrin yang menyebabkan penyumbatan pori-pori kulit menyebabkan jerawat (Skotarczak dkk., 2015).

Keterbatasan ini memicu alternatif tabir surya yang aman dan terjangkau, salah satunya penggunaan bahan alam. Rimpang kunyit diketahui memiliki kandungan kurkumin yang dapat diterapkan sebagai tabir surya yang efektif untuk fotoinflamasi, didukung penelitian bahwa kurkumin dapat menghambat ekspresi COX-2 dengan menekan p38 MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) dan JNK (*c-Jun NH2 terminal Kinase*) dalam sel HaCaT (*human keratinocytes*) yang diradiasi UVB (Cho dkk., 2005). Penelitian terbaru melaporkan bahwa kurkumin efektif melindungi sel terhadap fotoaging yang diinduksi oleh UVA pada fibroblast kulit manusia, mengurangi akumulasi ROS (*reactive oxygen species*) yang diinduksi UVA dengan cara memulihkan aktivitas enzim antioksidan, dan mengurangi tekanan/*stress* retikulum endoplasma (Liu dkk., 2018).

Produk tabir surya topikal perlu dikembangkan, salah satunya gel, sediaan paling stabil dan tidak menunjukkan pemisahan fase (Anggraeni, 2008). Hasil yang serupa juga dikemukakan oleh Wardiyah (2015) bahwa gel paling stabil secara fisik dibandingkan krim dan salep selama uji stabilitas empat minggu. *Gelling agent* yang mudah digunakan yakni Aristoflex® AVC memberikan formulasi hasil baik tanpa adanya pengemulsi tambahan memiliki kompatibilitas yang baik dengan pelarut organik (etanol, aseton), stabil terhadap radiasi UV, memiliki sifat sensorik yang baik (terasa nyaman di kulit dan transparan). Humektan dalam sediaan tabir surya mutlak ada sebagai pelembab

karena dapat mengurangi evaporasi air dari kulit untuk mengurangi efek paparan sinar ultraviolet (Yuliani, 2010).

Metode *trial and error* sudah ditinggalkan karena kurang efisien, mahal, lama, dan seringkali gagal sehingga perlu digunakan teknik optimasi yang lebih menguntungkan dari segi biaya, waktu, dan keakuratan hasil, salah satunya menggunakan desain faktorial. Penggunaan desain faktorial untuk mengembangkan komposisi bahan yang dioptimasi, mengetahui interaksi antar faktor pada percobaan, serta dapat menentukan efek utama dan efek interaksi pada percobaan yang dilakukan. Kombinasi Aristoflex® AVC sebagai *gelling agent* serta propilen glikol dalam proporsi campuran yang optimal diharapkan mampu memberikan sediaan gel berkualitas yang memenuhi persyaratan fisik yang baik dan mampu memberikan perlindungan yang optimal sebagai sediaan tabir surya.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi Aristoflex® AVC dan propilen glikol pada sifat fisik gel ekstrak rimpang kunyit, mengetahui formula gel ekstrak rimpang kunyit yang optimum, dan mengetahui pengaruh kombinasi Aristoflex® AVC dan propilen glikol pada nilai SPF dari sediaan gel ekstrak rimpang kunyit.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Ekstrak rimpang kunyit yang diperoleh dari PT. Tri Raharja, Aristoflex® AVC (Clariant), gliserin (Ecogreen Oleochemicals), propilen glikol (DOW Chemical Pacific), nipagin (Ueno), nipasol (Ueno), *aqua purificata* (Zenith), dan etanol pa (Merck).

Alat

Alat-alat yang digunakan antara lain timbangan (Lutron GM-500), neraca analitik (XT 120A), viskometer (Rion VT-04F), spektrofotometer UV-VIS (Hitachi U-2900), alat uji daya sebar, daya lekat, mortar, stamper.

Metode

Optimasi dilakukan dengan metode desain faktorial, dimana Aristoflex® AVC dan propilen glikol merupakan parameter yang akan diteliti pengaruhnya terhadap kualitas gel yang diwakili oleh viskositas, daya sebar, daya lekat, dan nilai SPF yang kemudian disebut

respon. Data hasil percobaan meliputi viskositas, daya lekat, daya sebar, dan nilai SPF dimasukkan ke dalam persamaan matematis untuk model desain faktorial sehingga diperoleh *contour plot*. Berdasarkan *contour plot* parameter viskositas, daya lekat, daya sebar, dan nilai SPF dijadikan satu (*superimposed contour plot*) sehingga dapat ditentukan daerah optimum dengan sifat gel yang dikehendaki. Pengolahan data optimasi menggunakan *software* Design Expert® (Stat-Ease Inc, Minneapolis, MN, USA) versi 7.1.5.

Pembuatan gel ekstrak rimpang kunyit

Aqua purificata (suhu 30 – 40°C) dimasukkan ke dalam mortir lalu ditambah Aristoflex® AVC, kemudian dilakukan pengadukan (campuran I). Nipagin dan nipasol dimasukkan ke dalam wadah, ditambahkan *aqua purificata*, dipanaskan, dan diaduk homogen hingga tidak terlihat butiran kasar, lalu gliserin dan propilen glikol ditambahkan. Ekstrak rimpang kunyit ditambahkan dan diaduk hingga homogen (Campuran II). Pencampuran antara campuran I dan campuran II diaduk perlahan dalam mortir hingga membentuk gel. Formula dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan formula gel ekstrak rimpang kunyit berdasarkan desain faktorial (b/b%)

Bahan	F1	F2	F3	F4
Ekstrak rimpang kunyit	1	1	1	1
Aristoflex® AVC	1	3	1	3
Gliserin	15	15	15	15
Propilen glikol	10	10	5	5
Nipagin	0,2	0,2	0,2	0,2
Nipasol	0,2	0,2	0,2	0,2
<i>Aqua purificata</i>	sampai	sampai	sampai	sampai
	100	100	100	100

Uji viskositas

Spindel 2 dipasang pada viskometer (Rion VT-04F). Mangkuk diisi sampel gel, diletakkan di bagian bawah alat viskometer, kemudian spindel diturunkan hingga terendam dalam sampel gel. Spindel harus berada pada posisi tengah, lalu viskometer dinyalakan. Spindel dibiarkan berputar selama 30 detik, kemudian nilai yang ditunjuk oleh jarum *display* dicatat setelah stabil (Yuliani, 2010).

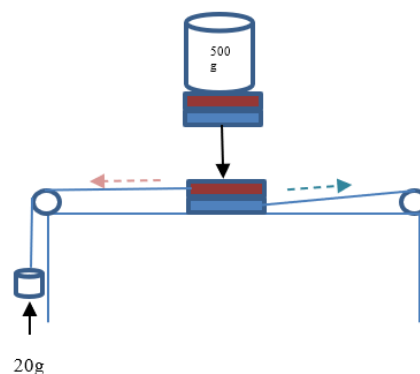
Uji daya sebar

Pemeriksaan dilakukan dengan menekan dua lempengan kaca pada 0,5 g sediaan, kemudian ditambahkan beban anak timbang 50 g sebagai beban tambahan, dan didiamkan selama 1 menit sesudah itu

dicatat diameter gel yang menyebar. Diameter penyebaran formula yang diambil dari panjang rata-rata diameter dari beberapa sisi (Silalahi dkk., 2015).

Uji daya lekat

Pengujian daya lekat gel dilakukan dengan cara sebanyak 0,2 g gel dan diletakkan di atas gelas objek. Diletakkan gelas objek yang lain di atas gel tersebut, ditekan dengan beban 500 g selama 5 menit, lalu beban tersebut diangkat. Beban samping dilepaskan seberat 20 gram, maka gelas objek akan bergeser berlawanan dan dicatat waktunya hingga kedua gelas objek terlepas (Silalahi dkk., 2015). Ilustrasi uji daya lekat dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Ilustrasi uji daya lekat

Pengujian nilai SPF

Metode dapat dimodifikasi yaitu sampel gel ekstrak rimpang kunyit, basis gel, kontrol positif gel (SPF 30) diambil sebanyak 0,5 g kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan diencerkan dengan etanol pa. Larutan diultrasonifikasi selama 5 menit, kemudian disaring. Larutan yang diperoleh diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 290 - 320 nm, blanko yang digunakan yaitu etanol pa. Setiap interval 5, nilai absorbansi dicatat, kemudian nilai absorbansi dihitung nilai SPF dengan menggunakan persamaan Mansur berikut (Mokodompit dkk., 2013). Data *normalized product function* yang digunakan pada kalkulasi SPF ditampilkan pada Tabel 2.

$$SPF = CF \times \sum_{290}^{320} E(\lambda) \times I(\lambda) \times abs(\lambda)$$

Keterangan:

- CF: Faktor koreksi (10)
- EE: Spektrum efek eritema
- I: Spektrum intensitas matahari
- Abs: Absorbansi sampel

Tabel 2. *Normalized product function* digunakan pada kalkulasi SPF (Khan, 2018)

No.	Panjang gelombang (nm)	EE x I
1	290	0,0150
2	295	0,0817
3	300	0,2874
4	305	0,3278
5	310	0,1864
6	315	0,0839
7	320	0,0180
Total		1

Analisis data

Formula optimum ditentukan berdasarkan *goal* dan bobot masing-masing parameter yang dapat dilihat pada Tabel 3. Parameter yang dianalisis akan didapatkan formula optimum sesuai target yang diinginkan terhadap masing-masing respon.

Tabel 3. Nilai dan bobot parameter optimum

Nama	Goal	Limit lower	Limit upper	Importance
Aristoflex® AVC	<i>in range</i>	1 %	3 %	3
Propilen glikol	<i>in range</i>	5 %	10 %	3
Daya sebar	<i>is target</i> = 5,1	5 cm	6,38 cm	5
Daya lekat	<i>Maximize</i>	1,13 detik	3,43 detik	4
Viskositas	<i>is target</i> = 110	100 dPas	200 dPas	5
SPF	<i>in range</i>	11,13	16,10	3

Nilai percobaan respon daya sebar, daya lekat, viskositas, dan nilai SPF digunakan untuk melengkapi persamaan umum sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$$

Y: respon yang diamati

X_A: aras bagian A

X_B: aras bagian B

b₀, b_a, b_b, b_{ab}: koefisien

Persamaan umum yang diperoleh merupakan hubungan antara faktor dan respon. Hasil dari perhitungan ini dibuat *contour plot* dengan menggunakan program Design Expert® (Stat-Ease Inc, Minneapolis, MN, USA) versi 7.1.5. *Contour plot* digabungkan menjadi *overlay plot* untuk mengetahui daerah komposisi optimum Aristoflex® AVC dan propilen glikol.

Verifikasi persamaan yang diperoleh dengan metode desain faktorial dilakukan dengan (*one sample T-test*) (*confidence interval* 95%, uji 2 sisi nilai p = 0,005) terhadap parameter yang diuji (viskositas, daya lekat, daya sebar, dan nilai SPF) antara nilai teoritis dengan hasil percobaan, persamaan terverifikasi jika tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai hasil teoritis dan hasil percobaan formula optimum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Organoleptis

Organoleptis suatu sediaan akan mempengaruhi kenyamanan dalam penggunaan pada kulit (Juwita dkk., 2013). Pemeriksaan organoleptis meliputi tekstur, warna, dan bau diamati secara visual. Sediaan gel menghasilkan bau khas rempah kunyit, berwarna kuning, bertekstur halus, dan saat dioleskan tidak meninggalkan residu warna. Dari semua formula yang dibuat menghasilkan homogenitas yang homogen, tidak terdapat partikel-partikel yang dapat teraba dan terdapat persamaan warna. Ada tingkat daya tarik yang tinggi di antara fase terdispersi dan medium berair sehingga gel tetap sama rata saat berdiri sendiri serta membentuk gel dan tidak dapat mengendap secara bebas (Rathod & Metha, 2015). Homogenitas merupakan faktor penting karena dapat berpengaruh terhadap distribusi obat. Sediaan topikal, seperti gel, dikatakan homogen bila tidak adanya partikel atau bahan kasar yang dapat teraba dan terdapat persamaan warna (Syamsuni, 2005). Hasil pengamatan sediaan fisik gel dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil pengamatan sediaan fisik gel ekstrak rimpang kunyit

Parameter uji	Hasil Pemeriksaan			
	F1	F2	F3	F4
Organoleptis	Gel transparan, bau khas rempah kunyit, dan berwarna kuning.	Gel transparan, bau khas rempah kunyit, dan berwarna kuning.	Gel transparan, bau khas rempah kunyit, dan berwarna kuning.	Gel transparan, bau khas rempah kunyit, dan berwarna kuning.
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
Daya sebar (cm)	6,38 ± 0,24	2,74 ± 0,04	5,10 ± 0,07	2,72 ± 0,03
Daya lekat (detik)	1,47 ± 0,32	3,43 ± 0,31	1,20 ± 0,10	2,97 ± 0,81
Viskositas (dPas)	10,33 ± 1,53	300,00 ± 1,00	18,00 ± 1,00	306,67 ± 2,89
SPF	11,61 ± 0,70	12,67 ± 0,20	11,13 ± 0,44	15,12 ± 1,55

Keterangan:

F1: Formula gel Aristoflex® AVC 1%: propilen glikol 10%

F2: Formula gel Aristoflex® AVC 3%: propilen glikol 10%

F3: Formula gel Aristoflex® AVC 1%: propilen glikol 5%

F4: Formula gel Aristoflex® AVC 3%: propilen glikol 5%

Daya sebar

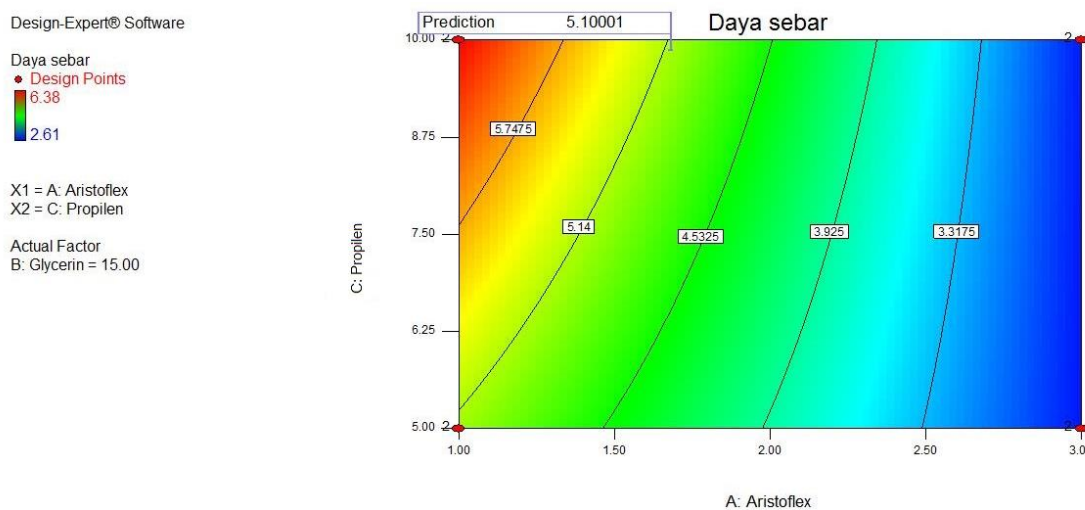
$$Y = 6,76 - 1,51A - 0,07B + 0,05AB$$

A = Aristoflex® AVC; B = propilen glikol; dan AB = interaksi antara komponen A dan B.

Sediaan dikatakan baik dan lebih disukai bila dapat menyebar dengan mudah di kulit dan nyaman digunakan. Daya sebar 5 - 7 cm menandakan konsistensi sediaan semisolid yang nyaman digunakan (Yati dkk., 2018). Nilai daya sebar dapat dilihat pada Tabel 4.

Hasil koefisien faktor Aristoflex® AVC (-1,51) menunjukkan peningkatan Aristoflex® AVC dapat menurunkan nilai daya sebar. Aristoflex® AVC sebagai polimer pembentuk gel meningkatkan kekakuan karena adanya jaringan yang dibentuk oleh *interlinking* partikel/monomer-monomer pembentuk gel. Gel lebih kaku karena kepadatan ikatan fisik yang lebih tinggi dan terikat secara kovalen yang membuat penyebaran rendah (Rathod & Metha, 2015). Nilai koefisien propilen glikol -0,07 menunjukkan peningkatan propilen glikol dapat menurunkan nilai daya sebar. Propilen glikol mempunyai karakteristik yang spesifik pada sistem gel dimana berefek memperkecil daya

sebar, hal tersebut mungkin disebabkan sifat viskoelastik dari propilen glikol yang muncul di sini (Yuliani, 2010). Nilai koefisien yang dihasilkan kombinasi faktor Aristoflex® AVC dan propilen glikol (+0,05) menunjukkan bahwa faktor Aristoflex® AVC dan propilen glikol memiliki peran dalam meningkatkan respon daya sebar. Molekul Aristoflex® AVC memiliki konformasi lipatan kompleks dalam bentuk kering. Interaksi dengan propilen glikol dimana Aristoflex® AVC terdispersi membuat perubahan konformasi yakni molekul-molekulnya sedikit terentang yang menyebabkan sediaan mudah menyebar (Boer dkk., 2015). *Contour plot* (Gambar 2) menunjukkan bahwa interaksi konsentrasi rendah Aristoflex® AVC dan konsentrasi tinggi propilen glikol dapat meningkatkan nilai daya sebar. Interaksi konsentrasi tinggi Aristoflex® AVC dan konsentrasi level rendah dan tinggi dari propilen glikol dapat menurunkan nilai daya sebar, hal ini terlihat bahwa interaksi Aristoflex® AVC dan propilen glikol dapat memberikan pengaruh terhadap nilai daya sebar.



