

# JURNAL

## Kefarmasian Indonesia

*The Indonesian Pharmaceutical Journal*

**Karakteristik Fisik dan Aktivitas Antibakteri Sabun Cair Minyak Nilam  
(*Pogostemon cablin* Benth.) yang Berbasis Surfaktan Sodium Lauril Eter Sulfat  
(Yuni Anggraeni, Fakhrun Nisa, Ofa Suzanti Betha)**

**Kontribusi Kelengkapan Pengisian Formulir Rekonsiliasi Obat terhadap  
Penggunaan Obat Rasional pada Pasien Rawat Inap di RSUD X Bekasi  
(Kurniatul Hasanah, Retnosari Andrajati, Sudibyo Supardi)**

**Autentikasi *Centella asiatica* (L.) Urb. (Pegagan) dan Adulterannya  
Berdasarkan Karakter Makroskopis, Mikroskopis, dan Profil Kimia  
(Anshary Maruzy, Mery Budiarti, Dyah Subositi)**

**Analisis Lanjut Pemanfaatan Empiris Ramuan Seledri  
(*Apium graveolens* L) oleh Penyehat Tradisional  
(Lestari Handayani, Lucie Widowati)**

**Kepuasan Pasien Rawat Jalan terhadap Pelayanan Kefarmasian  
di Rumah Sakit dan Puskesmas di 11 Provinsi di Indonesia  
(Nita Prihartini, Yuyun Yuniar, Andi Leny Susyanty, Raharni)**

**Efektivitas Formula Krim Tabir Surya Berbahan Aktif  
Ekstrak Etanol Biji Wali (*Brucea javanica* L. Merr)  
(Almira Amini, Candra Dwipayana Hamdin,  
Windah Anugrah Subaidah, Handa Muliasari)**

**Aktivitas Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Kombinasi (-)-Epigallocatechin-  
Gallate (EGCG) dan Obat Antituberkulosis Lini Pertama  
(Anggita Mirzautika, Isaeni, Djoko Agus Purwanto)**

**Perdagangan Bebas Produk Farmasi dan Alat Kesehatan serta Kesiapan  
Memenuhi Persyaratan Cetak Biru Masyarakat Ekonomi ASEAN  
(Lukman Prayitno, Max Joseph Herman)**

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

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

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

**Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan**

**Kementerian Kesehatan RI**

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

# Jurnal Kefarmasian Indonesia

*The Indonesian Pharmaceutical Journal*

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

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

**Ketua Dewan Redaksi** : Dra. Ani Isnawati, M.Kes., Apt. (Ilmu Kefarmasian, Epidemiologi Klinik dan Manajemen Farmasi)

**Anggota Dewan Redaksi** : 1. Maratu Soleha, M.Biotech., Apt. (Bioteknologi Farmasi dan Asuhan Kefarmasian)  
2. Nanang Yunarto, M.Si., Apt. (Teknologi Farmasi, Fitokimia, Obat Tradisional)  
3. Novi Sulistyaningrum, M.Si. (Kimia Bahan Alam)  
4. Dra. Sukmayati Alegantina (Kimia Analisis dan Obat Tradisional)  
5. Arifayu Addiena Kurniatri, S.Si. ( Kimia Analisis dan Obat Tradisional)  
6. Indah Sulistyowati, S.Si. (Kimia Analisis)  
7. Intan Sari Oktoberia, S.Si. (Kimia Analisis)  
8. Nurul Aini, S.Farm., Apt. (Kimia Farmasi dan Analisis)

**Ketua Redaksi Pelaksana** : 1. Irwan Fazar Wibowo, S.Kom., M.A.P.

**Anggota Redaksi Pelaksana** 1. Marta Hadisyah Putra, S.Kom.  
2. Uud Nourma Reswandaru, S.Si

**Mitra Bestari** : 1. Prof. Dr. Abdul Rahman, M.Si., Apt. (Kimia Farmasi dan Analisis Produk Halal)  
2. Prof. Dr. Berna Elya, M.Si., Apt. (Farmakognosi, Fitokimia dan Obat Bahan Alam)  
3. Dr.rer.nat. Adam Hermawan, M.Sc., Apt. (Kimia Farmasi, Bioteknologi dan *Drug Discovery*)  
4. Dr.rer.nat. Nanang Fakhruddin, M.Sc., Apt. (Farmakognosi, Fitokimia dan Bahan Alam)  
5. Arthur Ario Lelono, M.Sc., Ph.D. (Kimia Analisis dan Kimia Bahan Alam)  
6. Didik Setiawan, M.Sc., Ph.D., Apt. (Asuhan Kefarmasian dan Farmakoekonomi)  
7. Dr. Kurnia Sari Setio Putri, M.Farm., Apt. (Farmasetika dan Teknologi Farmasi)  
8. Dr. Rizna Triana Dewi, M.Si. (Kimia Farmasi , Farmakologi dan Toksikologi)  
9. Dr. Yulvian Sani, M.Sc. (Toksikologi, Farmakologi, dan Obat Tradisional)  
10. Drs. Ondri Dwi Sampurno, M.Si., Apt. (Teknologi Farmasi dan Epidemiologi Klinik)  
11. Dra. Lucie Widowati, M.Si., Apt. (Tanaman Obat dan Obat Tradisional)  
12. Drs. Max Joseph Herman, M.Kes., Apt. (Asuhan Kefarmasian dan Manajemen Farmasi)  
13. Dra. Retno Gitawati, M.S., Apt. (Farmakologi dan Farmasi Klinik)  
14. Dra. Rini Sasanti Handayani, M.Kes., Apt. (Asuhan Kefarmasian dan Manajemen Farmasi)  
15. drh. Rita Marleta Dewi, M.Kes. (Farmakologi dan Toksikologi)

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

### Alamat Redaksi

Pusat Penelitian dan Pengembangan  
Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan  
Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan  
Kementerian Kesehatan RI  
Jl. Percetakan Negara No. 23  
Jakarta 10560

Telepon 021-42881762 ext 118

Website: <http://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/jki>

email : [jurnalkefarmasian@gmail.com](mailto:jurnalkefarmasian@gmail.com)

## Pengantar Redaksi

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Illahi atas terbitnya Jurnal Kefarmasian Indonesia Volume 10 Nomor 1 Februari 2020. Pada edisi kali ini, JKI menyajikan delapan artikel pilihan. Lima artikel membahas tema potensi pemanfaatan bahan alam sebagai obat dan obat tradisional, sementara tiga artikel membahas tema pelayanan kefarmasian.

Tema tentang bahan alam yang ditulis oleh Yuni Anggraeni, dkk membahas tentang karakteristik fisik dan aktivitas antibakteri sabun cair minyak nilam. Artikel kedua ditulis oleh Anshary Maruzy, dkk membahas tentang *Centella asiatica* (L.) Urb. (Pegagan) dan adulterannya berdasarkan karakter makroskopis, mikroskopis, dan profil kimia. Artikel selanjutnya yang ditulis oleh Lestari Handayani dan Lucie Widowati merupakan analisis lanjut pemanfaatan empiris ramuan seledri (*Apium graveolens*) oleh penyehat tradisional. Almira Amini dkk juga mengusung tema bahan alam dengan membahas tentang efektivitas formula krim tabir surya berbahan aktif ekstrak etanol biji wali (*Brucea javanica* L. Merr). Pengobatan TBC juga menjadi sorotan Anggita Mirzautika, dkk yang menghadirkan pembahasan mengenai aktivitas anti-*Mycobacterium tuberculosis* kombinasi (-)-*epigallocatechin-gallate* (EGCG) dan obat antituberkulosis lini pertama.

Tema tentang pelayanan Kefarmasian di tulis oleh 3 penulis. Artikel pertama yang ditulis oleh Kurniatul Hasanah, dkk menyajikan kontribusi kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat terhadap penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap di kota Bekasi. Pada artikel kedua, Nita Prihartini, dkk menyajikan pembahasan tentang kepuasan pasien rawat jalan terhadap pelayanan kefarmasian di rumah sakit dan puskesmas di 11 provinsi di Indonesia. Artikel terakhir dengan tema ini ditulis oleh Lukman Prayitno dan Sudibyo Supardi mengenai perdagangan bebas produk farmasi dan alat kesehatan serta kesiapan memenuhi persyaratan cetak biru masyarakat ekonomi ASEAN.

Redaksi mengucapkan terima kasih atas bantuan dan kerja sama yang baik antara penulis, seluruh tim editor, mitra bestari, dan sekretariat JKI. Semoga edisi kali ini dapat membantu menyebarluaskan hasil penelitian terkini yang dapat memberikan informasi yang bermanfaat serta menambah wawasan bagi pembaca. Salam Sehat Indonesia!

Redaksi



---

**NLM: QV 350**

Yuni Anggraeni, Fakhru Nisa, Ofa Suzanti Betha  
(Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta,  
Indonesia)

**Karakteristik Fisik dan Aktivitas Antibakteri Sabun  
Cair Minyak Nilam (*Pogostemon cablin* Benth.) yang  
Berbasis Surfaktan Sodium Lauril Eter Sulfat  
Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2020;10(1): 1-10**

**Abstrak**

Minyak nilam diperoleh dari tanaman nilam (*Pogostemon cablin* Benth.) banyak dimanfaatkan sebagai bahan antibakteri dalam sediaan sabun cair maupun padat. Pada penelitian ini, minyak nilam ditambahkan dalam formula sabun cair yang menggunakan surfaktan sodium lauril eter sulfat (SLES). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik fisik dan aktivitas antibakteri sabun cair minyak nilam berbasis surfaktan SLES. Sabun cair dibuat empat formula dengan variasi konsentrasi minyak nilam F0 (0,00%), F1 (0,05% b/b), F2 (0,50% b/b), dan F3 (1,00% b/b). Sabun yang dihasilkan dievaluasi meliputi organoleptis, sifat mikroskopik, stabilitas fisik dengan uji sentrifugasi, pH, tinggi dan stabilitas busa, viskositas dan sifat alir, serta aktivitasnya terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan metode difusi cakram dan menggunakan kloramfenikol sebagai kontrol positif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua formula sabun cair memiliki karakteristik berwarna translusen kecuali F3 sedikit keruh, homogen, stabil terhadap sentrifugasi, satu fasa dan tidak terlihat adanya droplet minyak, pH antara 6,55 – 6,66 yang tidak berbeda signifikan dan memenuhi standar SNI, tinggi busa antara 2,67 – 3,23 cm, yang tidak berbeda signifikan dan stabil setelah 5 menit pengujian, viskositas antara 2237 – 2397 cPs yang relatif sama pada seluruh formula dengan sifat alir pseudoplastis. Formula sabun cair minyak nilam memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, di mana F0, F1, F2, F3 dan kontrol positif menghasilkan diameter zona hambat sebesar 11,26±2,60 mm, 14,60±2,45 mm, 15,51±0,44 mm, 17,97±0,71 mm dan 19,00±3,92 mm secara berturut-turut. Berdasarkan uji one way ANOVA penambahan minyak nilam 1% memberikan pengaruh yang signifikan terhadap diameter zona hambat dibandingkan F0 (tanpa minyak nilam).

**Kata kunci:** Antibakteri; Minyak nilam; Sabun cair; *Staphylococcus aureus*

---

**NLM: QV 736**

Kurniatul Hasanah, Retnosari Andrajati, Sudibyo Supardi  
(Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok,  
Indonesia, Puslitbang Sumber Daya dan Pelayanan  
Kesehatan, Jakarta, Indonesia)

**Kontribusi Kelengkapan Pengisian Formulir  
Rekonsiliasi Obat terhadap Penggunaan Obat  
Rasional pada Pasien Rawat Inap di RSU X Bekasi  
Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2020;10(1):11-18**

**Abstrak**

Rekonsiliasi obat pada pasien rawat inap diperlukan untuk mendapatkan terapi pengobatan yang rasional. Tujuan penelitian ini adalah menilai hubungan antara kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat dan penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap di RSU X Bekasi. Rancangan penelitian menggunakan studi komparatif potong lintang untuk membandingkan antara 56 formulir rekonsiliasi obat yang diisi lengkap dan 133 formulir yang diisi tidak lengkap. Pengambilan sampel dilakukan secara total sampling. Populasi penelitian adalah semua (466) formulir rekonsiliasi obat pada pasien rawat inap bulan November 2015 sampai dengan April 2016 di RSU X Bekasi. Sampel adalah formulir rekonsiliasi obat yang telah diisi, didapat sebesar 189 formulir (40,6%) dari semua (466) formulir rekonsiliasi obat. Analisis data menggunakan uji Chi-square. Hasil penelitian menunjukkan persentase terbesar pengisian formulir rekonsiliasi obat tidak lengkap (70,4%), dilakukan oleh apoteker (56,1%) dan tidak ada tanda tangan dokter (63,5%). Persentase penggunaan obat rasional sebesar 7,9%, dengan rincian: tepat diagnosis 53,4%, tepat indikasi 53,4%, tepat pemilihan obat 33,9%, tepat dosis 8,5%, tepat cara pemberian 37,6%, tepat waktu pemberian 13,8% dan tepat lama pemberian 14,8%. Tidak ada hubungan bermakna antara kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat, jenis tenaga kesehatan, ada/ tidaknya tanda tangan dokter dan penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap ( $p > 0,05$ ). Tidak ada hubungan yang bermakna antara kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat dan penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap di RSU X Bekasi ( $p > 0,05$ ).