Gambar 2. *Contour plot* Aristoflex® AVC dan propilen glikol daya sebar sediaan gel ekstrak rimpang kunyit

Daya lekat

$$Y = -0,09 + 1,75A + 0,14B - 0,19AB$$

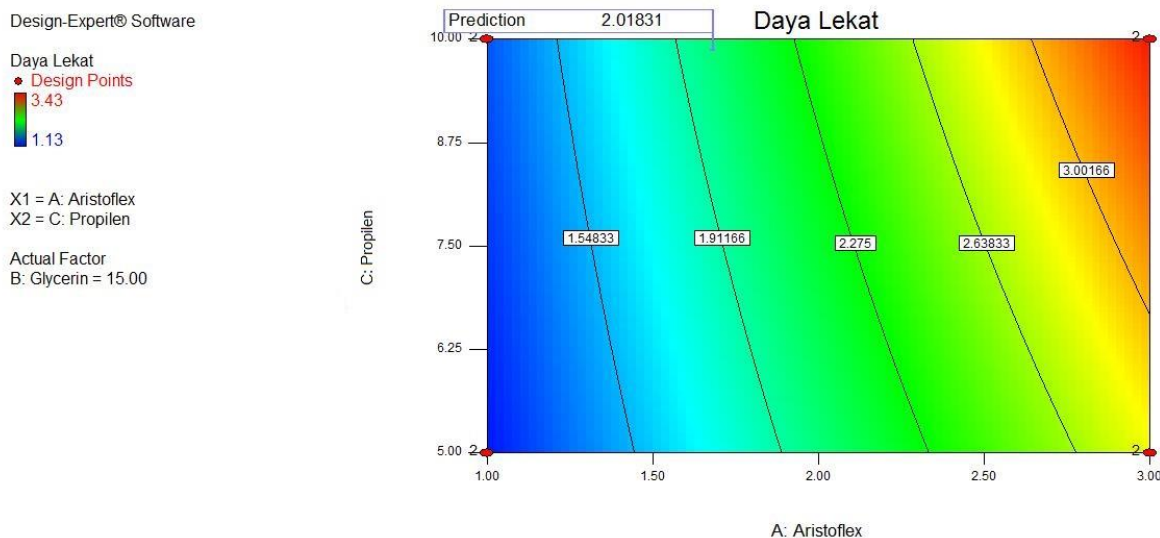
A = Aristoflex® AVC; B = propilen glikol; dan AB = interaksi antara komponen A dan B.

Koefisien faktor (+1,75) menunjukkan peningkatan Aristoflex® AVC dapat meningkatkan daya lekat. Aristoflex® AVC membentuk jaringan mikrogel dengan struktur ikatan silang yang sangat kuat dari polimer dalam matriks air, sehingga menjadi kental dan lengket, sebab itu mampu meningkatkan daya lekatnya (Lee dkk., 2016; Varges dkk., 2019). Nilai koefisien yang dihasilkan propilen glikol +0,14 menunjukkan

propilen glikol meningkatkan respon daya lekat. Propilen glikol menghasilkan daya rekat secara simultan pada hidrogel melalui pembentukan ikatan hidrogen yang memiliki korelasi langsung dengan sifat daya lekatnya. Propilen glikol diketahui sebagai donor hidrogen dan sifat adhesif yang kuat karena melalui ikatan hidrogen. Propilen glikol melakukan peran agen pengikat silang parsial melalui ikatan hidrogen yang menyebabkan struktur jaringan pengikat silang lebih padat yang membuat daya lekatnya semakin tinggi (Dana dkk, 2013).

Nilai koefisien yang dihasilkan pada Aristoflex® AVC dan propilen glikol (-0,19) menunjukkan bahwa Aristoflex® AVC dan propilen glikol menurunkan respon daya lekat. Komponen polimer secara signifikan mempengaruhi tingkat keterikatan dan kelekatan. Tingkat hubungan silang dalam sistem polimer mempengaruhi mobilitas rantai. Seiring kepadatan ikatan silang meningkat, mobilitas rantai menurun yang berdampak mengurangi kekuatan kelekatan. Fleksibilitas rantai sangat penting untuk daya lekat

(Singh dkk., 2013). *Contour plot* (Gambar 3) menggambarkan semakin rendah konsentrasi propilen glikol yang berinteraksi dengan konsentrasi rendah Aristoflex® AVC berdampak pada penurunan daya lekat. Interaksi level bawah dan level atas dari faktor propilen glikol terhadap level rendah Aristoflex® AVC dapat menurunkan daya lekat. Bila konsentrasi Aristoflex® AVC dan propilen glikol semakin besar dapat meningkatkan nilai daya lekat. Nilai daya lekat dapat dilihat pada Tabel 4.



Gambar 3. *Contour plot* Aristoflex® AVC dan propilen glikol daya lekat sediaan gel ekstrak rimpang kunyit

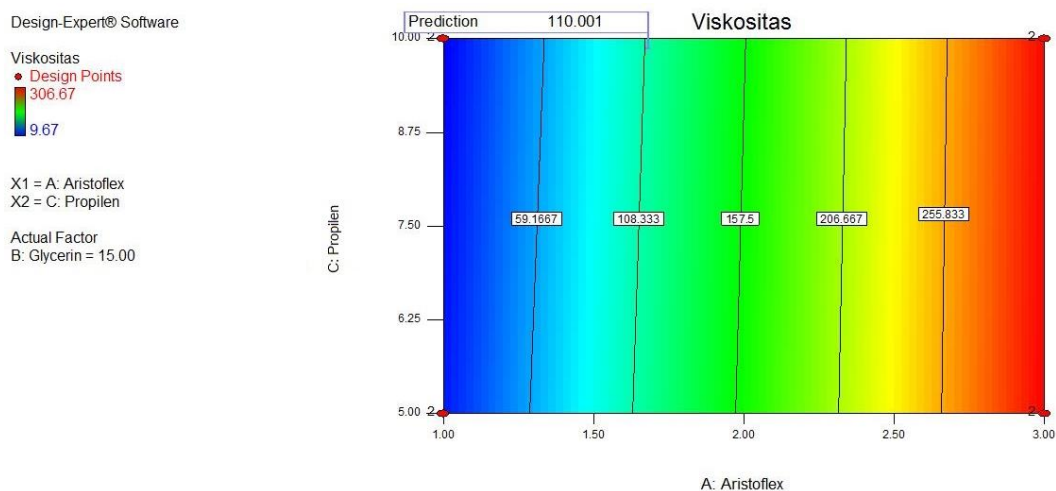
Viskositas

$$Y = -97,19 + 100,45A - 0,36B + 1,43AB$$

A = Aristoflex® AVC; B = propilen glikol; dan AB = interaksi antara komponen A dan B.

Koefisien faktor Aristoflex® AVC (+100,45) menunjukkan peningkatan Aristoflex® AVC dapat meningkatkan viskositas. Polimer yang hidrofil membuat kontak semakin banyak dan lebih dekat dengan air atau media berair, yang menyebabkan molekul air bergerak lebih lambat dan meningkatkan viskositas (Sinko, 2011). Koefisien faktor yang dihasilkan propilen glikol adalah +0,36 menunjukkan propilen glikol meningkatkan respon viskositas karena memiliki gugus hidroksil yang pada dasarnya dapat berpartisipasi dalam ikatan hidrogen (Rhys dkk., 2016) dimana menurut Contreras & Sanchez (2002) ikatan hidrogen dapat meningkatkan ikatan silang antar rantai sehingga meningkatkan viskositas. Koefisien faktor yang dihasilkan kombinasi Aristoflex® AVC dan propilen glikol adalah +1,43 menunjukkan peningkatan

respon viskositas. Dalam aplikasi yang diinginkan peningkatan viskositas tujuannya untuk meningkatkan jarak rantai ujung ke ujung di bawah pemuatan beban yang diberikan. Dalam pengembangan polimer, beban berasal dari interaksi polimer dan pelarut. Jarak ujung ke ujung lebih panjang jika rantai polimer lebih panjang dan lebih banyak berinteraksi dengan pelarut seperti air atau media berair, salah satunya propilen glikol (Sinko, 2011). Selain itu, peningkatan viskositas ini dapat dijelaskan dengan mekanisme gelasi, yaitu reaksi vinil pirolidon dengan gugus hidroksil propilen glikol mengarah pada pembentukan ikatan hidrogen. Jumlah ikatan hidrogen yang lebih tinggi akibat interaksi Aristoflex® AVC dan propilen glikol menghasilkan viskositas yang lebih tinggi (Peneva dkk., 2017). *Contour plot* (Gambar 4) Aristoflex® AVC level rendah berinteraksi dengan propilen glikol level rendah hingga level tinggi dapat menurunkan viskositas, bila konsentrasi Aristoflex® AVC semakin besar maka akan meningkatkan viskositas.



Gambar 4. Contour plot Aristoflex® AVC dan propilen glikol viskositas sediaan gel ekstrak rimpang kunyit

SPF

$$Y = +17,51 + 0,10A - 0,69B + 0,14AB$$

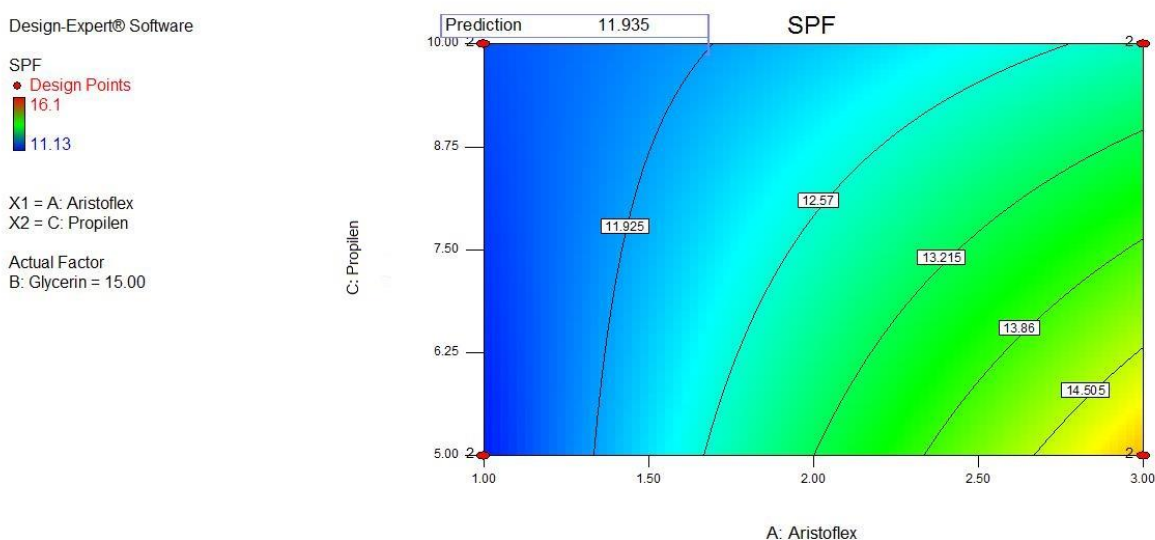
A = Aristoflex® AVC; B= propilen glikol; dan

AB = interaksi antara komponen A dan B

Hasil koefisien faktor (+0,10) menunjukkan Aristoflex® AVC mempunyai pengaruh peningkatan nilai SPF. Hal ini serupa dengan penelitian Ivaniuk dkk. (2018) bahwa sampel dengan konsentrasi Aristoflex® AVC 1,5% memiliki parameter reologi yang optimal dapat memberikan ketersediaan bahan aktif biologis yang tinggi. Ekstrak rimpang kunyit digunakan sebagai bahan dalam sediaan gel. Menurut Garg dkk. (2017), rimpang kunyit (*Curcuma domestica*) mengandung senyawa kurkumin sebagai zat aktif *skin photoaging*.

Koefisien faktor interaksi Aristoflex® AVC dan propilen glikol adalah +0,14 bermakna meningkatkan

nilai SPF. Menurut Bayere dkk. (2003) bahwa ikatan hidrogen adalah interaksi utama antara bahan aktif tabir surya dan pelarut. Pelarut berinteraksi dengan ujung karbonil dari masing-masing molekul melalui interaksi ikatan hidrogen, memperluas konjugasi dan menstabilkan struktur elektronik. Selain itu, walaupun propilen glikol dapat menguap perlahan, namun karena penambahan polimer dapat menekan pengeringan film (Binks dkk., 2016). Contour plot (Gambar 5) menggambarkan peningkatan nilai SPF akan semakin terlihat pada konsentrasi Aristoflex® AVC yang tinggi dan dan propilen glikol yang rendah. Aristoflex® AVC level bawah dan propilen glikol level atas akan menurunkan nilai SPF. Hal ini dapat disimpulkan bahwa Aristoflex® AVC dan propilen glikol memberikan pengaruh pada respon SPF.



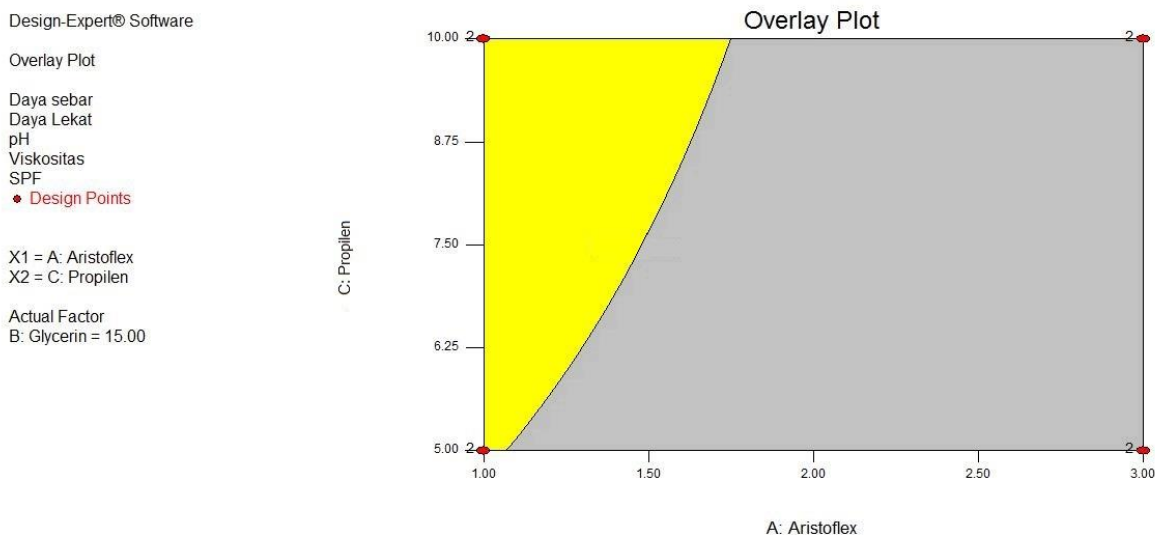
Gambar 5. Contour plot Aristoflex® AVC dan propilen glikol SPF sediaan gel ekstrak rimpang kunyit

Penentuan formula optimum gel

Nilai *desirability* merupakan nilai fungsi tujuan optimasi yang menunjukkan kemampuan program untuk memenuhi keinginan berdasarkan kriteria yang ditetapkan pada produk akhir. Nilai *desirability* yang semakin mendekati nilai 1,0 menunjukkan kemampuan program untuk menghasilkan produk yang dikehendaki semakin sempurna. Tujuan optimasi bukan untuk memperoleh nilai *desirability* 1,0 namun untuk mencari kondisi terbaik yang mempertemukan semua fungsi tujuan (Raissi & Farzani, 2009). Untuk mencari formula optimum maka dibuat *superimposed contour plot*

dengan menggabungkan masing-masing *contour plot*. Berdasarkan Gambar 6 diketahui bahwa daerah berwarna kuning menggambarkan prediksi daerah optimum formula gel ekstrak rimpang kunyit dengan respon yang diinginkan.

Hasil optimasi memberikan proporsi Aristoflex® AVC 1,68% dan propilen glikol 9,87% dan nilai *desirability* sebesar 0,762 merupakan formula optimum dengan pendekatan desain faktorial diolah dengan *Design Expert 7.1.5* sehingga diperoleh nilai daya sebar 5,1 cm, daya lekat 2,018 detik, viskositas 110,008 dPas, dan nilai SPF 11,935.



Gambar 6. *Superimposed contour plot gel*

KESIMPULAN

Kombinasi Aristoflex® AVC dan propilen glikol memberikan pengaruh pada sifat fisik sediaan gel ekstrak rimpang kunyit. Proporsi Aristoflex® AVC 1,68% dan propilen glikol 9,87% merupakan formula optimum gel ekstrak rimpang kunyit dengan pendekatan desain faktorial yang menghasilkan nilai daya sebar 5,1 cm, daya lekat 2,018 detik, viskositas 110,008 dPas, dan nilai SPF 11,935. Kombinasi Aristoflex® AVC dan propilen glikol memberikan pengaruh pada daya sebar, daya lekat, viskositas, dan nilai SPF yang dihasilkan sediaan gel ekstrak rimpang kunyit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Zenith Group dan PT. Tri Raharja atas bantuan bahan baku.

DAFTAR PUSTAKA

Adithi, P., Arshad, B. K. & Roopesh, S. K. (2017). Broad Spectrum UVA & UVB Photoprotectants:

an Overview. *Journal of Pharmaceutical Research*; 16; 113-147.

Anggraeni, C. A. (2008). Pengaruh Bentuk Sediaan Krim, Gel, dan Salep terhadap Penetrasi Aminofilin sebagai Antiselulit secara In Vitro Menggunakan Sel Difusi Franz. *Skripsi*; Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Departemen Farmasi Universitas Indonesia, Depok.

Bayere, L., Yarasi, S. & Loppnow, G. R. (2003). Solvent Effects on Sunscreen Active Ingredients Using Raman Spectroscopy. *Journal of Raman Spectroscopy*; 34; 743-750.

Binks, B. P., Brown, J., Fletcher, P., Johnson, A. J., Marinopoulos, I., Crowther, J. M. & Thompson, M. A. 2016. Evaporation of Sunscreen Film: How the UV Protection Properties Change. *Applied Material and Interfaces*; 8; 13270-13281.