**Kata kunci:** Formulir rekonsiliasi; Penggunaan obat rasional; Pasien rawat inap

---

NLM: QV 766

Anshary Maruzy, Mery Budiarti, Dyah Subositi

(Balai Besar Litbang Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Badan Litbang Kesehatan, Kemenkes RI, Tawangmangu, Indonesia)

**Autentikasi *Centella asiatica* (L.) Urb. (Pegagan) dan Adulterannya Berdasarkan Karakter Makroskopis, Mikroskopis, dan Profil Kimia**

**Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2020;10(1): 19-30**

**Abstrak**

Pegagan atau *Centella asiatica* (L.) Urb. secara empiris digunakan sebagai tanaman obat dan secara ilmiah dapat digunakan sebagai antihipertensi berdasarkan hasil Saintifikasi Jamu. Pemanfaatan dan permintaan simplisia *C. Asiatica* sebagai bahan baku jamu tanpa diikuti dengan upaya budidaya dapat membuka peluang pemalsuan atau penggunaan jenis tumbuhan yang salah. *Hydrocotyle verticillata* dan *Merremia emarginata* termasuk alternatif tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai pemalsu simplisia *C. asiatica*. Fokus penelitian ini adalah studi perbandingan karakter makroskopis, mikroskopis dan profil senyawa kimia dari *C. asiatica*, *H. verticillata*, dan *M. emarginata*. Tahapan kegiatan pada penelitian ini meliputi pemilihan sampel secara purposive sampling, yaitu dari wilayah Jawa Barat (Bogor), Jawa Tengah (Tawangmangu) dan Jawa Timur (Malang), pengumpulan data karakter makroskopis dan mikroskopis, dilanjutkan dengan penentuan profil senyawa kimia dengan metode kromatografi lapis tipis serta kuantifikasi kandungan senyawa asiatikosida yang merupakan senyawa penanda spesies *C. asiatica*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakter pembeda yang unik dan mudah secara makroskopis antara *Centella asiatica* dengan spesies potensi adulteran *Hydrocotyle verticillata* adalah bentuk daun, sedangkan *C. asiatica* dengan *Merremia emarginata* adalah karakter tipe munculnya daun. Karakter bentuk daun simplisia antara *C. asiatica* dan *H. verticillata* dapat dijadikan pembeda yang jelas. Karakter anatomi dan fragmen serbuk yang dapat dijadikan pembeda antara *C. asiatica* dan *H. verticillata* adalah keberadaan empulur pada tangkai dan stolon, tipe stomata, dan adanya trikoma. Sedangkan profil senyawa kimia dan kuantitas senyawa asiatikosida dari ketiga spesies tersebut berbeda secara signifikan. Ketiga spesies tumbuhan tersebut dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) memiliki jumlah spot yang berbeda dan senyawa asiatikosida hanya dapat dideteksi dari simplisia *C. asiatica*.

**Kata kunci: Autentikasi; Pegagan; Adulteran**

NLM: QV 766

Lestari Handayani, Lucie Widowati

(Puslitbang Humaniora dan Manajemen Kesehatan, Balitbangkes, Kemenkes R.I, Jakarta, Indonesia, Puslitbang Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan, Balitbangkes, Kemenkes R.I, Jakarta, Indonesia)

**Analisis Lanjut Pemanfaatan Empiris Ramuan Seledri (*Apium graveolens* L) oleh Penyehat Tradisional**

**Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2020;10(1): 31-41**

**Abstrak**

Seledri (*Apium graveolens* L) adalah tumbuhan yang sangat populer sebagai bahan sayur sop dan banyak macam menu sayuran lainnya. Seledri memiliki manfaat sebagai tanaman obat, dan khasiat tersebut sudah dikenal diberbagai tempat di seluruh dunia. Riset Tumbuhan Obat dan Jamu (Ristoja) yang dilakukan pada tahun 2012, 2015, dan 2017 telah mengumpulkan ribuan ramuan dan diantaranya mengandung seledri. Analisis lanjut ini mempelajari lebih mendalam pemanfaatan empiris seledri sebagai bahan obat tradisional oleh penyehat tradisional (Hattra) melalui wawancara dan observasi. Berdasarkan data Ristoja tersebut ditemukan 90 ramuan dan diantaranya terdapat 20 nama lokal ramuan yang yang dimanfaatkan oleh Hattra. Pemanfaatan empiris seledri oleh Hattra teridentifikasi untuk pengobatan 10 jenis penyakit, terbanyak digunakan untuk pengobatan hipertensi atau tekanan darah tinggi dan telah diketahui justifikasi ilmiah melalui literatur. Seledri cukup aman meskipun tetap ada kontra indikasi yang harus diperhatikan. Disarankan pemanfaatan seledri untuk swa medikasi hipertensi ringan dengan pengawasan petugas kesehatan dan cara penggunaanya dapat disosialisasikan melalui kegiatan promotif pada kegiatan posyandu lansia.

**Kata kunci: Seledri; Riset Tumbuhan Obat dan Jamu; Penyehat tradisional**

NLM: WX 179

Nita Prihartini, Yuyun Yuniar, Andi Leny Susyanty, Raharni

(Puslitbang Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan, Badan Litbangkes Kemkes RI, Jakarta, Indonesia)

**Kepuasan Pasien Rawat Jalan terhadap Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit dan Puskesmas di 11 Provinsi di Indonesia**

**Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2020;10(1):42-49**

**Abstrak**

Pelayanan kefarmasian adalah suatu pelayanan langsung dan bertanggung jawab kepada pasien yang berkaitan sediaan farmasi dengan maksud untuk meningkatkan mutu kehidupan pasien. Penilaian terhadap mutu pelayanan kefarmasian dapat dilakukan berdasarkan kepuasan pasien rawat jalan. Tujuan penelitian yaitu membandingkan kepuasan pasien rawat jalandalam pelayanan kefarmasian di rumah sakit (RS) dan puskesmas. Penelitian ini menggunakan desain studi komparatif potong lintang yang dilaksanakan pada bulan Februari-November 2017 di 11 provinsi mencakup 2 kabupaten/kota yang dipilih secara *purposive*. Sampel adalah pasien rawat jalan yang menebus obat di RS atau puskesmas dengan jumlah minimal 31 orang per pelayanan kefarmasian. Kepuasan diukur dengan dimensi ketanggapan, kehandalan,

jaminan, keramahan, dan bukti fisik. Pengumpulan data dilakukan melalui angket. Analisis data menggunakan uji chi-square. Hasil penelitian menunjukkan kepuasan pasien rawat jalan terhadap pelayanan kefarmasian di RS 90,9% dan di puskesmas 96,6%. Persentase terbesar pasien rawat jalan di RS dan puskesmas adalah pada kelompok umur 40-59 tahun, jenis kelamin perempuan, pendidikan lanjutan, dan tidak bekerja/ibu rumah tangga. Ada perbedaan yang bermakna pada kelompok umur, jenis kelamin, dan pendidikan pasien rawat jalan antara RS dan puskesmas. Tidak ada hubungan yang bermakna antara karakteristik (umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan) pasien rawat jalan dengan kepuasan pelayanan kefarmasian di RS maupun puskesmas.

**Kata kunci : Puskesmas; Rumah sakit; Kepuasan pasien; Pelayanan kefarmasian; Pasien rawat jalan**

---

#### NLM: QV 766

Almira Amini, Candra Dwipayana Hamdin, Windah Anugrah Subaidah, Handa Muliasari  
(Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia)

#### **Efektivitas Formula Krim Tabir Surya Berbahan Aktif Ekstrak Etanol Biji Wali (*Brucea javanica* L. Merr)**

**Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2020;10(1):50-58**

##### **Abstrak**

Intensitas sinar ultraviolet (UV) yang tinggi dapat menimbulkan efek negatif seperti eritema, *sunburn*, pigmentasi, penuaan dini pada kulit, dan kanker kulit. Efek tersebut dapat dicegah dengan penggunaan tabir surya. Wali (*Brucea javanica* L. Merr) merupakan salah satu tanaman dimana hampir seluruh bagiannya mengandung senyawa fenolik seperti fenol dan flavonoid. Senyawa tersebut terbukti memiliki efek sebagai tabir surya. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi dan menguji efektivitas krim tabir surya tipe minyak dalam air (M/A) dari biji buah Wali dengan konsentrasi 1 %. Pembuatan krim dilakukan dengan metode peleburan dan uji efektivitas krim dilakukan secara *in vivo* pada kulit mencit (*Mus musculus*). Krim tabir surya yang dibuat diuji sifat fisik dan efektivitas krim dengan melihat parameter perlindungan krim terhadap terbentuknya eritema pada kulit mencit. Eritema yang muncul pada kulit mencit diolah dan dianalisis dengan *ImageJ* dan SPSS v23 dengan metode *one way anova*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji Walidapat diformulasi menjadi sediaan krim tabir surya dan krim ekstrak etanol biji Wali 1 % tersebut dapat melindungi kulit mencit dari terbentuknya eritema secara signifikan jika dibandingkan dengan kontrol negatif ( $p < 0.05$ ) setelah terpapar sinar UV B. Aktivitas penekanan eritema oleh krim ekstrak etanol biji Wali sebesar 93 %.

**Kata kunci: Formulasi; Uji efektivitas; Krim tabir surya; Ekstrak biji Wali; Eritema**

---

#### NLM: QW 125. 5. M9

Anggita Mirzautika, Isnaeni, Djoko Agus Purwanto

(Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Magelang, Magelang, Jawa Tengah, Indonesia, Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia)

#### **Aktivitas Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Kombinasi (-)-Epigallocatechin-gallate (EGCG) dan Obat Antituberkulosis Lini Pertama** **Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2020;10(1): 59-66**

##### **Abstrak**

Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan global, bahkan terdapat peningkatan kasus *multidrug-resistant tuberculosis* di dunia. Oleh karena itu, diperlukan penelitian yang dapat menemukan obat antituberkulosis (OAT) yang lebih efektif untuk pengobatan tuberkulosis. Pada penelitian ini, efek (-)-epigallocatechin-gallate (EGCG) dari daun teh (*Camellia sinensis*) yang dikombinasikan dengan OAT lini pertama akan diamati dengan tujuan untuk mengetahui apakah EGCG memiliki aktivitas antituberkulosis dan dapat meningkatkan potensi OAT lini pertama secara *in vitro*. Aktivitas antituberkulosis EGCG ditentukan dengan metode *broth dilution* menggunakan media Middlebrook 7H9 pada konsentrasi 50, 100, 150, dan 200 ppm, kemudian ditentukan potensi OAT lini pertama sebelum dan setelah dikombinasikan dengan EGCG. Hasil penelitian menunjukkan aktivitas antituberkulosis EGCG pada konsentrasi 50 ppm dan 100 ppm sebesar 80%, konsentrasi 150 ppm sebesar 90%, dan konsentrasi 200 ppm sebesar 100%. Aktivitas OAT lini pertama sebelum dikombinasikan dengan EGCG tercapai  $\geq 90\%$  pada konsentrasi rifampisin 5 ppm, isoniazid 0,5 ppm, pirazinamid 50 ppm, dan etambutol 5 ppm. Sedangkan setelah dikombinasikan dengan EGCG, potensi masing-masing obat tersebut meningkat ditandai dengan aktivitas antituberkulosis tercapai  $\geq 90\%$  pada konsentrasi yang lebih rendah, yaitu rifampisin 0,5 ppm, isoniazid 0,25 ppm, pirazinamid 20 ppm, dan etambutol 2 ppm. Hasil tersebut menunjukkan bahwa potensi masing-masing OAT lini pertama meningkat setelah dikombinasikan dengan EGCG, serta EGCG memberikan efek potensiasi. Kesimpulan, EGCG dapat meningkatkan aktivitas OAT lini pertama.

**Kata kunci: (-)-Epigallocatechin-gallate; Obat antituberkulosis lini pertama; Anti-*Mycobacterium tuberculosis*; Efek sinergis**

---

#### NLM: QV 736

Lukman Prayitno, Max Joseph Herman

(Pusat Penelitian dan Pengembangan Humaniora dan Manajemen Kesehatan, Jakarta, Indonesia, Pusat

**Perdagangan Bebas Produk Farmasi dan Alat Kesehatan serta Kesiapan Memenuhi Persyaratan Cetak Biru Masyarakat Ekonomi ASEAN**  
**Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2020;10(1):67-78**

**Abstrak**

Implementasi Masyarakat Ekonomi ASEAN (MEA) sebagai langkah strategis Pemerintah Indonesia berdampak terhadap globalisasi ekonomi. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu studi tentang perdagangan bebas produk farmasi dan alat kesehatan (alkes) terutama kesiapan untuk memenuhi persyaratan cetak biru MEA. Penelitian ini menggunakan metode kualitatif dan kuantitatif. Data diperoleh dari hasil *round table discussion* (RTD) “Perdagangan Bebas Barang dan Jasa Kesehatan di ASEAN” yang melibatkan Kemenkes, Kemendag, dan BPOM. RTD bertujuan mendapatkan informasi kesiapan memenuhi cetak biru MEA. Data sekunder ekspor dan impor produk farmasi dan alat kesehatan diperoleh dari Kemendag. Hasil kajian menunjukkan antara tahun 2013 sampai 2017 terdapat 70–72 jenis produk yang diekspor ke 9 negara ASEAN dan nilainya jauh di atas nilai impor. Persyaratan terkait *tariff measure* (TM) meliputi pengkajian otomatis *Most Favored Nation* (MFN) dan pembuatan regulasi prosedur *trade remedies* oleh Kemenkes dan Kemendag. Beberapa persyaratan terkait *non-tariff measure* (NTM) seperti implementasi *ASEAN Common Technical Dossier* (ACTD), implementasi perjanjian pelaksanaan inspeksi *Good Manufacturing Practice*, finalisasi dan implementasi perjanjian pelaporan bioekivalensi, finalisasi perjanjian terkait obat tradisional dan suplemen kesehatan sudah dilaksanakan oleh BPOM dan industri. Persyaratan penyederhanaan *certificate of origin* formulir D, penyederhanaan prosedur sertifikasi operasi dan realisasi sertifikasi mandiri ASEAN masih belum spesifik Kemenkes perlu berkoordinasi dengan BPOM dan Kemendag dalam pembuatan dan pelaksanaan regulasi terkait cetak biru MEA.