Boer, Y. B., May, V. F. & Brun, P. L. (2015). Practical Pharmaceutics: an International Guideline for the

- Preparation, Care, and Use of Medicinal Products. New York: Springer International Publishing.
- Cho, J. W., Park, K., Kweon, G. R., Jang, B. C., Baek, W. K., Suh, M. H., Kim, C. W., Lee, K. S. & Suh, S. I. (2005). Curcumin Inhibits the Expression of COX-2 in UV-B Irradiated Human Keratinocytes (HaCaT) by Inhibiting Activation of AP-1: p38 MAP Kinase and JNK as Potential Upstream Targets. *Experimental and Molecular Medicine*; 37; 186-192.
- Contreras, M. D. & Sanchez, R. (2002). Application of a Factorial Design to the Study of the Flow Behavior, Spreadability, and Transparency of a Carbopol ETD 2020 Gel. *International Journal of Pharmaceutics*; 234; 149-157.
- Dana, S. F., Nguyen, D., Kochhar, J. S., Liu, X. & Kang, L. (2013). UV-curable Pressure Sensitive Adhesive Films: Effects of Biocompatible Plasticizers on Mechanical and Adhesion Properties. *Royal Society of Chemistry*; 9; 6270-6281.
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S. & Singla, A. K. (2002). Spreading of Semisolid Formulations (an update). *Pharmaceutical Technology*; 26; 84-105.
- Ivaniuk, O. I., Yarnyakh, T. G., Hrudko, V. O. & Kovalevska, I. V. (2018). Determination of Vaginal Gel Composition of the Basis of Biopharmaceutical and Rheological Researches. *Annals of Mechnikov Institute*; 4; 43-47.
- Juwita, A. P., Yamlean, P. V. & Edy, H. J. (2013). Formulasi Krim Ekstrak Etanol Daun Lamun (*Syringodium isoetifolium*). *Jurnal Farmasi Indonesia*; 2; 8-12.
- Lee, S. Y., Pung, Y. Y., Khor, B. K., Kong, W. E., Tan, C. T. & Teo, S. Y. (2016). Lipid-based Delivery System for Topical Phenytoin. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; 6; 14-20.
- Liu, X., Zhang, R., Shi, H., Li, X., Li, Y., Taha, A. & Xu, C. (2018). Protective Effect of Curcumin Against Ultraviolet a Irradiation-Induced Photoaging in Human Dermal Fibroblasts. *Molecular Medicine Report*; 17; 7227-7237.
- Mokodompit, A. N., Hosea, J. E. & Weny, W. (2013). Penentuan Nilai *Sun Protective Factor* (SPF) secara *In Vitro* Krim Tabir Surya Ekstrak Etanol Kulit Alpukat. *Jurnal Ilmiah Farmasi*; 2; 83-85.
- Murphy, G. (2014). Photocancerogenesis Strategies For Prevention. *Proceedings*; 2nd European Course of Photodermatology, Dublin.
- Peneva, P., Andonova, V., Dimcheva, T. & Kassarova, M. (2017). Technological and Biopharmaceutical Characterization of Carbopol-Based Ketoprofen Emulgels. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*; 52; 212-217.
- Raissi, S. & Farzani, R. E. (2009). Statistical Process Optimization Through Multi-Response Surface Methodology. *World Academy of Science, Engineering and Technology*; 51; 267-271.
- Rathod, H. J. & Mehta, D. P. (2015). A Review on Pharmaceutical Gel. *Acta Scientifica International Journal of Pharmaceutical Science*; 1; 33-47.
- Rhys, N. H., Gillams, R. J., Collins, L. E. & Callear, S. K. (2016). On the Structure of an Aqueous Propylene Glycol Solution. *The Journal of Chemical Physics*; 145; 224504.
- Silalahi, K. N., Fahrurroji, A. & Kusharyanti, I. (2015). Optimasi Formula Losio dengan Kombinasi Zat Aktif Vitamin C dan Vitamin E sebagai Antipenuaan Kulit Serta Uji Stabilitas Losio. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*; 3; 1-17.
- Singh, S., Govind, M. & Bothara, S. B. (2013). A Review on *In Vitro-In Vivo* Mucoadhesive Strength Assessment. *Pharm Tech Medica*; 1; 221-229.
- Sinko, P. J. (2011). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Skotarczak, K., Osmola-Mankowska, Lodyga, M., Polanska, M. & Adamski. (2015). Photoprotection: Facts and Controversies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 19; 98-112.
- Syamsuni, H. (2005). *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Varges, P. R., Costa, C. M., Fonseca, B. S., Naccache, M. F. & Mendes, P. R. (2019). Rheological Characterization of Carbopol® Dispersions in Water and in Water/Glycerol Solutions. *Fluids*; 4; 1-20.
- Wardiyah, S. (2015). Perbandingan Sifat Fisik Sediaan Krim, Gel, dan Salep yang Mengandung Etil p-Metoksisinamat dari Ekstrak Rimpang Kencur (*Kaempferia galangal* Linn.). *Skripsi*; Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Yati, K., Mahdi, J., Misri, G., Mardiasuti & Lusi, P. D. (2018). Pengaruh Variasi Konsentrasi *Hydroxy*

Propyl Methyl Cellulose (HPMC) terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Tembakau (Nicotiana tabaccum L.) dan Aktivitasnya terhadap Streptococcus mutans. Pharmaceutical Sciences and Research; 5; 133-141.

Yuliani, S. H. (2010). Optimasi Kombinasi Campuran Sorbitol, Gliserol, dan Propilen Glikol dalam Gel Sunscreen Ekstrak *Curcuma mangga*. *Majalah Farmasi Indonesia; 21; 83-89.*

Karakteristik dan Stabilitas Fisik NLC-Koenzim Q10 dalam *Sleeping Mask* dengan Minyak Nilam***Characteristics and Physical Stability of NLC-Coenzyme Q10 in Sleeping Mask with Patchouli Oil***Fransisca Dita Mayangsari¹, Tristiana Erawati^{2*}, Widji Soeratri², Noorma Rosita²¹Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia²Departemen Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*Corresponding author: era_ffua@yahoo.co.id

Submitted: 29 Januari 2021

Accepted: 2 Maret 2021

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Introduction: patchouli oil has an antioxidant and penetration-enhancing effect. The oil potentially increased the effectiveness of sleeping mask with Coenzyme Q10 (CoQ10) in Nanostructured Lipid Carriers (NLC) as an anti-aging cosmetic. **Objective:** To observed the physical characteristics and stability of NLC-CoQ10 in sleeping masks compared to NLC-CoQ10 in sleeping masks with 1% patchouli oil. **Methods:** The preparation of NLC-CoQ10 was using the High Shear Homogenization method. NLC-CoQ10 was mix with hydrogel and patchouli oil for F2. While for F1 without patchouli oil. After that, physical characteristics and stability were observed, included organoleptic, pH, and viscosity. Physical stability test observed at room temperature for 90 days. **Results:** The physical characteristics test showed that F1 had an odor like oleum cacao, while F2 had a specific odor of patchouli oil and a slight odor like oleum cacao. F1 had 6.036 ± 0.011 for pH value, while F2 had 6.062 ± 0.020 . There is no significant difference. However, F1 and F2 have different viscosity values. F1 had 199.2 ± 0.7 cp for viscosity value, while F2 had 175.6 ± 7.9 cp. The physical stability test showed that F1 and F2 had pH value scale ranges from 6.055 - 6.336 and viscosity 175.6 - 239.7 cp. The viscosity value of F1 had increased after the 60th day, while F2 on the 90th day. **Conclusion:** Based on characteristic and physical stability tests can be concluded that F1 and F2 have different odor and viscosity, and F2 is more stable than F1.

Keywords: sleeping mask, nanostructured lipid carriers (NLC), coenzyme Q10, patchouli oil**Abstrak**

Pendahuluan: Minyak nilam memiliki efek antioksidan dan peningkat penetrasi. Minyak tersebut berpotensi meningkatkan efektivitas produk *sleeping mask* dengan Koenzim Q10 (KoQ10) yang dimuat dalam *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) sebagai kosmetik anti-penuaan. **Tujuan:** Membandingkan karakteristik dan stabilitas fisik dari NLC-KoQ10 yang dimuat dalam *sleeping mask* dengan dan tanpa minyak nilam. **Metode:** Preparasi NLC-KoQ10 menggunakan metode *High Shear Homogenization*. NLC-KoQ10 dicampur dengan *hydrogel* dan minyak nilam, untuk F2. Sedangkan untuk F1 tanpa minyak nilam. Setelah itu diamati karakteristik dan stabilitas fisiknya yang meliputi organoleptik, pH, dan viskositas. Uji stabilitas fisik diamati pada suhu ruang selama 90 hari. **Hasil:** Uji karakteristik fisik menunjukkan bahwa F1 memiliki bau seperti *oleum cacao*, sedangkan F2 memiliki bau khas minyak nilam dan sedikit bau seperti *oleum cacao*. F1 memiliki nilai pH $6,036 \pm 0,011$, sedangkan F2 memiliki nilai pH $6,062 \pm 0,020$. Tidak ada perbedaan yang signifikan. Namun, F1 dan F2 memiliki nilai viskositas yang berbeda. F1 memiliki nilai viskositas $199,2 \pm 0,7$ cp, sedangkan F2 memiliki nilai viskositas $175,6 \pm 7,9$ cp. Uji stabilitas fisik menunjukkan bahwa F1 dan F2 memiliki skala nilai pH berkisar 6,055 - 6,336 dan viskositas 175,6 - 239,7 cp. Nilai viskositas F1 mengalami peningkatan setelah hari ke-60, sedangkan F2 pada hari ke-90. **Kesimpulan:** Berdasarkan uji karakteristik dan stabilitas fisik dapat disimpulkan bahwa F1 dan F2 memiliki bau dan viskositas yang berbeda, dan F2 lebih stabil daripada F1.

Kata kunci: *sleeping mask*, *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC), Koenzim Q10, minyak nilam

PENDAHULUAN

Kulit adalah jaringan terluar dan organ terbesar dari tubuh manusia, luas permukaannya sekitar 1 – 2 m² atau sekitar 12 – 15 % dari total berat tubuh (Science, 2009). Sama seperti organ yang lain, kulit juga akan mengalami penuaan seiring berjalannya waktu. Penuaan kulit, ditandai dengan perubahan penampilan pada kulit, seperti kulit yang kering, timbulnya kerutan, berkurangnya elastisitas dan munculnya binik-bintik hitam (Campa & Baron, 2018; Mitsui, 1998). Untuk memperlambat proses penuaan kulit, maka kulit harus dirawat. Salah satu cara untuk merawat kulit adalah dengan memakai serangkaian produk perawatan kulit. Salah satu jenis produk perawatan kulit yang sedang banyak dikembangkan oleh industri kosmetik saat ini adalah *sleeping mask*.

Sleeping mask adalah salah satu produk perawatan kulit yang digunakan pada malam hari (saat waktu tidur). Produk ini diaplikasikan ke seluruh wajah kecuali kedua mata dan mulut, kemudian dibilas dengan air pada keesokan harinya. Produk ini biasanya memiliki konsistensi semipadat seperti gel dan dikemas dalam wadah pot (Yang dkk., 2019). *Sleeping mask* merupakan salah satu contoh masker wajah yang mengandung *moisturizer* dan berfungsi untuk melembabkan kulit (Nilforoushzadeh dkk., 2018). Selain mengandung *moisturizer*, *sleeping mask* juga dapat ditambah dengan bahan aktif lain, seperti agen anti-pigmentasi ataupun agen anti-penuaan kulit.

Pada penelitian ini, akan dikembangkan produk *sleeping mask* dengan basis *hydrogel*. Basis *hydrogel* dipilih karena dapat memberi efek menyegarkan dan melembutkan pada kulit (Nilforoushzadeh dkk., 2018). Bahan aktif yang digunakan untuk produk *sleeping mask* ini adalah Koenzime Q10.

Koenzime Q10 (KoQ10) atau Ubiquinon adalah suatu material larut lemak yang dapat mencegah terjadinya per-oksidasi lipid, sehingga dapat mencegah kerusakan kolagen dan elastine dan membantu menghindari kerut pada kulit (Bank dkk., 2010; Korkmaz dkk., 2013). KoQ10 adalah agen potensial dalam mencegah kerusakan kulit akibat *photo-aging* (Yue dkk., 2010). Namun, KoQ10 memiliki beberapa kekurangan, diantaranya kelarutan dalam air yang rendah (0,193 µg/mL dalam air), berat molekul yang besar (863,36 g/mol), dan memiliki lipofilisitas tinggi ($\log P > 10$) (Lucangioli & Tripodi, 2012). Sehingga penetrasinya melalui kulit menjadi rendah. Selain itu, KoQ10 juga mudah terdegradasi oleh cahaya dan suhu tinggi (Bao dkk., 2019). Untuk mengatasi hal-hal tersebut, maka diperlukan suatu strategi formulasi.

Salah satu contohnya adalah dengan memformulasikan KoQ10 dalam sistem NLC.

NLC (Nanostructured Lipid Carriers) adalah suatu sistem penghantar obat berukuran nano yang pada umumnya tersusun oleh lipid padat, lipid cair dan *emulsifier* (Kaur dkk., 2015). NLC merupakan generasi kedua dari SLN (Solid Lipid Nanopartikel). Beberapa keunggulan NLC yang tidak dimiliki oleh SLN antara lain tingginya daya penjejakan bahan aktif dan rendahnya pengusiran bahan aktif dari matriks lipid selama penyimpanan. Hal ini dikarenakan adanya tambahan lipid cair pada NLC. Lipid cair dapat menurunkan kristalinitas dan meningkatkan ketidakteraturan pada struktur matriks NLC, sehingga memberi banyak ruang untuk menampung bahan aktif. Hal ini sangat berbeda dengan SLN yang hanya tersusun dari lipid padat. Matriks lipid yang terbuat dari lipid padat cenderung membentuk kisi kristal yang sempurna, sehingga hanya menyisakan sedikit ruang untuk menampung bahan aktif (Fang dkk., 2013). NLC mampu melindungi bahan aktif dalam matriks lipid. Sehingga stabilitas bahan aktif menjadi meningkat (Muller dkk., 2014). Selain itu, NLC juga dapat meningkatkan kelarutan bahan aktif yang sukar larut dalam air. Sanad dkk (2010) mengatakan bahwa Oksibenzon yang bersifat lipofilik dapat dengan mudah bercampur dengan gel setelah dijebak dalam sistem NLC yang tersusun dari gliseril monostearat (lipid padat), *Miglyol 812* dan asam oleat (lipid cair) dan polivinil alkohol (*stabilizer*).

Secara teori, formulasi KoQ10 dalam sistem NLC akan menghasilkan sediaan yang stabil, memiliki penetrasi melalui kulit yang tinggi dan efektivitas anti-penuaan kulit yang tinggi. Namun, menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Shoviantari (2017), KoQ10 dalam sistem NLC yang terbuat dari minyak zaitun, setil palmitate, tween 80, span 80, etanol 96 dan dapar asetat pH 4,2 ± 0,2 memiliki penetrasi yang lebih rendah dibandingkan dengan penetrasi KoQ10 dalam sistem nanoemulsi (NE) dengan bahan yang sama tetapi tanpa lipid padat (setil palmitat). Guna mengatasi permasalahan ini, maka perlu ditambahkan suatu bahan untuk meningkatkan penetrasi. Salah satu contohnya adalah minyak nilam.

Minyak nilam (*patchouli oil*) adalah minyak atsiri yang berasal dari hasil destilasi daun tanaman nilam (*Pogostemon cablin*). Minyak ini merupakan salah satu bahan yang cukup menjanjikan dalam meningkatkan penetrasi obat melalui kulit. Pernyataan ini didukung oleh penelitian yang pernah dilakukan oleh Das & Ahmed (2017). Kedua peneliti ini

pernah melakukan pengamatan terhadap spektrum *FTIR* (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) epidermis tikus yang telah ditreatment dengan *transdermal patch* indometasin yang ditambah dengan minyak nilam sebagai peningkat penetrasi dibandingkan dengan *transdermal patch* indometasin tanpa peningkat penetrasi. Hasilnya, terlihat bahwa minyak nilam mempengaruhi lipid pada stratum korneum dan juga mengubah konformasi protein pada epidermis. Das & Ahmed (2017) juga membandingkan *transdermal flux* dari *transdermal patch* indometasin dengan penambahan berbagai konsentrasi minyak nilam (0,05%; 0,25%; 0,5%; 0,75% dan 1%), dengan penambahan 0,05% DMSO (standar peningkat penetrasi) dan tanpa penambahan peningkat penetrasi. Hasilnya, *transdermal patch* indometasin yang ditambah 1% minyak nilam memiliki *transdermal flux* yang sama dengan *transdermal patch* indometasin yang ditambah *DMSO Dimethyl Sulfoxide*).

Minyak nilam memiliki efek antioksidan dan berpotensi untuk dapat mengatasi tanda-tanda penuaan kulit. Komponen utama dari minyak nilam adalah *patchouli alcohol (PA)*. Feng dkk. (2014) pernah melakukan penelitian terhadap efek PA pada perbaikan lesi kulit yang dibuat menua dengan paparan sinar UV. Pada penelitian tersebut, PA dilarutkan dalam suatu pembawa, kemudian dioleskan pada kulit mencit yang dipapar dengan sinar ultra violet (UV) selama 9 minggu berturut-turut. Hasilnya, PA memiliki kemampuan yang baik dalam memulihkan lesi kulit yang rusak akibat paparan sinar UV. Feng dkk menyatakan bahwa hal ini dikarenakan PA memiliki efek anti oksidan dan anti inflamasi, serta dapat menurunkan ekspresi *MMP-1 (Matrix metalloproteinase-1)* dan *MMP-3 (Matrix metalloproteinase-3)*.

PA mampu menekan kelebihan produksi MMP-1 dan MMP-3 yang diinduksi sinar UV melalui peningkatan aktivitas enzim antioksidan dan penghambatan produksi penanda inflamasi. Hal inilah yang menyebabkan PA dapat memulihkan kerusakan kolagen yang disebabkan oleh paparan sinar UV. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Feng dkk, dapat disimpulkan bahwa PA (kandungan terbesar dari

minyak nilam) sangat berpotensi sebagai bahan aktif untuk produk kosmetik anti-penuaan kulit, walaupun mekanisme kerjanya masih harus diteliti lebih dalam lagi.

Penambahan minyak nilam ke dalam produk *sleeping mask* dengan bahan aktif NLC-KoQ10 berpotensi untuk meningkatkan efikasi dari produk tersebut dalam mengatasi tanda-tanda penuaan kulit. Hal ini dikarenakan minyak nilam dapat membantu meningkatkan penetrasi KoQ10 menembus kulit dan dapat menambah efek antioksidan pada produk tersebut.

Sebagai langkah awal pengembangan produk, dilakukanlah uji karakteristik fisik dan stabilitas fisik terhadap *sleeping mask* yang mengandung NLC-KoQ10 (F1) dan *sleeping mask* yang mengandung NLC-KoQ10 dengan penambahan 1% minyak nilam (F2).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Koenzim Q10 (Kangcare Bioindustry, Nanjing, Cina), *Beeswax* (Xiamen Fengston Company, Xiamen, Cina), *Oleum Cacao* (Balai Penelitian Kopi dan Kakao, Jember, Indonesia), VCO (Biocosmetic, Bonnelles, Perancis), Tween 80 (KAO Corporation, Tokyo, Japan), Span 80 (Sigma Aldrich, Selangor, Malaysia), Propilenglikol (Dow Chemical Pacific, Singapura), Gliserin (Ecogreen Oleochemicals, Batam, Indonesia), Disodium EDTA (Loba Chemie, Mumbai, India), Carbopol 940 (Anhui Newman Fine Chemicals, Anhui, Cina), Trietanolamin (PETRONAS Chemicals Group Berhad, Kuala Lumpur, Malaysia), *Nipaguard EHP* (Clariant, Muttenz, Swiss), *Akuademineral*, minyak nilam (Lansida Group, Yogyakarta, Indonesia), NaH₂PO₄.H₂O (Merck, Gernsheim, Jerman) dan Na₂HPO₄.2H₂O (Merck, Gernsheim, Jerman).

Metode

Pembuatan sediaan uji

Sediaan uji akan dibuat dengan 3 tahap: tahap pertama yaitu pembuatan NLC-KoQ10 yang berfungsi sebagai bahan aktif; tahap kedua yaitu pembuatan basis *sleeping mask* dan tahap ketiga yaitu pembuatan sediaan uji F1 dan F2. Formula sediaan uji dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Uji

Bahan	Fungsi	Jumlah yang digunakan (%)	
		F1	F2
NLC-KoQ10 ⁽¹⁾	Bahan aktif	50	50
Basis <i>sleeping mask</i> ⁽²⁾	Pembawa	50	49
Minyak nilam	Peningkat penetrasi KoQ10	-	1

Keterangan:

- (1) NLC-KoQ10 terdiri dari: KoQ10 (2%) sebagai bahan aktif, *beeswax* (0,990%) dan *oleum cacao* (2,970%) sebagai lipid padat, VCO (2,640%) sebagai lipid cair, Tween 80 (13,604%) dan Span 80 (6,896%) sebagai surfaktan/*emulsifier*, propilenglikol (3,5%) sebagai kosurfaktan dan dapar fosfat pH 6,0 ± 0,2 (ad 100%) sebagai fase air.
- (2) Basis *sleeping mask* terdiri dari: gliserin (10%) sebagai *emollient* dan *humectant*, disodium EDTA (0,3%) sebagai *chelating agent*, carbopol 940 (1,5%) sebagai *gelling agent*, trietanolamin (2,5%) sebagai *alkalizing agent*, *Nipaguard EHP* (0,5%) sebagai pengawet dan aquademineral bebas CO₂ (ad 100%) sebagai fase air.

Pembuatan NLC-KoQ10

NLC-KoQ10 dibuat dengan cara mencampur fase air dan fase minyak dengan alat pengaduk berkecepatan tinggi. Pada penelitian ini digunakan *Ultra Turrax IKA®T25 Digital High Shear Homogenizer*.

Fase minyak disiapkan dengan cara melelehkan *beeswax* pada suhu sekitar 70°C di *hotplate stirrer*. Memanaskan tween 80 dan span 80. Setelah *beeswax* leleh, *oleum cacao* dimasukkan ke dalam lelehan *beeswax*. Setelah *oleum cacao* melebur, campuran tween 80 dan span 80 dimasukkan ke dalam campuran *beeswax* dan *oleum cacao*. KoQ10 didispersikan ke dalam VCO yang telah dipanaskan di suhu 70°C, diaduk sampai KoQ10 terdispersi homogen. Selanjutnya, campuran VCO dan KoQ10 dimasukkan ke dalam campuran *beeswax*, *oleum cacao*, tween 80 dan span 80.

Fase air terdiri dari propilenglikol dan dapar fosfat. Keduanya dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang sama, kemudian diaduk hingga homogen dan dipanaskan pada suhu 70°C.

Setelah fase minyak siap, fase air dimasukkan ke dalam fase minyak tetes demi tetes sambil diaduk menggunakan *Ultra Turrax IKA®T25 Digital High Shear Homogenizer* dengan kecepatan 5000 rpm selama 10 menit. Setelah itu, kecepatan dinaikkan menjadi 16000 rpm dan diaduk selama 2 menit. Setelah selesai, pengadukan dilanjutkan menggunakan *hotplate stirrer*

dengan kecepatan 500 rpm hingga mencapai suhu *hotplate stirrer* sekitar 25°C.

Pembuatan basis *sleeping mask*

Aquademineral bebas CO₂ dan Gliserin dimasukkan dalam *beaker glass*. Kemudian ditambahkan Disodium EDTA, lalu diaduk hingga Disodium EDTA larut. *Nipaguard EHP* dimasukkan lalu diaduk hingga homogen. Setelah itu Carbopol 940 ditaburkan di atasnya. Dibiarkan selama 24 jam agar seluruh Carbopol 940 terbasahi dengan sempurna. Setelah itu, ditambahkan trietanolamin (TEA) sedikit demi sedikit sambil diaduk menggunakan *IKA Werke Eurostar Power-B Overhead Stirrer* (tipe pengaduk: *anchor*) dengan kecepatan 300 rpm selama 10 menit. pH sediaan akhir dicek menggunakan pH meter.

Pembuatan sediaan uji F1, dan F2

Sediaan Uji F1 dibuat dari 50% NLC-KoQ10 yang dicampur dengan 50% basis *sleeping mask* dan diaduk selama 10 menit dengan kecepatan 300 rpm menggunakan *IKA Werke Eurostar Power-B Overhead Stirrer* dengan tipe pengaduk *anchor*.

Sediaan Uji F2 dibuat dari 50% NLC-KoQ10, 49% basis *sleeping mask* dan 1% minyak nilam. Cara pencampurannya: NLC-KoQ10 dicampur dengan basis *sleeping mask* menggunakan *IKA Werke Eurostar Power-B Overhead Stirrer* dengan tipe pengaduk *anchor*. Diaduk selama 8 menit dengan kecepatan 300 rpm. Kemudian memasukkan minyak nilam. Setelah itu, sediaan diaduk kembali selama 2 menit.

Pengujian karakteristik fisik

Pengamatan organoleptis

Pemeriksaan organoleptis dilakukan dengan cara visual, meliputi pemeriksaan warna, bau, dan pemisahan fase yang mungkin terjadi.

Pengukuran nilai pH

Sebelum melakukan pengujian nilai pH sampel, terlebih dahulu dilakukan kalibrasi terhadap pH meter menggunakan larutan standar pH 7,0. Setelah itu, elektroda dibersihkan dan dikeringkan. Langkah selanjutnya adalah mengencerkan sampel dengan aquademineral bebas CO₂ dengan perbandingan 1 : 9. Kemudian dicek pHnya menggunakan alat *SI Analytics - pH Meter Lab 855*.

Pengukuran nilai viskositas

Nilai viskositas ditentukan menggunakan *Brookfield Digital Viscometer DV-I+ (LV and RV series)* dengan *cone spindle* CP-41, kecepatan 100 rpm. Caranya, memasukkan 2 mL sampel yang akan diuji ke dalam *cup*. Kemudian dibiarkan 15 menit supaya dapat mencapai suhu yang sudah diatur. Lalu dilakukan pengukuran. Setelah proses pengukuran selesai maka

akan muncul nilai nilai viskositas dalam satuan *centipoise (cp)* dan *% torque*.

Ukuran partikel dan indeks polidispersitas (IP)

Tahap pertama yaitu pengenceran sediaan. Sebanyak 50 mg sampel ditimbang dengan neraca analitik lalu ditambahkan aquademineral hingga volume 50,0 mL. Diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 10 menit. Kemudian larutan diambil sebanyak 2,0 ml lalu ditambah 8 mL aquademineral. Diaduk kembali dengan kecepatan 100 rpm selama 10 menit.

Tahap kedua yaitu penentuan ukuran partikel dan indeks polidispersitas menggunakan *Delsa™ nano submicron particle size analyzer*. Jumlah tembakan dan replikasi pengamatan pada alat harus ditentukan terlebih dahulu. Setelah itu memasukkan sampel yang sudah diencerkan ke dalam kuvet. Kemudian dimasukkan ke dalam *sample holder*. Mengamati *intensity bar* yang tertera pada monitor, jika sudah berwarna kuning atau biru, klik *start* pada *menu bar*. Alat akan mulai melakukan pengecekan ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Setelah selesai maka akan ada bunyi *bip*. Setelah itu akan muncul data ukuran partikel dalam satuan nanometer (nm) dan indeks polidispersitas pada layar monitor.

Pengukuran zeta potensial

Tahap pertama yaitu pengenceran sediaan. Sebanyak 50 mg sampel ditimbang dengan neraca analitik lalu ditambahkan aquademineral hingga volume 50,0 mL. Diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 10 menit. Kemudian larutan diambil sebanyak 2,0 mL lalu ditambah 8 mL aquademineral. Diaduk kembali dengan kecepatan 100 rpm selama 10 menit.

Tahap kedua yaitu menentukan zeta potensial sampel menggunakan *Zetasizer Nano (Malvern Instrument)*. Melakukan *setting* alat untuk pengukuran zeta potensial. Kemudian memasukkan sampel yang sudah diencerkan ke dalam kuvet lalu dimasukkan ke dalam *sample holder*. Klik *start*. Setelah alat selesai melakukan pengukuran, akan muncul nilai zeta potensial sediaan dengan satuan milivolt (mV) pada layar monitor.

Pengamatan Morfologi

Tahap pertama yaitu pengenceran sediaan : 50 mg sampel ditimbang dengan neraca analitik lalu ditambahkan aquademineral hingga volume 50,0 mL. Diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm selama 10 menit. Kemudian larutan diambil sebanyak 2,0 mL lalu ditambah 8 mL

aquademineral. Diaduk kembali dengan kecepatan 100 rpm selama 10 menit.

Sampel yang sudah diencerkan ditetaskan pada *grid*. Ditunggu beberapa saat hingga kering setelah itu diwarnai dengan uranil asetat. Kemudian ditunggu hingga kering setelah itu diamati dengan alat *Jeol JEM-1400 Transmission Electron Microscope* dengan perbesaran 40.000 kali.

Pengujian stabilitas fisik

Pada penelitian ini dilakukan uji stabilitas fisik *real time* terhadap F1 dan F2 yang disimpan dalam ruangan yang dilengkapi AC (*Air Conditioner*) dengan suhu $20^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, *Relative Humidity (RH)* 65% dan terhindar dari cahaya matahari. Pengujian dilakukan selama 3 bulan (90 hari). Aspek yang dinilai pada uji stabilitas yang dilakukan adalah organoleptis (aroma, warna, pemisahan), nilai pH dan nilai viskositas. Pengujian dilakukan pada hari ke-0, 14, 30, 60 dan 90.

HASIL DAN PEMBAHASAN

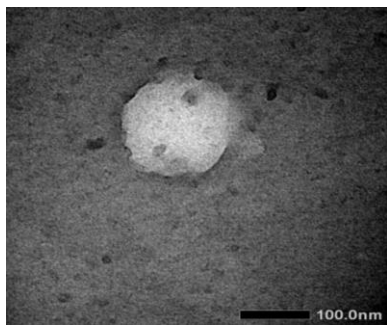
Hasil uji karakteristik fisik

Pada NLC-KoQ10, Perbandingan *beeswax* dan *oleum cacao* yang digunakan adalah 25 : 75. Pemilihan ini didasarkan pada penelitian yang telah dilakukan oleh Erawati dkk. (2019) yang menyatakan bahwa NLC minyak kemiri yang dibuat dengan kombinasi lipid padat *beeswax* dan *oleum cacao* dengan rasio 25 : 75 memiliki *real time stability* yang paling baik dibanding dengan penggunaan *beeswax* tunggal atau *oleum cacao* tunggal.

Hasil uji karakteristik fisik menunjukkan bahwa NLC-KoQ10 memiliki karakteristik fisik yang baik. Sediaan ini terlihat homogen secara visual (dapat dilihat pada Gambar 1). Nilai pH dari sediaan ini adalah $6,066 \pm 0,006$. Nilai ini masuk dalam rentang pH kulit, yaitu 4,5 - 6,8 (Lambers dkk., 2006). Partikel dari sediaan ini berbentuk sferis (dapat dilihat pada Gambar 2); ukuran partikelnya $153,7 \pm 7,4$ nm. Nilai ini memenuhi syarat ukuran partikel NLC, yaitu di bawah 1000 nm (Khosa dkk., 2018). Nilai indeks polidispersitasnya yaitu $0,279 \pm 0,062$. Menurut Soeratri dkk. (2019), nilai polidispersitas yang kurang dari 0,3 menandakan bahwa ukuran partikel sistem NLC homogen.



Gambar 1. NLC-KoQ10





Gambar 2. Hasil pengamatan morfologi partikel NLC-KoQ10 menggunakan TEM pada Skala 100 nm dan Perbesaran 40.000 Kali

Berdasarkan uji karakteristik fisik, diketahui bahwa *hydrogel* memiliki warna jernih, homogen, tidak berbau dan memiliki konsistensi yang kental. *Hydrogel* yang

dibuat, diharapkan memiliki pH $6,0 \pm 0,5$. Spesifikasi ini mengacu pada pH optimal *Carbopol 940* untuk membentuk konsistensi gel yang baik. *Carbopol 940* adalah *gelling agent* yang akan membentuk masa gel dengan viskositas yang kental jika berada pada suasana pH 6 - 11 (Barry, 1983). *Carbopol 940* pada dasarnya memiliki sifat asam. Oleh karena itu, perlu ditambahkan suatu bahan yang dapat meningkatkan pH, seperti kalium hidroksida, natrium hidroksida ataupun trietanolamin. Pada penelitian ini dipilih trietanolamin (TEA) karena bahan ini bukan merupakan elektrolit seperti kalium hidroksida dan natrium hidroksida sehingga tidak mempengaruhi zeta potensial NLC (Doktorovova & Souto, 2009). Dari uji pH, diketahui bahwa *hydrogel* memiliki pH $6,080 \pm 0,044$.

Tabel 2. Hasil pengamatan karakteristik fisik F1 dan F2

Pengamatan	F1	F2
	Warna kuning muda <i>opaque</i>	Warna kuning muda <i>opaque</i>
Warna		
Organoleptis		
Aroma	beraroma <i>oleum cacao</i> (lemak coklat)	beraroma spesifik minyak nilam (seperti aroma kayu) dan ada sedikit aroma <i>oleum cacao</i> (lemak coklat)
Konsistensi	seperti <i>lotion</i>	seperti <i>lotion</i>
pH	$6,036 \pm 0,011$	$6,062 \pm 0,020$
Viskositas (cp)	$199,2 \pm 0,7$	$175,6 \pm 7,9$

Data uji karakteristik fisik F1 dan F2 dapat dilihat pada Tabel 2. Perbedaan aroma dari F1 dan F2 dikarenakan pada F2 ditambahkan minyak nilam sedangkan pada F1 tidak. Pada F2, aroma *oleum cacao* (lemak coklat) tidak dapat ditutupi dengan sempurna oleh minyak nilam karena minyak nilam termasuk minyak atsiri kelompok *base note*. Minyak atsiri yang termasuk dalam kelompok ini memiliki aroma yang cenderung lembut dan aromanya baru akan tercium setelah beberapa detik dihirup (Totilo, 2013).

Uji karakteristik nilai pH menunjukkan bahwa F1 memiliki nilai pH $6,036 \pm 0,011$ sedangkan F2 memiliki pH $6,062 \pm 0,020$. Kedua formula memiliki nilai pH yang masuk dalam pH spesifikasi sediaan akhir, yaitu $6,0 \pm 0,5$ dan masuk dalam rentang pH kulit 4,5 - 6,8 (Lambers dkk., 2006). Nilai pH yang terlalu asam atau terlalu basa dapat menyebabkan iritasi pada kulit.

Uji karakteristik nilai viskositas, menunjukkan bahwa F1 memiliki viskositas $199,2 \pm 0,7$ cP dan F2 memiliki viskositas $175,6 \pm 7,9$ cP. Setelah diuji secara statistik menggunakan *Independent Sample t Test*

dengan $\alpha = 0,05$, disimpulkan bahwa ada perbedaan bermakna antara nilai viskositas F1 dengan F2. F2 memiliki nilai viskositas yang lebih rendah daripada F1 kemungkinan dikarenakan F2 mengandung *hydrogel* 49% sedangkan F1 mengandung *hydrogel* 50%. Pada F2 ada penambahan 1% minyak nilam sehingga mengurangi persentase pembawa (*hydrogel*). Hal inilah yang kemungkinan membuat keduanya memiliki perbedaan nilai viskositas.