**Kata kunci:** Masyarakat Ekonomi ASEAN;  
Perdagangan bebas barang;  
Produk farmasi dan alat kesehatan;  
Cetak biru MEA

---





**NLM : QV 350**

Yuni Anggraeni, Fakhru Nisa, Ofa Suzanti Betha  
(Pharmaceutical Program, Faculty of Health Science,  
Syarif Hidayatullah State Islamic University, Jakarta,  
Indonesia)

**Physical Characteristics and Antibacterial Activity of  
Patchouli Oil (*Pogostemon cablin* Benth.) Liquid  
Soaps Based on Sodium Lauryl Ether Sulphate  
Surfactant**

*The Indonesian Pharmaceutical Journal. 2020;  
10(1):1-10*

**Abstract**

Patchouli oil obtained from patchouli plants (*Pogostemon cablin* Benth.) has been widely used as an antibacterial agent in liquid and solid soap preparation. In this research, patchouli oil was added to liquid soap formula which use sodium lauryl ether sulphate (SLES) surfactant. The purpose of this study was to determine the physical characteristics and antibacterial activity of patchouli oil liquid soaps based on SLES surfactant. The Liquid soaps were prepared into four formulas with variation of patchouli oil concentration that were F0 (0.00% w/w), F1 (0.05% w/w), F2 (0.50% w/w), and F3 (1.00% w/w). The liquid soaps were evaluated including organoleptic, microscopic property, physical stability by using centrifuge test, pH, foam height and stability, viscosity and rheology, and antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 by using disc diffusion method and chloramphenicol as a positive control. The results showed that all liquid soap formulas had following characteristics: translucent except F3 slightly murky, homogen, stable after centrifuge test, pH between 6.55 – 6.66 that were no significantly different and met SNI standards of liquid soap, foam height between 2.67 – 3.23 cm that were no significantly different and stable after 5 minutes of testing, viscosity between 2237 – 2397 cPs relatively equal in all formulas with pseudoplastic rheological properties. The patchouli oil liquid soaps had antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, where F0, F1, F2, F3 and positive control result in inhibition zone diameter of  $11.26 \pm 2.60$  mm,  $14.60 \pm 2.45$  mm,  $15.51 \pm 0.44$  mm,  $17.97 \pm 0.71$  mm and  $19.00 \pm 3.92$  mm respectively. Based on the ANOVA one way test, the addition of 1% patchouli oil gave a significant effect on the inhibition zone diameter compared to F0 (without patchouli oil).

**Keywords: Antibacterial; Liquid soap; Patchouli oil;  
*Staphylococcus aureus***

**NLM : QV 736**

Kurniatul Hasanah, Retnosari Andrajati, Sudibyo Supardi

(Faculty of Pharmacy, University of Indonesia, Depok,  
Indonesia. Center for Research and Development of  
Health Resources and Services, National Institute of  
Health Research and Development, Republic Indonesia  
Ministry of Health, Jakarta, Indonesia)

**Contributions to the Completeness of Filling Out  
the Drug Reconciliation Form Against Rational  
Medicine Use in Inpatients at the General Hospital  
X Bekasi**

*The Indonesian Pharmaceutical Journal. 2020;  
10(1):11-18*

**Abstract**

Drug reconciliation is needed to get rational treatment therapy. The purpose of this study was to analyze the relationship between the completeness of filling out the form of drug reconciliation and rational drug use at Bekasi X Hospital. The study design used a cross-sectional comparative study to compare between 56 completed drug reconciliation forms and 133 incomplete drug reconciliation forms. Sampling is done in total sampling. The research sample that fulfilled the inclusion criteria was 189 forms (40.6%) of all (466) drug reconciliation forms in November 2015-end April 2016 at X Hospital Bekasi. Data was analyzed using Chi-square test. The results showed that the largest percentage of filling out drug reconciliation forms was incomplete (70.4%), carried out by the pharmacist (56.1%) and not signed by a doctor (63.5%). Percentage of rational drug use by 7.9%, with details: correct diagnosis 53.4%, correct indication 53.4%, correct selection of medicine 33.9%, correct dosage 8.5%, exactly how to administer 37.6%, on time giving 13.8% and correct time giving 14.8%. There is no significant relationship between the completeness of filling out the drug reconciliation form, the types of health workers, the presence/absence of a doctor's signature and rational drug use in inpatients ( $p > 0.05$ ). Conclusion: there is no significant relationship between the completeness of filling out the reconciliation form and rational drug use in inpatients at Bekasi X Hospital ( $p > 0.05$ ).

**Keywords: Reconciliation form; Rational  
medication use; Inpatient**



**NLM : QV 766**

Anshary Maruzy, Mery Budiarti, Dyah Subositi  
(Center for Research and Development of Medicinal Plants and Traditional Medicine, National Institute of Health Research and Development, Tawangmangu, Karanganyar, Indonesia)

**Authentication of *Centella asiatica* (L.) Urb. (Pegagan) and Its Adulterant Based on Macroscopic, Microscopic, and Chemical Profiling**  
*The Indonesian Pharmaceutical Journal.* 2020; 10(1):19-30

**Abstract**

Pegagan or *Centella asiatica* (L.) Urb. empirically used as medicinal plant and scientifically can be used as antihypertension based on the results of the Jamu Saintification. Raw materials from *C. asiatica* have the potential to occur adulteration or incorrect use of plants species. There are two species of plants that have the potential to become adulterants of *C. asiatica*, namely *Hydrocotyle verticillata* and *Merremia emarginata*. Thus, the purpose of this study is to authenticate from Pegagan by comparing the macroscopic, microscopic, and chemical profiles of *C. asiatica*, *H. verticillata*, and *M. emarginata*. The method of data collection is done by purposive sampling using form instruments to record macroscopic and microscopic characters, while the chemical profiles are tested using thin layer chromatography methods to determine the content of asiaticosides in both potential adulterants species. The research was conducted at three sampling points: Central Java (Tawangmangu), West Java (Bogor), and East Java (Malang), while for laboratory research activities carried out at B2P2TOOT, Tawangmangu. The results showed macroscopically unique and easy distinguishing characters between *C. asiatica* and potential adulterant species *H. verticillata* is a leaf shape, whereas *C. asiatica* with *M. emarginata* are leaf-type appearance characters. The character of the simplicia leaf shape between *C. asiatica* and *H. verticillata* can be a distinct differentiator characters. Anatomical characters and powder fragments that can be used as a differentiator characters between *C. asiatica* and *H. verticillata* are the presence of pith on the stalk and stolon, the type of stomata, and the presence of trichomes. Authentication of simplicia powder of *H. verticillata* as an adulterant potential of *C. asiatica* with TLC, can be easily known by the absence of asiaticosides in these simplicia so that *H. verticillata* cannot be a substitute species for *C. asiatica*.