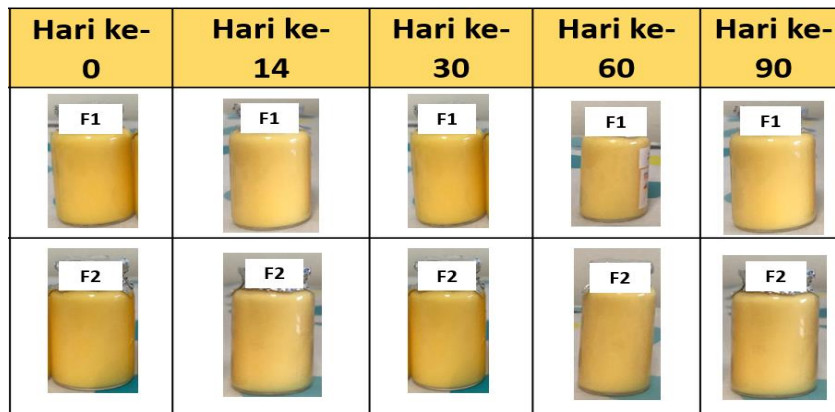
Hasil uji stabilitas fisik

Pada penelitian ini dilakukan uji stabilitas fisik secara *real time* pada suhu $20 \pm 1^\circ\text{C}$ dan RH 65%. Sampel disimpan pada *vial* yang tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Pengujian dilakukan pada hari ke-0, 14, 30, 60 dan 90. Aspek yang dinilai pada uji stabilitas adalah organoleptis, ada atau tidaknya pemisahan, pH dan viskositas.

Berdasarkan pengamatan organoleptis pada hari ke-0, 14, 30, 60 dan 90 diketahui bahwa F1 dan F2 tidak mengalami perubahan. Kedua formula tetap memiliki warna kuning muda *opaque* (Gambar 3), dan memiliki

konsistensi seperti *lotion*. Aroma kedua formula juga tetap. F1 tetap memiliki aroma *oleum cacao* (lemak coklat), F2 tetap memiliki aroma minyak nilam (aroma

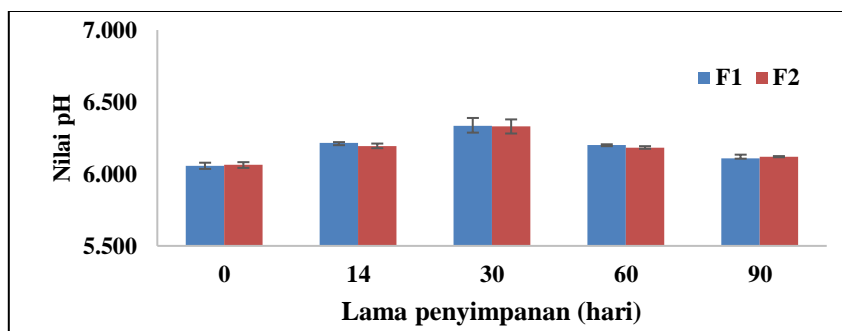
kayu) dengan sedikit aroma *oleum cacao* (lemak coklat). Tidak didapati adanya pemisahan pada kedua formula, sediaan tetap homogen sampai penyimpanan 90 hari.



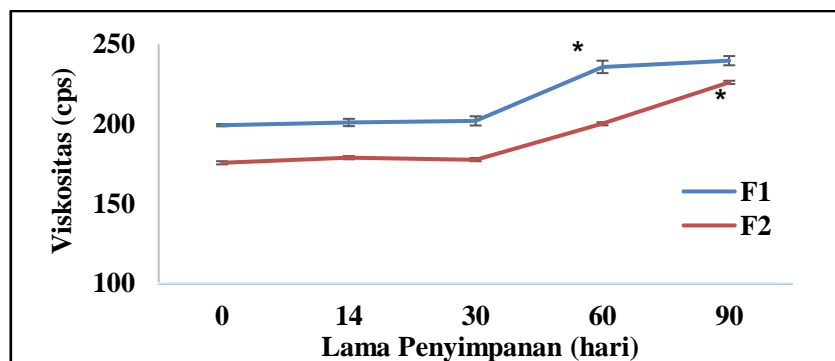
Gambar 3. F1 dan F2 pada pengamatan di hari ke-0, 14, 30, 60 dan 90

Pengamatan nilai pH pada hari ke-0, 14, 30, 60 dan 90 memberikan informasi bahwa nilai pH F1 dan F2 relatif stabil. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Gambar 4. Nilai pH pada semua formula dan semua titik

pengamatan masih dalam rentang pH spesifikasi sediaan akhir, yaitu $6,0 \pm 0,5$. Nilai pH hasil pengamatan juga masih dalam rentang pH kulit 4,5 - 6,8 (Lambers dkk., 2006). Sehingga sediaan aman untuk digunakan.



Gambar 4. Histogram hasil pengukuran nilai pH F1 dan F2 pada hari ke-0, 14, 30, 60 dan 90



Gambar 5. Grafik hasil pengukuran nilai viskositas F1 dan F2 pada hari ke-0, 14, 30, 60 dan 90

Hasil pengamatan nilai viskositas pada hari ke-0, 14, 30, 60 dan 90 untuk F1 dan F2 dapat dilihat pada Gambar 5. Hasil pengamatan dianalisa secara statistik menggunakan *Anova One Way* dengan $\alpha = 0,05$ dan dilanjutkan dengan uji *Post Hock Tukey HSD* untuk mengetahui kelompok apa saja yang berbeda bermakna.

Dari uji tersebut, diketahui bahwa nilai viskositas F1 mengalami peningkatan pada hari ke-60. Sedangkan untuk F2, peningkatan viskositas secara bermakna terjadi pada hari ke-90

Kenaikan nilai viskositas pada sediaan selama penyimpanan kemungkinan dikarenakan persentase

humektan dalam sediaan yang cukup kecil sehingga air dari sediaan banyak yang menguap. Hal ini menyebabkan sediaan menjadi lebih kental dan nilai viskositasnya meningkat. Penambahan humektan pada suatu sediaan topikal dapat memberi keuntungan ganda. Ketika sediaan topikal diaplikasikan pada kulit, humektan yang ada di dalam sediaan tersebut akan menahan penguapan air dari kulit dan mengikat air yang ada di udara, sehingga kadar air pada kulit tetap terjaga (Mitsui, 1998). Sebelum sediaan diaplikasikan ke kulit, humektan dapat menjaga kadar air pada sediaan sehingga kadar air dalam sediaan tetap terjaga (Larranaga, 2016; Mitsui, 1998). Pada sediaan akhir, baik itu F1 ataupun F2, persentase gliserin sekitar 5% dan persentase propilenglikol 1,75%. Persentase kedua humektan ini kemungkinan masih kurang untuk mempertahankan kadar air pada sediaan selama penyimpanan.

KESIMPULAN

Berdasarkan uji karakteristik fisik, disimpulkan bahwa F1 (tanpa minyak nilam) dan F2 (dengan 1% minyak nilam) memiliki perbedaan aroma dan viskositas. Berdasarkan uji stabilitas fisik, disimpulkan bahwa F2 lebih stabil daripada F1.

DAFTAR PUSTAKA

- Bao, K., Zhang, C., Xie, S., Feng, G., Liao, S., Cai, L., He, J., Guo, Y. & Jiang, C. (2019). A Simple and Accurate Method for the Determination of Related Substances in Coenzyme Q10 Soft Capsules. *Molecules*; 24; 1-14.
- Barry, B. W. (1983). *Dermatological Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Campa, M. & Baron, E. (2018). Anti-aging Effects of Select Botanicals: Scientific Evidence and Current Trends. *Cosmetics*; 5; 1-15.
- Das, A. & Ahmed, A. B. (2017). Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Indomethacin Containing Nilam Oil as Natural Penetration Enhancer. *Asian Journal of Pharmaceutics and Clinical Research*; 10; 320-325.
- Doktorovova, S. & Souto, E. B. (2009). Nanostructured Lipid Carrier-Based Hydrogel Formulations for Drug Delivery: a Comprehensive Review. *Expert Opinion Drug Delivery*; 6; 165-176.
- Erawati, T., Putri, D. A., Maharani, A. S., Rosita, N. & Soeratri, W. (2019). Characteristics and Stability of Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Aleurites Moluccana Seed Oil (AMS oil) Using Various Combinations of Beeswax and Oleum Cacao. *International Journal of Drug Delivery Technology*; 9; 94-97
- Fang, C. (2013). Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) for Drug Delivery and Targeting. *Recent Patents on Nanotechnology*; 7; 41-55.
- Feng, X., Yu, X., Li, W., Kong, S., Liu, Y., Zhang, X. & Lin, Z. (2014). Effect of Topical Application of Patchouli Alcohol on the UV-induced Skin Photoaging in Mice. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*; 63; 113-123.
- Kaur, S., Nautyal, U., Singh, R., Singh, S. & Devi, A. (2015). Nanostructure Lipid Carrier (NLC): the New Generation of Lipid Nanoparticle. *Asian Pacific Journal of Health Sciences*; 2; 76-93.
- Khosa, A., Reddi, S. & Saha, R. N. (2018). Nanostructured Lipid Carriers for Site-specific Drug Delivery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 103; 598-613.
- Lambers, H., Piessens, S., Bloem, A., Pronk, H., & Finkel, P. (2006). Natural Skin Surface pH is on Average Below 5, Which is Beneficial for Its Resident Flora. *International Journal of Cosmetic Science*; 28; 359-370.
- Larranaga, M. D., Lewis, SR., R. J. & Lewis, R. A. (2016). *Hawley's: Condensed Chemical Dictionary*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
- Lucangioli, S. & Tripodi, V. (2012). The Importance of the Formulation in the Effectiveness of Coenzyme Q10 Supplementation in Mitochondrial Disease Therapy. *Der Pharmacia Sinica*; 3; 406-407.
- Mitsui, T. (1998). *New Cosmetic Science*. Amsterdam: Elsevier Science B.V.
- Muller, R. H., Staufenbiel, S. & Keck, C. M. (2014). Lipid Nanoparticles (SLN, NLC) for Innovative Consumer Care & Household Products. *Household and Personal Care Today*; 9; 18-24.
- Nilforoushzadeh, M. A., Amirkhani, M. A., Zarrintaj, P., Moghaddam, A. S., Mehrabi, T., Alavi, S. & Sisakht, M. M. (2018). Skin Care and Rejuvenation by Cosmeceutical Facial Mask. *Journal of Cosmetic Dermatology*; 17; 693-702.
- Sanad, R. A., Abdelmalak, N. S., Elbayoomy, T. S. & Badawi, A. A. (2010). Formulation of a Novel Oxybenzone-Loaded Nanostructured Lipid Carriers (NLCs). *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*; 11; 1684-1694.
- Science, P. (2009). *Skin and Nail: Barrier Function, Structure, and Anatomy Considerations for Drug Delivery*. Cleveland: Lubrizol Life Science.
- Soeratri, W., Hidayah, R. & Rosita, N. (2019). Effect of

Combination Soy Bean Oil and Oleic Acid to Characteristic, Penetration, Physical Stability of Nanostructure Lipid Carrier Resveratrol. *Folia Medica Indonesiana*; 55; 213-222.

Totilo, R. P. (2013). Therapeutic Blending with Essential Oil. Petersburg: Rebeca at the Well Foundation.

Yang, L., Ganse, L., & Jimenez, S. (2019). The Korean

Skin Care Bible. London: Octopus Publishing Group.

Yue, Y., Zhou, H., Liu, G., Li, Y., Yan, Z. & Duan, M. (2010). The Advantages of A Novel CoQ10 Delivery System in Skin Photo-protection. *International Journal of Pharmaceutics*; 392; 57-63.

Optimasi Kondisi Fermentasi pada Produksi Metabolit Antibakteri dari *Bacillus tequilensis* BSMF Simbiotik *Halichondria panicea*

Optimization of Fermentation Condition on Antibacterial Production from Bacillus tequilensis BSMF Symbiotic Halichondria panicea

Nindya Pramesti Wardani¹, Achmad Toto Poernomo^{2*}, Isnaeni²

¹Program Studi Pendidikan Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Departemen Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*Corresponding author: achmad-t-p@ff.unair.ac.id

Submitted: 6 Februari 2021

Accepted: 25 Mei 2021

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Background: Exploration of antibacterial substances from new sources such as plants, animals, and microorganisms, both living and symbiotic, is an alternative solution to overcome potential antibacterial needs. Microorganisms in bacteria are targeted as a sustainable source of antibacterial substances because of their ability to propagate easily. Bacteria living in symbiosis are known to produce antibacterial metabolites with a wider spectrum than whole-cell bacteria. They can symbiosis with various living things including multicellular organisms such as sponges. The isolate of *Bacillus tequilensis* BSMF symbiotic with *Halichondria panicea* from Cabbija Madura Coast has been reported to produce antibacterial metabolites. **Objective:** To determinate the pH and temperature on antibacterial metabolite production from *Bacillus tequilensis* BSMF symbiotic *Halichondria panicea* using Potato Dextrose Agar (PDA) media. **Methods:** The production of the antibacterial metabolites was carried out by solid fermentation method on PDA media with adjusted pH (5 - 8) and temperature (28, 32, 37°C) using *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and *Eschericia coli* ATCC 25922 as test bacteria. The antibacterial activity was determined by measuring the inhibition zone diameter. **Results:** The optimal pH media and incubation temperature *Bacillus tequilensis* BSMF antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and *Eschericia coli* ATCC 25922 were 8 ± 0.5 and $32 \pm 1^\circ\text{C}$ respectively. The average antibacterial activity index against the test bacteria were 2.74 ± 0.07 and 3.39 ± 0.07 respectively. **Conclusion:** The production of antibacterial metabolites from *Bacillus tequilensis* BSMF could be performed optimally at pH 8 ± 0.5 and $32 \pm 1^\circ\text{C}$.

Keywords: antibacterial metabolites, *Bacillus tequilensis* BSMF, *Halichondria panicea*, pH, temperature

Abstrak

Pendahuluan: Resistensi antibakteri merupakan masalah kesehatan global yang dialami hampir di seluruh negara. Eksplorasi antibakteri dari sumber baru seperti tumbuhan, hewan, dan mikroorganisme baik yang hidup bebas maupun bersimbiosis menjadi solusi alternatif untuk mengatasi resistensi antibakteri. Mikroorganisme berupa bakteri ditargetkan sebagai sumber antibakteri yang berkelanjutan karena jumlahnya melimpah dan mudah dalam proses pembiakan. Bakteri yang hidup bersimbiosis diketahui dapat memproduksi metabolit antibakteri berspektrum lebih luas dibandingkan bakteri yang hidup bebas. Bakteri dapat bersimbiosis dengan berbagai makhluk hidup termasuk organisme multiseluler seperti spons. Isolat *Bacillus tequilensis* BSMF yang bersimbiosis dengan *Halichondria panicea* dari Perairan Cabbija Madura menunjukkan adanya produksi metabolit yang memiliki aktivitas antibakteri. **Tujuan:** Menentukan pH dan suhu optimum untuk produksi metabolit antibakteri dari *Bacillus tequilensis* BSMF simbiotik *Halichondria panicea*. **Metode:** Produksi metabolit antibakteri dilakukan dengan metode fermentasi padat pada media *Potato Dextrose Agar* (PDA) yang telah diatur pH dan suhu inkubasinya, sedangkan uji aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Eschericia*

coli ATCC 25922 dilakukan menggunakan metode difusi agar. Penentuan aktivitas antibakteri dilakukan melalui pengukuran diameter zona hambat. **Hasil:** pH media yang menunjukkan aktivitas antibakteri optimum *Bacillus tequilensis* BSMF terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Eschericia coli* ATCC 25922 adalah $8 \pm 0,5$ pada suhu inkubasi $32 \pm 1^\circ\text{C}$ dengan rata-rata indeks aktivitas antibakteri berturut-turut $2,74 \pm 0,07$ dan $3,39 \pm 0,07$. **Kesimpulan:** pH dan suhu optimum yang diperoleh adalah pH $8 \pm 0,5$ dan suhu $32 \pm 1^\circ\text{C}$.

Kata kunci: *Bacillus tequilensis* BSMF, *Halichondria panicea*, metabolit antibakteri, pH, suhu

PENDAHULUAN

Peningkatan bakteri patogen yang resisten terhadap antibakteri saat ini menyebabkan meningkatnya pula kebutuhan akan antibakteri baru. Bakteri yang resisten akan tahan terhadap efek bakterisidal maupun bakteristatik dari sediaan antibakteri sehingga efektivitasnya menurun (Hasan & Al-harmoosh, 2020). Eksplorasi sumber antibakteri baru dari mikroorganisme dapat menjadi jawaban dari persoalan tersebut. Eksplorasi terhadap biota yang ada di darat masih menjadi pilihan dibandingkan biota laut yang saat ini sedang dalam perkembangan (Cuadrat dkk., 2020). Potensi metabolit antibakteri dari laut perlu dikembangkan karena wilayah Indonesia 2/3 bagiannya adalah lautan salah satunya Perairan Madura. Perairan Madura dipilih sebagai daerah penelitian sebab memiliki kualitas perairan yang baik dan biota laut yang beragam diantaranya udang, ikan, dan spons (Browijoyo & Syifania, 2019).

Spons merupakan invertebrata dengan kerangka skeleton dan lapisan lunak seperti jeli. Kerangka skeleton ini tersusun dari silikat, kalsium karbonat, dan protein sedangkan lapisan lunak merupakan asam lemak, kolagen sebagai nutrisi bagi makhluk hidup lain (Rajendran, 2019). Oleh karena itu, mikroorganisme contohnya bakteri dapat bersimbiosis dengan spons. Bakteri yang hidup bersimbiosis diketahui dapat memproduksi metabolit antibakteri berspektrum lebih luas dibandingkan bakteri yang hidup bebas sehingga bakteri ditargetkan sebagai sumber antibakteri. Selain itu, bakteri tergolong dalam sumber antibakteri yang berkelanjutan karena jumlahnya melimpah dan mudah dalam proses pembiakan.

Penelitian sebelumnya (Damar, 2019) berhasil mengisolasi *Bacillus tequilensis* BSMF yang bersimbiosis dengan *Halichondria panicea* dari Perairan Cabbia Madura sehingga pada penelitian ini akan diuji apakah isolat tersebut memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Eschericia coli* ATCC 25922. Penelitian ini tergolong baru karena *B. tequilensis* BSMF diisolasi dari hasil simbiosis dengan spons perairan Madura.

Penelitian terkait uji aktivitas antibakteri *B. tequilensis* telah dilaporkan untuk isolat dari tanah dan air, sedangkan isolat dari spons di Indonesia belum dilaporkan. Kiran dkk. (2018) menguji aktivitas antimikroba pirolo[1,2-a] pirazin-1,4-dion yang diisolasi dari *B. tequilensis* MSI45 asal laut India. Protease alkali dari *B. tequilensis* ZMS-2 asal tanah Pakistan sebagai sumber antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* telah dilaporkan oleh (Khan dkk. 2019). Perbedaan karakteristik habitat tersebut akan mempengaruhi antibakteri yang dihasilkan.

Senyawa metabolit dengan aktivitas antibakteri dihasilkan oleh bakteri melalui proses fermentasi. Pembentukan metabolit antibakteri dalam prosesnya dipengaruhi oleh stabilitas enzim *Non Ribosomal Peptide Synthetase* (NRPS) dan *Polyketide Synthase* (PKS) sebagai biokatalisator yang menjembatani proses fermentasi. Faktor fisikokimia lingkungan yang dapat mempengaruhi kinerja enzim dalam bakteri juga akan mempengaruhi proses fermentasi untuk menghasilkan metabolit antibakteri (Lorío *et al.*, 2019). Faktor tersebut diantaranya pH media, suhu inkubasi, ketersediaan oksigen, dan waktu inkubasi. Melakukan optimasi pH media dan suhu inkubasi proses produksi menjadi penting untuk mendapatkan metabolit antibakteri secara optimum.

Pada penelitian ini, kondisi produksi metabolit antibakteri menggunakan media *Potato Dextrose Agar* (PDA). Derajat keasaman media PDA diatur ke arah basa agar dapat digunakan untuk pertumbuhan bakteri (Yoghiapiscessa dkk., 2016). Media PDA dengan pH 5, 6, 7, 8 dan diinkubasi pada suhu 28°C , 32°C , dan 37°C selama 72 jam sesuai hasil orientasi pada skala laboratorium yang menunjukkan pertumbuhan *B. tequilensis* BSMF optimum pada rentang tersebut.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Isolat *Bacillus tequilensis* BSMF simbiosis *Halichondria panicea* ini telah dilakukan dan diidentifikasi oleh Damar (2019). Bakteri tersebut diisolasi dari Perairan Desa Cabbia, Kecamatan

Talango, Kabupaten Sumenep, Madura pada koordinat 7°06'03.9" LS, 113°58'33.6" BT, media *Potato Dextrose Agar* digunakan sebagai media pertumbuhan dan media kultur persediaan, larutan NaCl p.a 0,9% (E. Merck), dapar fosfat KH₂PO₄ dan K₂HPO₄ p.a (pH 5 - 8), media *Nutrient Agar* (Merck) untuk uji aktivitas antibakteri, bakteri uji *Escherichia coli* ATCC 25922 dan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 diperoleh dari Unit Layanan Pengujian (ULP) Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Alat

Autoclave (HL-340 series vertical type stream sterilizer), inkubator (*Memmet IN110®*), *vortex* (II IKA® Genius 3), spektrofotometer UV-Vis (Lambda EZ201 Perkin Elmer), pH meter (*Handylab pH 11 Schott®*), jangka sorong (*Sketmat Vernier Caliper Triangle 6 Brand*), dan timbangan digital (*Sartorius Type BP 22IS®*).

Metode

Peremajaan isolat *Bacillus tequilensis* BSMF

Langkah awal dalam peremajaan bakteri adalah dengan cara satu *Öse* isolat *B. tequilensis* BSMF diambil dari tabung reaksi dan digoreskan pada media PDA miring (*slant agar*) 10 mL. Media PDA dibuat dari larutan infusa 100 g kentang, 10 g agarosa, dan 9 g dekstrosa dalam 500 mL air suling. Selanjutnya, media PDA miring diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam (Atlas, 2010). Pertumbuhan koloni *B. tequilensis* BSMF yang terbentuk diamati.

Produksi biomassa *Bacillus tequilensis* BSM-F

Biomassa dibuat dari kultur *B. tequilensis* BSMF ditambahkan dengan larutan NaCl 0,9% kemudian dicampur dengan bantuan *vortex* hingga terbentuk suspensi. Sebanyak 100 µL suspensi isolat *B. tequilensis* BSMF (transmitan 25% pada panjang gelombang 580 nm) diambil menggunakan mikropipet. Jumlah bakteri yang hidup dihitung secara ALT (Angka Lempeng Total) minimal sejumlah 10⁶ cfu/ ml dan dicampurkan pada 20 mL media PDA yang telah diatur menggunakan dapar fosfat 0,05 M menjadi pH 5, 6, 7, dan 8.

Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter dengan replikasi 3 kali. Campuran media dan suspensi isolat *B. tequilensis* BSM-F divortex dan diinkubasi pada suhu 28°C, 32°C, dan 37°C selama 72 jam. Maka akan diperoleh biomassa sel yang akan menghasilkan metabolit. Metode produksi ini merupakan fermentasi padat (*solid state fermentation*) modifikasi dari El-Naggar dkk. (2009) menggunakan *plate agar*. Pada jam ke-72 dilakukan *sampling* untuk menguji aktivitas antibakteri.

Pengujian aktivitas antibakteri

Pada pengujian aktivitas antibakteri diperlukan media uji yang terdiri dari 2 lapis media *Nutrient Agar* yaitu 12 mL sebagai lapisan dasar atau *base layer* dan 8 mL *seed layer*. Lapisan atas yaitu 8 mL *seed layer* dibuat dari 3 µL suspensi bakteri uji yaitu *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Escherichia coli* ATCC 25922 BSM-F diukur persen transmisinya mencapai 25% transmitan pada panjang gelombang 580 nm dengan spektrofotometer visibel. Penggunaan transmitan 25% sesuai dipersyaratkan dalam Farmakope Indonesia VI yakni dikarenakan pada transmitan tersebut jumlah bakteri sekitar 10⁷ - 10⁹ cfu/mL sehingga apabila bakteri nantinya ditumbuhkan pada media, bakteri dapat mencapai fase logaritma dan dapat diamati (Kemenkes RI, 2020). Selanjutnya 100 µL suspensi bakteri diambil dengan pipet ke dalam 8 mL *Nutrient Agar* hangat dan dicampur dengan bantuan *vortex* kemudian, dituangkan diatas *base layer* hingga memadat.

Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi agar modifikasi (El-Naggar dkk., 2009). Pengujian dilakukan dengan cara menyiapkan media fermentasi yang telah ditumbuhi biomassa *B. tequilensis* BSMF, kemudian dicongkel menggunakan silinder pencetak berdiameter 7,50 mm dan diletakkan di atas permukaan media yang sudah diinokulasi dengan bakteri uji. Selanjutnya, diinkubasi pada suhu 37°C selama 72 jam dan diamati setiap 24 jam. Zona jernih yang tampak di sekitar agar yang mengandung koloni *B. tequilensis* BSMF diukur menggunakan jangka sorong.

Penentuan aktivitas antibakteri dinyatakan dalam zona hambat dan indeks aktivitas antibakteri. Zona hambat adalah daerah jernih disekitar koloni *B. tequilensis* BSMF akibat terhambatnya pertumbuhan bakteri uji oleh aktivitas antibakteri yang dihasilkan. Sedangkan indeks aktivitas antibakteri adalah nilai perbandingan antara diameter zona hambat dengan diameter koloni (Surjowardojo dkk. 2016).

$$\text{Indeks aktivitas} = \frac{\text{diameter zona hambat (mm)}}{\text{diameter koloni (mm)}}$$

Analisis uji statistik

Penelitian ini menggunakan variabel bebas berupa pH media PDA dan suhu produksi metabolit antibakteri. pH diatur menggunakan dapar fosfat 0,05 M menjadi pH 5, 6, 7, dan 8. Suhu inkubasi dilakukan pada 28°C, 32°C, dan 37°C. Setelah 72 jam diuji aktivitas antibakteri terhadap bakteri patogen *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Escherichia coli* ATCC 25922. Hasil

pengujian berupa indeks aktivitas antibakteri sebagai variabel tergantung yang diperoleh akan diolah berdasarkan uji statistik melalui aplikasi IBM *Statistical Package for the Social Sciens* (SPSS) versi 24 dengan metode *Two-way ANOVA* (*Analysis of Variance*) agar diketahui adanya perbedaan pH media dan suhu inkubasi pada proses produksi metabolit antibakteri yang optimum.

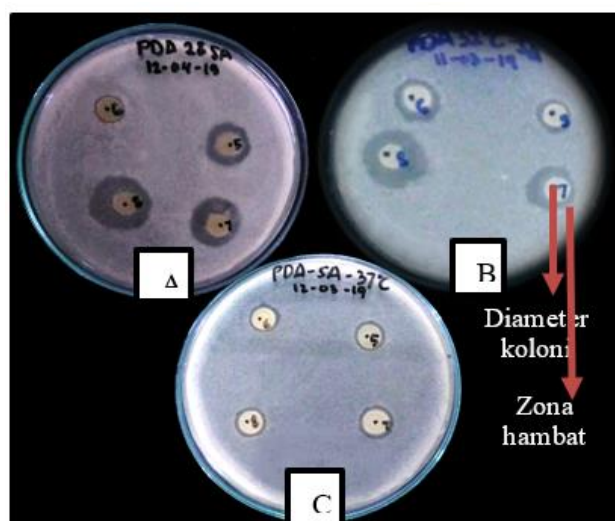
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, digunakan PDA yang mengandung sumber karbon berupa dekstrosa dan sumber nitrogen dalam infusa kentang sebagai media produksi metabolit antibakteri. Karbon merupakan sumber energi bagi bakteri untuk melakukan biosintesis metabolit, sedangkan nitrogen merupakan unsur penyusun asam amino pada biokatalisator pembentukan metabolit antibakteri seperti enzim NRPS dan PKS.

Metabolit yang dihasilkan isolat *B. tequilensis* BSMF simbiotik *Halichondria panicea* diuji aktivitas antibakterinya terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 sebagai bakteri gram positif dan *Eschericia coli* ATCC 25922 sebagai bakteri gram negatif sehingga diperoleh antibakteri yang efektif menghambat bakteri gram positif maupun gram negatif.

Hasil pengujian aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

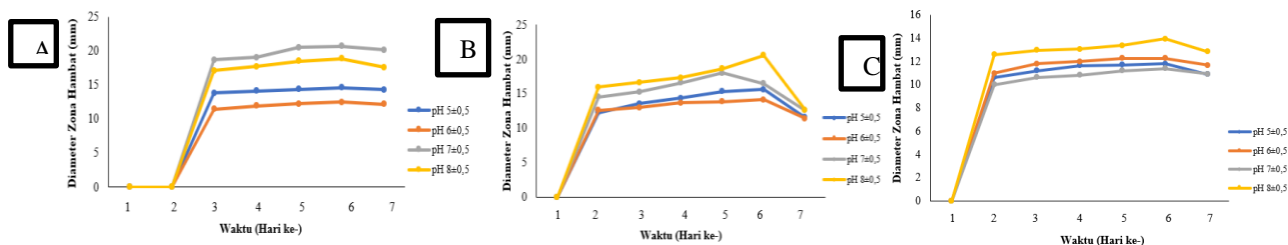
Aktivitas antibakteri dari *B. tequilensis* BSMF terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 diamati tiap 24 jam dalam kurun waktu 7 hari. Hasil pengujian aktivitas antibakteri dikatakan positif apabila terbentuk daerah jernih di sekitar koloni *B. tequilensis* BSMF (Gambar 1). Hal tersebut menunjukkan pertumbuhan bakteri uji terhambat sehingga disebut zona hambat. Zona hambat kemudian dihitung diameternya menggunakan jangka sorong dengan ketelitian 0,05 mm.



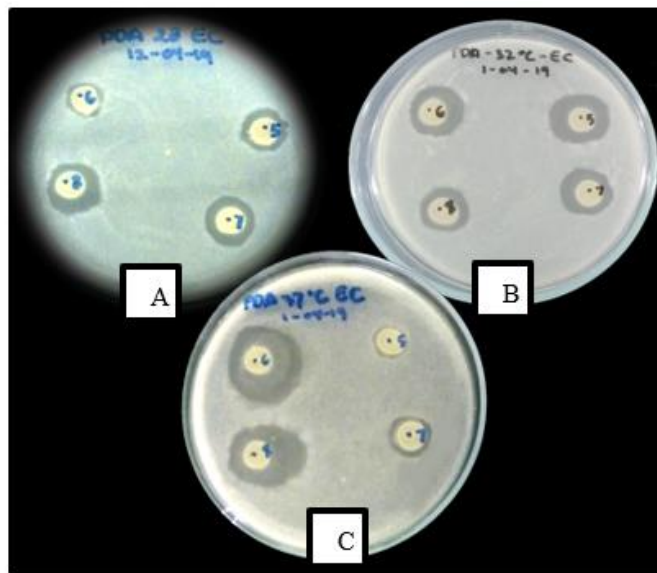
Gambar 1. Hasil pengamatan uji aktivitas antibakteri *Bacillus tequilensis* BSMF terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 pada media PDA pH 5 ± 0,5; 6 ± 0,5; 7 ± 0,5; dan 8 ± 0,5 suhu inkubasi 28 ± 1°C (A), 32 ± 1°C (B), dan 37 ± 1°C (C)

Pengamatan terhadap zona hambat sebagai indikasi aktivitas antibakteri dilakukan pada pH media 5 - 8 dan suhu inkubasi 28 ± 1°C, 32 ± 1°C, dan 37 ± 1°C. Suhu inkubasi tersebut menyesuaikan rentang suhu tumbuh bagi bakteri mesofil yaitu 25 - 50°C karena *B. tequilensis* BSMF termasuk bakteri mesofil. Pemilihan suhu merupakan salah satu parameter yang akan mempengaruhi kinerja enzim PKS dan NRPS untuk melakukan sintesis metabolit sekunder dengan aktivitas antibakteri (Moreira dkk., 2020). Suhu terlalu tinggi dapat mengakibatkan denaturasi sedangkan suhu yang terlampaui rendah akan menginaktivasi enzim.

Pada saat suhu inkubasi 28 ± 1°C, zona hambat mulai terbentuk di sekitar koloni setelah 3 hari (72 jam), sedangkan ketika suhu 32 ± 1°C dan 37 ± 1°C zona hambat terbentuk setelah 2 hari (48 jam). Ukuran diameter zona hambat terus meningkat selama 6 hari (144 jam) dan mulai menurun setelah 7 hari (168 jam) (Gambar 2). Berdasarkan hasil pengukuran diameter zona hambat tersebut, dapat diketahui aktivitas antibakteri isolat *B. tequilensis* BSMF pada suhu inkubasi 28 ± 1°C, 32 ± 1°C, dan 37 ± 1°C mencapai maksimal setelah 6 hari (144 jam).



Gambar 2. Profil aktivitas antibakteri *Bacillus tequilensis* BSMF terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (A = suhu $28 \pm 1^\circ\text{C}$; B = suhu $32 \pm 1^\circ\text{C}$; C = suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$)



Gambar 3. Hasil pengamatan uji aktivitas antibakteri *Bacillus tequilensis* BSMF terhadap *Escherichia coli* ATCC 25922 pada media PDA pH $5 \pm 0,5$; $6 \pm 0,5$; $7 \pm 0,5$; dan $8 \pm 0,5$ suhu inkubasi $28 \pm 1^\circ\text{C}$ (A), $32 \pm 1^\circ\text{C}$ (B), dan $37 \pm 1^\circ\text{C}$ (C)

Data hasil pengukuran diameter zona hambat maksimum yaitu setelah 6 hari (144 jam) dipergunakan untuk memperoleh nilai indeks aktivitas antibakteri isolat *B. tequilensis* BSMF terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Nilai indeks aktivitas antibakteri diperoleh melalui pembagian antara diameter zona hambat dengan diameter koloni isolat (7,50 mm).

Berdasarkan hasil perhitungan indeks aktivitas antibakteri, saat suhu inkubasi $28 \pm 1^\circ\text{C}$ aktivitas

antibakteri tertinggi dari isolat *B. tequilensis* BSMF terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 terjadi pada pH $7 \pm 0,5$ sedangkan saat suhu $32 \pm 1^\circ\text{C}$ dan $37 \pm 1^\circ\text{C}$ tertinggi pada pH 8 (Tabel 1) namun belum dapat ditentukan pH dan suhu yang optimum sehingga selanjutnya dilakukan analisis melalui pengujian statistik.

Tabel 1. Indeks aktivitas antibakteri isolat *Bacillus tequilensis* BSMF terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 di hari ke-6

pH media PDA	Indeks Aktivitas Antibakteri		
	Suhu $28 \pm 1^\circ\text{C}$	Suhu $32 \pm 1^\circ\text{C}$	Suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$
pH $5 \pm 0,5$	$1,95 \pm 0,08$	$2,08 \pm 0,07$	$1,58 \pm 0,05$
pH $6 \pm 0,5$	$1,66 \pm 0,06$	$1,89 \pm 0,02$	$1,64 \pm 0,03$
pH $7 \pm 0,5$	$2,76 \pm 0,05$	$2,20 \pm 0,12$	$1,52 \pm 0,07$
pH $8 \pm 0,5$	$2,49 \pm 0,06$	$2,74 \pm 0,07$	$1,86 \pm 0,07$

Hasil uji *Two-way* ANOVA memberikan nilai $F = 39,348 > F$ tabel (3,28) dan nilai signifikan $= 0,000 < \alpha = 0,05$ menunjukkan ada perbedaan indeks aktivitas antibakteri antara kelompok pH media dan suhu

inkubasi. pH dan suhu yang memiliki pengaruh terbesar pada aktivitas antibakteri *B. tequilensis* BSMF terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 diuji melalui *Post*

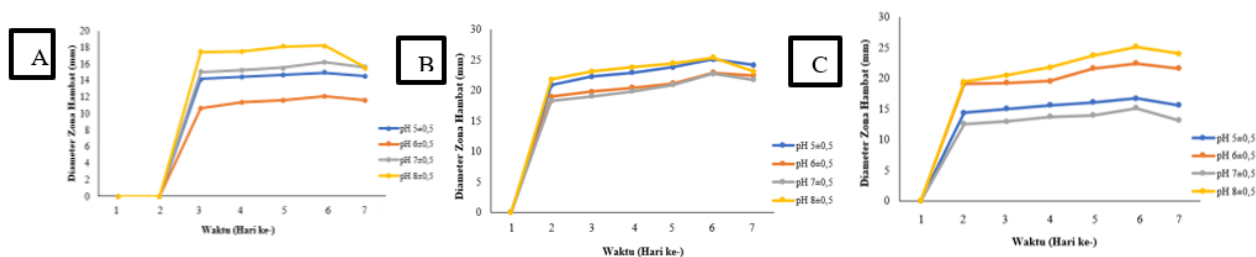
Hoc Multiple Comparisons diperoleh mean difference terbesar pada pH 8,0 dan suhu $32 \pm 1^\circ\text{C}$.