**Keyword:** Authentication; *Centella asiatica*; Adulterant

---

**NLM : QV 766**

Lestari Handayani, Lucie Widowati  
(Center for Research and Development in Humanities and Health Management, National

Institute of Health Research and Development, Republic Indonesia Ministry of Health, Jakarta, Indonesia. Center for Research and Development of Health Resources and Services, National Institute of Health Research and Development, Republic Indonesia Ministry of Health, Jakarta, Indonesia)

**A Study on Empirical Utilization of Celery (*Apium graveolens* L) as a Raw Material for Traditional Medicines by Traditional Healer**  
*The Indonesian Pharmaceutical Journal.* 2020; 10(1):31-41

**Abstract**

Celery (*Apium graveolens* L) is a very popular plant as a soup and many other vegetable menus. Celery has benefits as a medicinal plant and the efficacy has been known worldwide. Research on Medicinal Plants and Herbs (Ristoja) conducted in 2012, 2015, and 2017 has collected thousands of herbs and some of them contain celery. This study carried out further analysis on the empirical use of celery as an ingredient of traditional medicine by traditional healers (Hattra) through interviews and observations. Based on Ristoja's data, they found 90 herbs and among them there were 20 local names of herbs which are used by Hattra. The celery by Hattra was empirically identified for 10 types of diseases treatment. It was used mostly for hypertension or high blood pressure treatment and justified scientifically through other scientific literatures. It was recommended that celery could be use for self-medication a mild hypertension patient. Celery was safe although there are still contra indications. The celery treatment should be socialized through promotive activities in elderly posyandu activities remain under supervision of health workers.

**Keywords:** Celery; Research of medicinal plant and jamu; Traditional healer

---

**NLM : WX 179**

Nita Prihartini, Yuyun Yuniar, Andi Leny Susyanty, Raharni

(Center for Research and Development of Health Resources and Services, National Institute of Health Research and Development, Republic Indonesia Ministry of Health, Jakarta, Indonesia)

**Outpatient Satisfaction with Pharmaceutical Services at Hospital and Primary Health Care in 11 Provinces in Indonesia**  
*The Indonesian Pharmaceutical Journal.* 2020; 10(1):42-49

**Abstract**

Pharmaceutical services is a direct service and responsible to patients relating to pharmaceutical products aimed to improve the quality of life of patients. Quality of pharmaceutical services can be assessed based on outpatient satisfaction. The aim of the study was to compare the satisfaction of outpatients

with pharmaceutical services in hospitals and primary health care. This study used a cross-sectional comparative study design and was conducted in February-November 2017 in 11 provinces, each province consisting of 2 districts/cities selected purposively. Samples were outpatients who got medicines in hospitals or primary health care at least 31 patients in each pharmacy. Satisfaction was assessed by the dimension of responsiveness, reliability, collateral, friendliness, and physical evidence. Data was collected by the questionnaires and analyzed using chi-square test. The results of the study show that outpatient satisfaction with pharmaceutical services in hospital and primary health care was 90,9% and 96,6%, respectively. The largest percentage of outpatients in hospitals and primary health care are in the age group of 40-59 years, female, has further education, and not working/housewives. There were significant differences in the age group, gender, and education of outpatients between hospitals and primary health care. There was no significant relationship between the characteristics (age, sex, education, occupation) of outpatients and satisfaction with pharmaceutical services in hospitals and primary health care.

**Keywords:** *Primary health care; Hospital; Patient satisfaction; Pharmaceutical services; Outpatients*

---

**NLM : QV 766**

Almira Amini, Candra Dwipayana Hamdin, Windah Anugrah Subaidah, Handa Muliasari

(Pharmaceutical Program, Faculty of Medicine, University of Mataram, Mataram, Indonesia)

**Effectivity of Sunscreen Cream Formulation Containing Ethanolic Extract of Wali (*Brucea javanica* L. Merr) Seed**

*The Indonesian Pharmaceutical Journal. 2020; 10(1):50-58*

#### **Abstract**

High intensity of ultraviolet (UV) radiation causes several adverse effect such as erythema, sunburn, pigmentation, early senescence, and skin cancer. These effects can be prevented by using sun protection product. Wali (*Brucea javanica* L. Merr) is one of natural plants that contain phenol and flavonoid. These compounds are proven to have sunscreen effect. The purposes of this studies are to formulate and evaluate the effectivity of oil-in-water-type sunscreen cream using 1% ethanol extract of Wali seed. The sunscreen cream is developed by using a fusion method and the evaluation of the effectivity is conducted in vivo on the skin of mice (*Mus musculus*). The formulated sunscreen cream is then tested for its physical properties, including homogeneity, pH,

spreadability, adhesion, and stability. The effectivity of the formulated cream is also tested by observing the formation of erythema on the skin of mice (*Mus musculus*). Erythema appearing on the mouse skin is analyzed with ImageJ and SPSS v23 using the one way anova method. The results showed that the ethanol extract of Wali seeds could be formulated into sunscreen cream. Furthermore, the formulated cream was also able to protect the mice skin against the formation of erythema significantly compared to negative controls ( $p < 0.05$ ) after exposure to UV B light by 93% erythema inhibition activity

**Keywords:** *Formulation; Effectivity test; Sunscreen cream; Wali seed extract; Erythema*

---

**NLM : QW 125.5.M9**

Anggita Mirzautika, Isnaeni, Djoko Agus Purwanto (Health Research and Development Office Magelang, Magelang, Center Java, Indonesia. Pharmaceutical Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, University of Airlangga, Surabaya, East java, Indonesia)

**Anti-Mycobacterium tuberculosis Activity of (-)-Epigallocatechin-gallate (EGCG) and First-line Antituberculosis Drugs Combination**

*The Indonesian Pharmaceutical Journal. 2020; 10(1):59-66*

#### **Abstract**

Tuberculosis is a global health problem, and there is even an increase in cases of multidrug-resistant tuberculosis in the world. Therefore, research is needed that can find new anti-tuberculosis drugs (OAT) that are more effective for tuberculosis treatment. In this study, the effect of (-)-epigallocatechin-gallate (EGCG) of tea leaves (*Camellia sinensis*) combined with the first-line OAT will be observed, in order to find out whether EGCG has anti-tuberculosis activity and can increase the potential of first-line OAT in-vitro. The anti-tuberculosis activity of EGCG was determined by broth dilution method using Middlebrook 7H9 media at concentration of 50, 100, 150, dan 200 ppm, then the potential of first-line OAT before and after combined with the EGCG was observed. The results showed that the activity of EGCG at concentration 50 ppm and 100 ppm could inhibit the *Mycobacterium tuberculosis* growth by 80%, at concentration 150 ppm by 90%, and at concentration 200 ppm by 100%. First-line OAT activity before combined with EGCG was  $\geq 90\%$  at 5 ppm rifampicin, 0.5 ppm isoniazid, 50 ppm pyrazinamide, and 5 ppm ethambutol. Whereas after combined with EGCG, the potential of each drug increased, marked by anti-tuberculosis activity achieved  $\geq 90\%$  at lower concentrations, i.e. rifampicin 0.5 ppm, isoniazid 0.25 ppm, pyrazinamide 20 ppm, and ethambutol 2 ppm. These results indicated that the potential of each first-line OAT increases after

being combined with EGCG, and EGCG has potentiation effect when combined with those drugs. In conclusion, EGCG can increase the first-line OAT activity.

**Keywords :** (-)-Epigallocatechin-gallate; First-line antituberculosis drugs; Anti-*Mycobacterium tuberculosis*; Synergism effect

---

**Keywords:** ASEAN Economic Community; Free trade in goods; Pharmaceutical products and medical devices; AEC blueprint

**NLM : QV 736**

Lukman Prayitno, Max Joseph Herman  
(Center for Research and Development in Humanities and Health Management, National Institute of Health Research and Development, Republic Indonesia Ministry of Health, Jakarta, Indonesia. Center for Research and Development of Health Resources and Services, National Institute of Health Research and Development, Republic Indonesia Ministry of Health, Jakarta, Indonesia)

**Cytotoxic Effect of Jamu Formula of Sirsak Leaves, Takokak Fruits, and Bidara Upas Bulb against Breast Cancer Cell Line MCF-7**

*The Indonesian Pharmaceutical Journal.* 2020; 10(1):67-78

#### **Abstract**

The implementation of the ASEAN Economic Community (AEC) as an Indonesian Government's strategic step has an impact on economic globalization. The study on pharmaceutical products and medical devices free trade was done using qualitative and quantitative methods. The data were collected from a round table discussion about "Free Trade in Health Goods and Services in ASEAN" which involved the Ministry of Health (MoH), Ministry of Trade (MoT), and National Agency for Drug and Food Control (NADFC). The discussion aimed to obtain information on the readiness to meet the AEC blueprint. Secondary data on export and import of pharmaceutical products and medical devices were obtained from the MoT. The results of the study show that between 2013 and 2017 there were 70-72 product items exported to 9 ASEAN countries with a value much greater than the import. The tariff measure (TM) requirements included the Most Favored Nation (MFN) assessment and regulation of the trade remedy procedure by MoH and MoT. The implementation of ASEAN Common Technical Dossier (ACTD) and Good Manufacturing Practice inspection agreements, Bioequivalence reporting agreements, agreements related to traditional medicines and health supplement have been done by NADFC and industry. The simplification of Certificate of Origin, operation certification procedures and realization of ASEAN self-certification have to be specified. MoH must coordinate with NADFC and MoT in deciding and implementing regulations.

# Jurnal Kefarmasian Indonesia

*The Indonesian Pharmaceutical Journal*

Vol.10 No.1-Februari 2020

---

## DAFTAR ISI

Karakteristik Fisik dan Aktivitas Antibakteri Sabun Cair Minyak Nilam ( <i>Pogostemon cablin</i> Benth.) yang Berbasis Surfaktan Sodium Lauril Eter Sulfat Yuni Anggraeni, Fakhru Nisa, Ofa Suzanti Betha.....	1 – 10
Kontribusi Kelengkapan Pengisian Formulir Rekonsiliasi Obat terhadap Penggunaan Obat Rasional pada Pasien Rawat Inap di RSUD X Bekasi Kurniatul Hasanah, Retnosari Andrajati, Sudibyo Supardi.....	11 – 18
Autentikasi <i>Centella asiatica</i> (L.) Urb. (Pegagan) dan Adulterannya Berdasarkan Karakter Makroskopis, Mikroskopis, dan Profil Kimia Anshary Maruzy, Mery Budiarti, Dyah Subositi.....	19 – 30
Analisis Lanjut Pemanfaatan Empiris Ramuan Seledri ( <i>Apium graveolens</i> L.) oleh Penyehat Tradisional Lestari Handayani, Lucie Widowati.....	31 – 41
Kepuasan Pasien Rawat Jalan terhadap Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit dan Puskesmas di 11 Provinsi di Indonesia Nita Prihartini, Yuyun Yuniar, Andi Leny Susyanty, Raharni.....	42 – 49
Efektivitas Formula Krim Tabir Surya Berbahan Aktif Ekstrak Etanol Biji Wali ( <i>Brucea javanica</i> L. Merr) Almira Amini, Candra Dwipayana Hamdin, Windah Anugrah Subaidah, Handa Muliasari.....	50 – 58
Aktivitas Anti- <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Kombinasi (-)- <i>Epigallocatechin-Gallate</i> (EGCG) dan Obat Antituberkulosis Lini Pertama Anggita Mirzautika, Isnaeni, Djoko Agus Purwanto.....	59 – 66
Perdagangan Bebas Produk Farmasi dan Alat Kesehatan serta Kesiapan Memenuhi Persyaratan Cetak Biru Masyarakat Ekonomi ASEAN Lukman Prayitno, Max Joseph Herman.....	67 – 78

---

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

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

Kementerian Kesehatan RI

Jl. Percetakan Negara No.23 Jakarta 10560

## Karakteristik Fisik dan Aktivitas Antibakteri Sabun Cair Minyak Nilam (*Pogostemon cablin* Benth.) yang Berbasis Surfaktan Sodium Lauril Eter Sulfat

### Physical Characteristics and Antibacterial Activity of Patchouli Oil (*Pogostemon cablin* Benth.) Liquid Soaps Based on Sodium Lauryl Ether Sulphate Surfactant