Hasil pengujian aktivitas antibakteri terhadap *Eschericia coli* ATCC 25922

Pengamatan aktivitas antibakteri isolat *B. tequilensis* BSMF terhadap *Eschericia coli* ATCC 25922 dilakukan setiap 24 jam selama 7 hari. Aktivitas antibakteri berupa ukuran diameter zona hambat dibandingkan pada berbagai kondisi pengaturan suhu inkubasi ($28 \pm 1^\circ\text{C}$, $32 \pm 1^\circ\text{C}$, $37 \pm 1^\circ\text{C}$) dan pH media (5,6,7,8) seperti pada Gambar 3. Rentang pH media yang digunakan disesuaikan pH produksi metabolit antibakteri dari *Bacillus* sp. seperti penelitian yang dilakukan Afriyanto dkk. (2019) yaitu pada pH 5 – 9. Kondisi pH yang terlampau asam atau basa dapat menghambat metabolisme sel bakteri melalui mekanisme kesetimbangan gradien konsentrasi $[\text{H}^+]$

pada transpor membran. Hal ini akan berpengaruh terhadap pertumbuhan dan pembentukan metabolit antibakteri.

Pada ketiga suhu inkubasi yaitu $28 \pm 1^\circ\text{C}$, $32 \pm 1^\circ\text{C}$, dan $37 \pm 1^\circ\text{C}$ zona hambat terbentuk setelah 2 hari (48 jam). Ukuran dari diameter zona hambat semakin meningkat sampai hari ke-6 (144 jam). Ukuran diameter zona hambat yang meningkat maka aktivitas antibakteri juga semakin meningkat. Setelah 7 hari (168 jam), terjadi penurunan diameter zona hambat seperti tampak pada Gambar 4. Penurunan dapat berlangsung sebab pertumbuhan *B. tequilensis* BSMF telah memasuki *death phase* yakni fase ketika bakteri yang hidup jumlahnya lebih sedikit dibandingkan bakteri yang mati, akibatnya metabolit antibakteri yang diproduksi menurun sehingga mengakibatkan diameter zona hambat menurun pula.



Gambar 4. Profil aktivitas antibakteri *Bacillus tequilensis* BSMF terhadap *Eschericia coli* ATCC 25922 (A = suhu $28 \pm 1^\circ\text{C}$; B = suhu $32 \pm 1^\circ\text{C}$; C = suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$)

Berdasarkan data yang diperoleh, dapat diketahui antibakteri dari *B. tequilensis* BSMF memiliki daya hambat kuat terhadap *Eschericia coli* ATCC 25922 dengan rata-rata diameter zona hambat $12,12 \pm 0,30 - 25,38 \pm 0,56$ mm sebab Surjowardojo dkk. (2016) menyatakan diameter zona hambat 11 – 20 mm merupakan salah satu parameter daya hambat yang poten. Data pada hari ke-6 (144 jam) diolah untuk memperoleh nilai indeks aktivitas antibakteri isolat *B. tequilensis* BSMF terhadap *Eschericia coli* ATCC 25922. Nilai indeks aktivitas antibakteri diperoleh

melalui pembagian antara diameter zona hambat dengan diameter koloni isolat (7,50 mm).

Hasil perhitungan indeks aktivitas antibakteri tampak pada Tabel 2. Nilai indeks berbanding lurus dengan zona hambat sehingga semakin tinggi indeks maka semakin besar zona hambat sehingga potensi aktivitas antibakteri semakin tinggi. Aktivitas antibakteri tertinggi dari isolat *B. tequilensis* BSMF terhadap *Eschericia coli* ATCC 25922 terjadi pada pH media $8 \pm 0,5$ dengan suhu inkubasi $32 \pm 1^\circ\text{C}$. Penentuan pH dan suhu yang optimum dilakukan melalui analisis uji statistik.

Tabel 2. Indeks aktivitas antibakteri isolat *Bacillus tequilensis* BSMF terhadap *Eschericia coli* ATCC 25922 di hari ke-6

pH media PDA	Indeks Aktivitas Antibakteri		
	Suhu $28 \pm 1^\circ\text{C}$	Suhu $32 \pm 1^\circ\text{C}$	Suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$
pH $5 \pm 0,5$	$2,00 \pm 0,03$	$3,34 \pm 0,09$	$2,23 \pm 0,03$
pH $6 \pm 0,5$	$1,62 \pm 0,03$	$3,06 \pm 0,02$	$2,99 \pm 0,03$
pH $7 \pm 0,5$	$2,17 \pm 0,05$	$3,04 \pm 0,06$	$2,02 \pm 0,04$
pH $8 \pm 0,5$	$2,43 \pm 0,07$	$3,39 \pm 0,07$	$3,36 \pm 0,05$

Hasil uji *Two-way* ANOVA memberikan nilai $F = 142,244 > F \text{ tabel } (3,28)$ dan nilai signifikan $= 0,000 < \alpha = 0,05$ menunjukkan ada perbedaan indeks aktivitas antibakteri antara kelompok pH media dan suhu inkubasi. pH dan suhu yang memiliki pengaruh terbesar pada aktivitas antibakteri *B. tequilensis* BSMF terhadap *Escherichia coli* ATCC 25922 diuji melalui *Post Hoc Multiple Comparisons* diperoleh *mean difference* terbesar pada pH 8,0 dan suhu $32 \pm 1^\circ\text{C}$. Sehingga berdasarkan hasil analisa statistik menunjukkan terdapat pengaruh antara pH dan suhu terhadap aktivitas antibakteri isolat *B. tequilensis* BSMF terhadap *Escherichia coli* ATCC 25922.

KESIMPULAN

Sesuai hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa *B. tequilensis* BSMF simbiotik *Halichondria panicea* asal Perairan Desa Cabbiya Madura dapat memproduksi metabolit yang memiliki aktivitas antibakteri. Kondisi pH media dan suhu inkubasi optimum dalam proses produksi metabolit antibakteri isolat *B. tequilensis* BSMF pada media PDA yaitu pada pH $8 \pm 0,5$ serta suhu $32 \pm 1^\circ\text{C}$. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan purifikasi dan identifikasi senyawa aktif metabolit antibakteri yang dihasilkan *B. tequilensis* BSMF.

DAFTAR PUSTAKA

- Afriyanto, R., Radjasa, S. K. & Crews, P. (2019). Exploration Culturable Bacterial Symbionts of Sponges from Ternate Islands Indonesia. *Biodiversitas*; 20; 776–782.
- Atlas, R. (2010). Handbook of Microbiological Media, Fourth Edition. Washington D.C: CRC Press.
- Browijoyo, M. & Syifania, S. (2019). Water Quality in The North Madura : Is It Suitable For Vannamei Shrimp Farming or Not?. *Aquasains*; 8; 753–758.
- Cuadrat, R. R. C., Sorokina, M.A., Andrade, M.R.D., Bruno G. & Goris, T. (2020). Global Ocean Resistome Revealed: Exploring Antibiotic Resistance Gene Abundance and Distribution in TARA Oceans Samples. *Giga Science Oxford*; 9; 1–12.
- Damar, G. (2019). Penapisan dan Identifikasi Bakteri Laut Penghasil Antibakteri Simbiotik *Halichondria panicea* dari Pantai Cabbiya Madura dengan Analisis Gen 16S rRNA. *Skripsi*; Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- El-Naggar, M. Y., El-Assar, S. A. & Abdul-Gawad, S. M. (2009). Solid-state Fermentation for the Production of Meroparamycin by *Streptomyces* sp. strain MAR01. *Journal of Microbiology and Biotechnology*; 19; 468–473.
- Hasan, T. H. & Al-harmoosh, R. A. (2020). Mechanisms of Antibiotics Resistance in Bacteria. *Systematic Review Pharmacy*; 11; 817–823.
- Kemendes RI (2020). Farmakope Indonesia VI. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Khan, Z., Shafique, M. & Nawaz, H. R. (2019). *Bacillus tequilensis* ZMS-2: A Novel Source of Alkaline Protease with Antimicrobial, Anti-coagulant, Fibrinolytic and Dehairing Potentials. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Science*; 32; 1913–1918.
- Kiran, G. S., Priyadharsini, S. & Sajayan, A. (2018). An Antibiotic Agent Pyrrolo[1,2-a]pyrazine-1,4-dione, Hexahydro Isolated from A Marine Bacteria *Bacillus tequilensis* MSI45 Effectively Controls Multi-drug Resistant *Staphylococcus aureus*. *Royal Society of Chemistry Advances*; 8; 17837–17846.
- Lorío, L. U., Alió, C. P., Brenes-guillén, L. A. & Walter, H. M. (2019). The Influence of Temperature and pH on Bacterial Community Composition of Microbial Mats in Hot Springs from Costa Rica. *Microbiology Open*; 8; 1–26.
- Moreira, S. M., Mendes, T. A., Oliveira S., Mateus, F. H., Sharon, A. C., Christopher J. & Mantovani, H. C. (2020). Genomic and Gene Expression Evidence of Nonribosomal Peptide and Polyketide Production Among Ruminal Bacteria: A Potential Role in Niche Colonization?. *FEMS Microbiology Ecology*; 96; 107–120.
- Rajendran, S. (2019). Marine Sponges: Repositories of Bioactive Compounds with Medicinal. *International Journal of Chemical Technology Research*; 12; 26–48.
- Surjowardojo, P., Susilorini, T. E. & Benarivo, V. (2016). Daya Hambat Dekok Kulit Apel Manalagi (*Malus sylvestris* Mill) terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli* dan *Streptococcus agalactiae* Penyebab Mastitis pada Sapi Perah. *Jurnal Ternak Tropika*; 17; 11–21.
- Yoghiapiscessa, D., Batubara, I. & Wahyudi, A. T. (2016). Antimicrobial and Antioxidant Activities of Bacterial Extracts from Marine Bacteria Associated with Sponge *Stylorella* sp. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*; 12; 36–46.

Aphrodisiac Activity of Ethanolic Extracts from the Fruits of Three Pepper Plants from Piperaceae Family

Idha Kusumawati^{1,2*}, Syailendra Mahatmaputra¹, Rohman Hadi¹, Rohmania¹, Subhan Rullyansyah¹, Helmy Yusuf¹, Abdul Rahman¹

¹Department of Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Natural Product Drug Development and Discovery Research Group, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*Corresponding author: idha-k@ff.unair.ac.id

Submitted: 15 Juni 2021

Accepted: 27 Juli 2021

Published: 29 Agustus 2021

Abstract

Background: Pepper plants belong to the Piperaceae family with many pharmacological activities. The fruits of these plants have been widely used traditionally for various therapies, one of which is an aphrodisiac. **Objective:** The purpose of this study was to determine the aphrodisiac activity of the fruits of three pepper plants, *Piper nigrum*, *Piper retrofractum*, and *Piper cubeba* to prove their traditional use. **Methods:** The level of piperin, the active compound of plants from the family Piperaceae, was also determined in the ethanolic extract of those three fruits of the pepper plant. The aphrodisiac activity was determined by counting the number of introducing and mounting mice. The acute toxicity test of the extract was carried out according to the OECD-423 guidelines. **Results:** The ethanolic extract of *Piper nigrum* fruits had the highest piperin concentration, while the ethanolic extract of *Piper retrofractum* fruits had the highest aphrodisiac activity, according to the findings. During the entire duration of the acute toxicity study, no signs of toxicity or mortality were discovered. **Conclusion:** This study proves that all fruits of three species of pepper plants exhibit aphrodisiac activity. Furthermore, this study also shows that not only piperin is responsible for the aphrodisiac effect.

Keywords: aphrodisiac, herbal, medicine, piperine content, *Piper sp*

Abstrak

Pendahuluan: Tanaman lada termasuk dalam famili Piperaceae yang memiliki banyak aktivitas farmakologi dan telah banyak digunakan secara tradisional untuk berbagai terapi, salah satunya sebagai afrodisiak. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas afrodisiak ekstrak buah dari tiga tanaman yaitu *Piper nigrum*, *Piper retrofractum*, dan *Piper cubeba* untuk membuktikan kegunaan tradisionalnya. **Metode:** Kadar piperin, senyawa aktif tanaman dari famili Piperaceae, juga ditentukan dalam ekstrak etanol ketiga buah tanaman tersebut. Aktivitas afrodisiak ditentukan dengan menghitung *introducing* dan *mounting* dari mencit. Uji toksisitas akut dilakukan sesuai dengan pedoman OECD-423. **Hasil:** Berdasarkan uji yang dilakukan, ekstrak etanol buah *Piper nigrum* memiliki konsentrasi piperin tertinggi, sedangkan ekstrak etanol buah *Piper retrofractum* memiliki aktivitas afrodisiak yang paling tinggi. Tidak ada tanda-tanda toksisitas atau kematian yang ditemukan selama uji toksisitas akut. **Kesimpulan:** Ketiga tanaman lada ini memiliki sifat afrodisiak, seperti yang disarankan dalam penggunaan tradisionalnya. Namun, hasil penelitian juga menunjukkan bahwa piperin bukan satu-satunya senyawa dalam tanaman lada yang memiliki sifat afrodisiak.

Kata kunci: afrodisiak, herbal, kandungan piperin, *Piper sp*, *medicine*

INTRODUCTION

Sexual dysfunction is a life-threatening emergency. This disorder affects 10% to 52% of men and 25% to 63% of women. Male sexual dysfunction like impotence and erectile dysfunction (ED) has become a very important health issue because it affects the quality of life. ED is a persistent inability to acquire or maintain a satisfying erection for sexual intercourse. This sexual dysfunction affects an estimated 20 - 30 million males or occurs in about 1 in 10 men, which increases with age and in people with diseases such as diabetes and heart disease. Psychological conditions and social problems such as stress, depression, and unhappiness are triggers that can cause ED (Erhabor & Idu, 2017; Goel & Kumar, 2020).

Aphrodisiac is something that can increase sexual desire. There are two types of aphrodisiacs, psychophysiological stimuli (visual, touch, smell, and aural) and food or drinks. Sildenafil (improves erection), Tadalafil (promotes erection), Addyi® (to increase sexual hypoactivity in women) are prescribed for sexual dysfunction. This compound can treat organic and psychological impotence. Sildenafil, the drug of choice for aphrodisiac, has a PDE5 inhibiting mechanism that can increase (eGMP) in the cavernous blood vessels resulting in muscle relaxation that increases erection. Several side effects of using sildenafil have been reported, such as flushing, headache, congestion, and dyspepsia. The withdrawal effect of sildenafil is a decrease in systemic systolic and diastolic arterial pressure and cardiac output, so it is contraindicated for patients using nitrate or nitric oxide donors. Sudden death in patients with coronary artery disease who use sildenafil raises concerns about its safety (Ganie *et al.*, 2019; Patel *et al.*, 2011, Patel *et al.*, 2012).

Although sildenafil is still ubiquitous, various herbs are widely used and are very useful for treating erectile dysfunction for a long time. Various studies have proven that herbs have multiple activities related to erectile dysfunction, such as reducing intracellular Ca²⁺ concentrations, increasing testosterone levels, increasing cAMP expression, and relieving oxidative stress. Screening for aphrodisiac potential from plants needs to be done to obtain potential plants and isolated active compounds (Goel & Kumar, 2020).

Various plants that are traditionally used as aphrodisiacs are plants in the Piperaceae family. One of the genera is Piper, which grows and is widespread in the pantropics. The piper plant is also known by the common name "pepper," with the characteristic of having an essential oil content so that it is included in

the group of aromatic plants. Plants in the Piperaceae family are shrubs, vines, or trees. There are approximately 1000 species in the Piperaceae family, while there are about 300 species in the piper genus. Usually contains aromatic compounds and alkaloids. Pepper plants, *Piper retrofractum* Vahl., *Piper nigrum* L., and *Piper cubeba* L., are species belonging to the Piperaceae family. Fruits of the three *Piper* species are widely used in medicine with many pharmacological activities. They have been widely used traditionally for various therapies, one of which is an aphrodisiac (Durant-archibold *et al.*, 2018; Salehi *et al.*, 2019).

Piper retrofractum Vahl., known as Java chili, grows in Southeast Asia, especially in Indonesia, Malaysia, and Thailand. Traditionally the fruit is used for stimulants, carminatives, and tonics. *P. retrofractum* in Indonesia is used as a drink to improve sleep and aphrodisiac. This plant is cultivated commercially in various islands in Indonesia (Hasan *et al.*, 2016; Rahmawati & Bachri, 2012; Vinay *et al.*, 2012). *Piper nigrum* L., or black pepper, has energetic, sweaty, carminative, and stimulant properties. Empirically used to cure colic, flatulence, dyspepsia, hemorrhoids, and as an aphrodisiac, especially for conditions of sexual weakness or desires for depression (Malini *et al.*, 1999; Tajuddin *et al.*, 2003). *Piper cubeba* L., known in Indonesia as kemukus, grows on Java, Sumatra, South Kalimantan, and other islands in the Indian Ocean. Traditionally, kemukus has been used to treat gonorrhea, dysentery, syphilis, abdominal pain, diarrhea, enteritis, and asthma. Like other pepper, kemukus is also used as an aphrodisiac (Elfahmi *et al.*, 2007; Jamal *et al.*, 2011).

Piperine, an alkaloid, is the main active compound that contributes to the activity of plants in the genus *Piper*. Piperine has various biological activities such as anti-inflammatory, antipyretic, analgesic, insecticide, immunotherapy, antitumor, anti-depressant, and anti-apoptosis (Vinay *et al.*, 2012). Piperine and the isomer is a compound that causes a spicy taste in pepper. Piperine can increase the absorption of several compounds such as selenium, vitamin B, and β -carotene. In addition, Piperine also stimulates digestive enzymes, increases the secretion of biliary bile acids. Piperine also has hepatoprotective properties, inhibits lipid peroxidation and antifertility. Recent research shows that Piperine also affects mood and cognitive impairment (Vasavirama & Upender, 2014).

Therefore, in this study, the aphrodisiac activity of the fruit extracts of *P. retrofractum*, *P. nigrum* and *P.*

cubeba will be determined. The doses used of the three extracts were equivalent to 13 mg of piperine obtained from preliminary studies, which have been shown to have aphrodisiac activity.

MATERIALS AND METHODS

Materials

The fruits of *Piper retrofractum* Vahl. (PR), *Piper nigrum* L. (PN), and *Piper cubeba* L. (PC), were obtained from a cultivated area in Madura Island, East Java, Indonesia. Voucher specimens were identified and deposited in the Pharmacognosy and Phytochemistry Laboratory, Faculty Pharmacy, Airlangga University.

The following reagents were of analytical quality: Piperine (Sigma-Aldrich, Singapore), Sildenafil (Pfizer). Solvents: Chloroform, n-Hexane, Methanol, Toluene, and Formic acid were purchased from Merck (Indonesia), unless otherwise specified. All chemicals and solvents were of analytical grade. TLC silica gel GF254 precoated plates were purchased from E-Merck.

Tools

Linomat V autosampler, Automated developing chamber version 2, TLC scanner, visualizer, computer software (WinCats) and Video scan software (Camag, Muttenz, Switzerland).

Method

Plant extraction

The fruits were washed and dried for three days in a 40°C food dehydrator. Dry fruits were powdered and kept in a tight container until needed. Dry powdered fruit (100 g) extracted by microwave accelerated extraction method. The plant material was extracted in a microwave (30% generator power) for one minute with 96% ethanol (plant: solvent, 1 : 10, w/v). To obtain the crude ethanolic extract, the extracts were filtered, concentrated, and dried by evaporating the solvent under reduced pressure.

Determination of piperine content

Determination of piperine content in all extracts used a validated TLC-Densitometric method. TLC silica gel GF254 precoated plates were used in this method with toluene-methanol-formic acid (10: 1: 0.1) as mobile phase. Stock solution using piperine standard at 1.0 mg/mL and the standard solution was derived from stock solution became five concentrations and applied on TLC plate to get the final amounts of 400 - 800 ng/spot. Application of sample was performed using Linomat V autosampler. Each extract solution in methanol (PC 100 µg/mL, PR 100 µg/mL and PC 1000 µg/mL) were applied 1.0 µL on a TLC plate with a 7.0 mm bandwidth using a Linomat V syringe, in

triplicate. TLC plate was developed for 8 cm in the automated developing chamber. The densitometric analysis was performed on a TLC scanner in the absorbance mode at 340 nm. The piperine content in each extract was determined by the peak area using linear regression and was expressed in mg/g of the extract.

TLC profile characterization

TLC profile was performed with the same condition as the method for piperine content determination, except the use of Chloroform-Hexane-Methanol-Formic acid (8:4:0.5:0.25 v/v) as a solvent system. After developing and drying the plate, the plate was photographed using a visualizer under 365 nm and uploaded to the WinCats software. Densitometric scanning was carried out and operated by Video scan software.

In vivo aphrodisiac assay

The research was designed based on the ethical standards for animal use and was approved by the Airlangga University Ethical Committee of Animal Experimentation. This experiment was done using the modified method described by Balamurugan *et al.* (2010). Forty-eight male mice (ICR), aged 3 months and 20-25 g weight, were randomly grouped into six groups (eight animals in a group): control group, Sildenafil group, PR group, PN group, PC group, and P (piperine) group. Female mice's acceptance was validated before the test by introducing them to male mice. After fasting overnight, all mice received a single dose of oral treatment: control group received vehicle (Natrium CMC 0.05%) 20 mL/Kg, Sildenafil group received the standard drug-Sildenafil citrate 5 mg/kg (Erhabor & Idu, 2017), P group received 13 mg piperine/kg, PR group, PN group and PC group received extract containing 13 mg piperine/Kg. The amount of extract used from the three samples was calculated based on the piperine content in each sample. Male mice were inserted into the glass cage, and 30 minutes later, female mice were inserted and performed the recording process. After 1 hour, the female mice were separated by male mice for 1 hour, then put back into the glass enclosure and recorded for up to 1 hour. All the experimental process is done at noon at 09.00 - 12.00 with room temperature 26 - 27° C, then counted the number of introducing and mounting.

Acute toxicity studies

Acute toxicity of the extract was carried out in ICR rats according to OECD-423 guidelines. Grouping of rats was carried out randomly into four groups (N = 3): normal, PR, PN, and PC. After fasting overnight, all animals are given a single dose of 5 mg/Kg.

Observations were made for 2 hours, then 4 hours to see any signs of poisoning or death. If there is no mortality, one more animal is given the same dose. If no deaths are observed at this dose, the same procedure will be repeated for 50, 300, and 2000 mg/Kg extract levels in a separate new group. Changes in behavior observed were: hyperactivity, ataxia, tremor, convulsions, saliva, diarrhea, lethargy, sleep, and coma. The animals continued to be monitored for up to 14 days after drug administration to determine the delayed death (OECD, 2001).

Statistical analysis

The results are expressed as means ± SD (standard deviation of the mean). Statistical differences between groups were estimated using one-way analysis of variance (ANOVA) with Duncan’s test and were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The ethanolic extract yields obtained by microwave accelerated extraction of the fruits of three Pepper species were about 14 - 16% (w/w). Results for the quantitative analysis of the piperine in each extract are shown in Tables 1.

In table 1 shows that piperine content in ethanolic extract of PN higher than two others, PR and PC. A number of extracts containing 13 mg piperine were used in the in vivo aphrodisiac activity test. As a result, the amount of extract in each sample varies (PR, 100 mg extract/kg; PN, 24 mg extract/kg; PC 4333 mg extract/kg), but the piperine content for in vivo study remains consistent. The profile metabolite content in each extract (PC, PR and PN) can be seen in Figure 1.

Table 1. Ethanolic extract yield and piperine content

	Extract yield (g)	Piperine content (mg/g)
<i>P. retrofractum</i> (PR)	14.4	13.1 ± 0.32 ^b
<i>P. nigrum</i> (PN)	16.28	54.1 ± 0.47 ^a
<i>P. cubeba</i> (PC)	13.94	0.3 ± 0.01 ^c

Values are expressed as mean ± SEM (n = 3); means in the same column followed by different letters (a,b,c) are significantly different at $p < 0.05$ using Duncan’s tests.

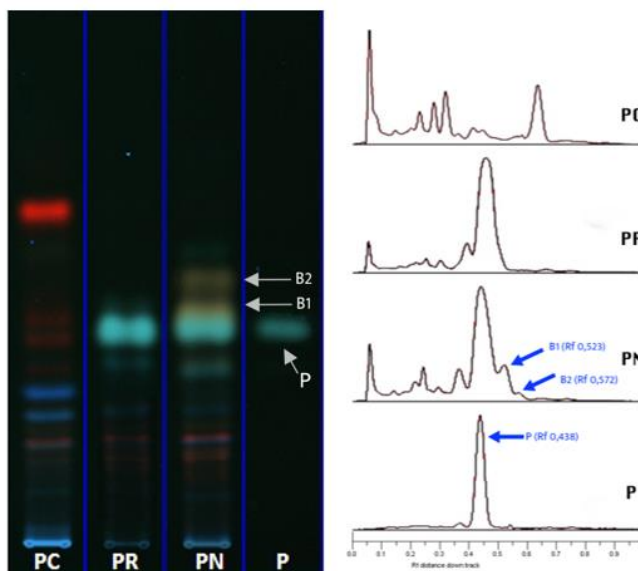


Figure 1. TLC profiles of PC, PR, PN and P. TLC plate was developed in Chloroform-Hexan-Methanol-Formic acid (8:4:0.5:0.25) and was visualized the spot fluorescence color under 365 nm. PC, ethanolic extract of *P. cubeba* fruits; PR, ethanolic extract of *P. retrofractum* fruits; PN, ethanolic extract of *P. nigrum* fruits; P, piperine; B1, brown spot 1; B2. Brown spot 2.

In Figure 1 showed that Chloroform-Hexane-Methanol-Formic acid (8:4:0.5:0.25) gave the best chromatographic resolution. The TLC profiles showed that PC, PR and PN had a piperine spot (P, green spot, Rf 0.438), but the intensity of that spot was too low in

PC. The chromatogram profile between PR and PN is almost the same but there is two brown spots (B1, Rf 0.523 and B2, 0.572) which makes the difference, while the chromatogram profile of the PC is very different when compared to PR and PN.

During the whole period of the acute toxicity investigation, no indicators of toxicity or mortality were discovered. All extracts were found to be safe up to 2000

mg/kg. According to OECD-423 guidelines for acute oral toxicity, an LD50 dose of 2000 mg/kg and above is categorized as unclassified.

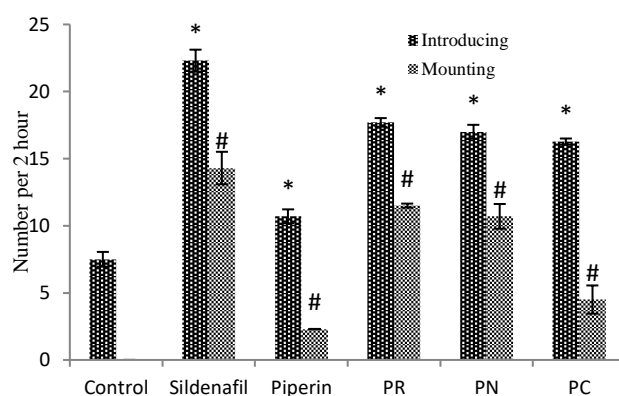


Figure 2. Effect of various treatments on the aphrodisiac activity. Values are expressed as mean \pm SEM (n = 8); $p < 0.05$ using Duncan's tests. * $P < 0.05$ versus the number of introducing of control group; # $P < 0.05$ versus the number of mountings of control group

Aphrodisiac increases sex drive and/or sexual pleasure or can arouse sexual desire or libido. For this reason, the parameters used in this study are the number of introducing and mounting of male mice against female mice. The introduction is defined as an attitude to initiate sexual activity, which involved licking and sniffing of the female anogenital organs. Mounting is defined as a copulatory position but fails to reach the vaginal entrance. Mounting behavior of male mice is usually by climbing from behind of female mice, intending to transfer from one organ to another (Balamurugan *et al.*, 2010; Land & McGill, 1967; Singh *et al.*, 2013). The female mice used in the aphrodisiac activity test were receptive female mice that passed the female animal acceptance test. The acceptance test of female animals is carried out to ensure that these female animals are mature and ready to mate. The aphrodisiac test used three receptive female animals for one male animal (Balamurugan *et al.*, 2010; Singh *et al.*, 2013).

The number of introducing and mounting of each group are summarized in figure 2. All of the data has a significant difference ($p < 0.05$) in each group. The PR group, PN group, and PC group received a single dose of extracts containing 13 mg piperine/Kg. The P group also received 13 mg piperine/kg. All samples (PR, PN, PC, and P) could stimulate the introduction and mounting of male mice and showed aphrodisiac activity. This study has proved that these three pepper plants have aphrodisiac activity according to their traditional use. Although each group received the same amount of piperine, increasing aphrodisiac activity was different, $PR > PN > PC > P$, respectively. Because piperine levels

in each extract were different, the amount of extract administered to each group was varied ($PC > PR > PN$). The PN group received 24 mg extract/Kg, the PR group 100 mg extract/Kg, and the PC group 4333 mg extract/kg. The amount of extract given, however, did not correspond to its aphrodisiac activity.

Piperine was found to have lower aphrodisiac activity than the three extracts. The PN extract's chromatogram profile revealed the presence of two compounds (B1 and B2) that were absent from the PR extract's chromatogram profile. Despite this, PR's aphrodisiac activity was higher than PN's. The chromatogram profile of the PC extract revealed compounds that were absent from the PR and PN extracts. Compounds that were not present in the PR and PN extract chromatogram profiles were found in the PC extract chromatogram profile. The amount of PC extract administered was high, but it had little aphrodisiac activity, and the number of components with a synergistic effect is thought to be small. The difference of the constituent in extract causes differences in the aphrodisiac activity of each extract, so it can be assumed that piperine is not the only constituent responsible for the aphrodisiac activity of the extract; other compounds may have a synergistic effect.

CONCLUSION

This research has successfully proven that all fruits of three species of pepper plants have aphrodisiac activity according to their traditional usage. This finding also reveals that aphrodisiac activity is not only caused by piperine, thus further research is also needed to

determine which compounds are responsible for the aphrodisiac effect of pepper plant fruits.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by a research grant from the Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga.

REFERENCES

- Balamurugan, G., Muralidharan, P. & Polapala, S. (2010). Aphrodisiac Activity and Curative Effects of *Pedaliium murex* (L.) Against Ethanol-Induced Infertility in Male Rats. *Turky Journal of Biology*; 34; 153–163.
- Durant-archibold, A. A., Santana, A. I. & Gupta, M. P. (2018). Ethnomedical Uses and Pharmacological Activities of Most Prevalent Species of Genus Piper in Panama: A Review. *Journal of Ethnopharmacology*; 217; 63–82.
- Elfahmi, R. K., Batterman, S., Bos, R., Kayser, O., Woerdenbag, H. J., & Quax, W. J. (2007). Lignan profile of *Piper cubeba*, an Indonesian Medicinal Plant. *Biochemical Systematics and Ecology*; 35; 397–402.
- Erhabor, J. O., & Idu, M. D. (2017). Aphrodisiac Potentials of the Ethanol Extract of *Aloe barbadensis* Mill. Root in Male Wistar rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*; 17; 1–10.
- Ganie, A. H., Tali, B. A., Shapoo, G. A., Nawchoo, I. A., & Khuroo, A. A. (2019). Ethno-survey of Traditional Use of Plants as Aphrodisiacs in Kashmir Himalaya, India. *Journal of Herbal Medicine*; 17–18; 100256.
- Goel, B., & Kumar, M. N. (2020). Aphrodisiac Herbal therapy for Erectile Dysfunction. *Archives of Pharmacy Practice*; 11; 1–6.
- Hasan, A. E. Z., Mulia, K., Setiyono, A. & Silip, J. J. (2016). Antiproliferation Activities of Indonesian Java Chili, *Piper retrofractum* Vahl., Against Breast Cancer Cells (MCF-7). *Der Pharmacia Lettre*; 8; 141–147.
- Jamal, J. A., Ghafar, Z. A. & Husain, K. (2011). Medicinal Plants used for Postnatal Care in Malay Traditional Medicine in the Peninsular Malaysia. *Pharmacognosy Journal*; 3; 15–24.
- Land, R. & McGill, T. E. (1967). The Effects of the Mating Pattern of the Mouse on the Formation of Corpora Lutea. *Journal of Reproduction and Fertility*; 13; 121–125.
- Malini, T., Arunakaran, J., Aruldas, M. & Govindarajulu, P. (1999). Effect of Piperine on the Lipid Composition and Enzymes of the Pyruvate-Malate Cycle in the Testis of the Rat in Vivo. *Biochemistry and Molecular Biology International*; 47; 537–545.
- OECD. (2001). Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method in OECD Guideline for Testing of Chemicals. Paris: OECD.
- Patel, D. K., Kumar, R., Laloo, D., Sairam, K. & Hemalatha, S. (2012). Aphrodisiac Activity of Ethanolic Extract of *Pedaliium murex* Linn fruit. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*; 2; 1568–1571.
- Patel, D. K., Kumar, R., Prasad, S. K. & Hemalatha, S. (2011). Pharmacologically Screened Aphrodisiac Plant-A Review of Current Scientific Literature. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*; 1; S131–S138.
- Rahmawati, N. & Bachri, M. S. (2012). The Aphrodisiac Effect and Toxicity of Combination *Piper retrofractum* L., *Centella asiatica*, and *Curcuma domestica* Infusion. *Health Science Indonesia*; 3; 19–22.
- Salehi, B., Zakaria, Z. A., Gyawali, R., Ibrahim, S. A., Rajkovic, J., Shinwari, Z. K., Khan, T., Sharifi-Rad, J., Ozleyen, A., Turkdonmez, E., Valussi, M., Tumer, T. B., Fidalgo, L. M., Martorell, M., & Setzer, W. N. (2019). Piper Species: a Comprehensive Review on Their Phytochemistry, Biological Activities and Applications. *Molecules*; 24; 1364.
- Singh, R., Ali, A., Jeyabalan, G., Semwal, A. & Jaikishan. (2013). An Overview of the Current Methodologies Used for Evaluation of Aphrodisiac Agents. *Journal of Acute Disease*; 2; 85–91.
- Tajuddin, A., S., Latif, A. & Qasmi, I. A. (2003). Aphrodisiac Activity of 50% Ethanolic Extracts of *Myristica fragrans* Houtt. (Nutmeg) and *Syzygium aromaticum* (L) Merr. & Perry. (Clove) in Male Mice: a Comparative Study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*; 3; 6.
- Vasavirama, K. & Upender, M. (2014). Piperine: a Valuable Alkaloid from Piper Species. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; 6; 34–38.
- Vinay, S., Renuka, K., Palak, V., Harisha, C. R. & Prajapati, P. K. (2012). Pharmacognostical and Phytochemical Study of *Piper longum* L. and *Piper retrofractum* Vahl. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*; 1; 62–66.