Yuni Anggraeni,\* Fakhrun Nisa, Ofa Suzanti Betha

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia

\*E-mail: yuni.anggraeni@uinjkt.ac.id

Diterima: 27 September 2018

Direvisi: 12 Agustus 2019

Disetujui: 12 September 2019

#### Abstrak

Minyak nilam diperoleh dari tanaman nilam (*Pogostemon cablin* Benth.) banyak dimanfaatkan sebagai bahan antibakteri dalam sediaan sabun cair maupun padat. Pada penelitian ini, minyak nilam ditambahkan dalam formula sabun cair yang menggunakan surfaktan sodium lauril eter sulfat (SLES). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik fisik dan aktivitas antibakteri sabun cair minyak nilam berbasis surfaktan SLES. Sabun cair dibuat empat formula dengan variasi konsentrasi minyak nilam F0 (0,00%), F1 (0,05% b/b), F2 (0,50% b/b), dan F3 (1,00% b/b). Sabun yang dihasilkan dievaluasi meliputi organoleptis, sifat mikroskopik, stabilitas fisik dengan uji sentrifugasi, pH, tinggi dan stabilitas busa, viskositas dan sifat alir, serta aktivitasnya terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan metode difusi cakram dan menggunakan kloramfenikol sebagai kontrol positif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua formula sabun cair memiliki karakteristik berwarna translusen kecuali F3 sedikit keruh, homogen, stabil terhadap sentrifugasi, satu fasa dan tidak terlihat adanya droplet minyak, pH antara 6,55 – 6,66 yang tidak berbeda signifikan dan memenuhi standar SNI, tinggi busa antara 2,67 – 3,23 cm, yang tidak berbeda signifikan dan stabil setelah 5 menit pengujian, viskositas antara 2237 – 2397 cPs yang relatif sama pada seluruh formula dengan sifat alir pseudoplastis. Formula sabun cair minyak nilam memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, di mana F0, F1, F2, F3 dan kontrol positif menghasilkan diameter zona hambat sebesar 11,26±2,60 mm, 14,60±2,45 mm, 15,51±0,44 mm, 17,97±0,71 mm dan 19,00±3,92 mm secara berturut-turut. Berdasarkan uji *one way* ANOVA penambahan minyak nilam 1% memberikan pengaruh yang signifikan terhadap diameter zona hambat dibandingkan F0 (tanpa minyak nilam).

**Kata kunci:** Antibakteri; Minyak nilam; Sabun cair; *Staphylococcus aureus*

#### Abstract

Patchouli oil obtained from patchouli plants (*Pogostemon cablin* Benth.) has been widely used as an antibacterial agent in liquid and solid soap preparation. In this research, patchouli oil was added to liquid soap formula which use sodium lauryl ether sulphate (SLES) surfactant. The purpose of this study was to determine the physical characteristics and antibacterial activity of patchouli oil liquid soaps based on SLES surfactant. The liquid soaps were prepared into four formulas with variation of patchouli oil concentration that were F0 (0.00% w/w), F1 (0.05% w/w), F2 (0.50% w/w), and F3 (1.00% w/w). The liquid soaps were evaluated including organoleptic, microscopic property, physical stability by using centrifuge test, pH, foam height and stability, viscosity and rheology, and antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 by using disc diffusion method and chloramphenicol as a positive control. The results showed that all liquid soap formulas had following characteristics: translucent except F3 slightly murky, homogen, stable after centrifuge test, pH between 6.55 – 6.66 that were no significantly different and met SNI standards of liquid soap, foam height between 2.67 – 3.23 cm that were no significantly different and stable after 5 minutes of testing, viscosity between 2237 – 2397 cPs relatively equal in all formulas with pseudoplastic rheological properties. The patchouli oil liquid soaps had antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, where F0, F1, F2, F3 and positive control result in inhibition zone diameter of 11.26±2.60 mm, 14.60 ± 2.45mm, 15.51 ± 0.44 mm, 17.97 ± 0.71 mm and 19.00 ± 3.92 mm respectively. Based on the ANOVA one way test, the addition of 1% patchouli oil gave a significant effect on the inhibition zone diameter compared to F0 (without patchouli oil).

**Keywords:** Antibacterial; Liquid soap; Patchouli oil; *Staphylococcus aureus*

## PENDAHULUAN

Sabun mandi antibakteri sangat diminati oleh masyarakat untuk melindungi tubuh dari bakteri yang dapat merugikan kesehatan. Salah satu bahan antibakteri alami yang sudah banyak diteliti adalah minyak nilam yang dihasilkan dari tanaman nilam.<sup>1</sup> Dalam penelitian yang dilakukan oleh Yang dkk menggunakan teknologi *docking* molekular dan uji antimikroba *in vitro* menyatakan bahwa minyak nilam memiliki potensi yang kuat sebagai antimikroba.<sup>2</sup>

Didukung oleh Kongkathip dkk yang menguji aktivitas antibakteri menunjukkan bahwa minyak nilam mampu menghambat *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Bacillus subtilis* ATCC 6633 dengan nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) 390 dan 100 µg/mL secara berturut-turut, sedangkan patchouli alkohol yang merupakan senyawa bioaktif dari minyak nilam, mampu menghambat *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Bacillus subtilis* ATCC 6633 dengan nilai KHM 125 dan 50 µg/mL secara berturut-turut.<sup>3</sup> *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram positif mikrokokus yang bersifat patogen penyebab paling umum infeksi pada kulit.

Untuk meningkatkan nilai manfaatnya, minyak nilam banyak ditambahkan dalam formula sabun padat maupun sabun cair. Sarosa dkk menguji pengaruh penambahan minyak nilam terhadap daya antibakteri sabun cair yang berbasis kombinasi antara sabun saponifikasi (kalium stearat) dengan surfaktan natrium lauril sulfat (NLS). Hasilnya menunjukkan penambahan minyak nilam mampu meningkatkan daya antibakteri sabun terhadap *Staphylococcus aureus* walaupun belum efektif karena diameter zona hambatnya masih di bawah 1 cm (0,915 cm) untuk formula dengan konsentrasi minyak nilam 2% dengan minyak nilam yang digunakan mengandung *patchouli alcohol* 55%. Basis sabun sendiri memiliki daya antibakteri. Pada penelitian Sarosa dkk, basis sabun tanpa minyak nilam memberikan diameter

zona hambat 0,753 cm.<sup>4</sup> Dengan demikian jenis basis sabun yang dipilih juga bisa menentukan daya antibakteri akhir pada sabun.

Selain daya antibakteri, karakteristik fisik dan fungsional sabun sebagai pembersih juga keamanannya menjadi faktor yang penting untuk dipertimbangkan. Sabun dengan basis sabun saponifikasi memiliki kelebihan dan kekurangan. Menurut Baki dan Alexander, sabun saponifikasi memang memberikan efek pembersihan yang efektif, tetapi ia memiliki kelemahan di antaranya tingginya pH produk yang dihasilkan sehingga memberikan efek samping iritasi dan mengangkat sebagian besar lapisan lipid pelindung kulit dan menyisakan kulit yang kering.<sup>5</sup> Selain itu, sabun saponifikasi akan bereaksi membentuk endapan ketika digunakan bersama air sadah yang mengandung ion kalsium dan magnesium serta penggunaan jumlah sabun menjadi meningkat. Hal tersebut berbeda ketika menggunakan surfaktan, di mana sabun dengan basis surfaktan dianggap sebagai alternatif karena tidak membentuk senyawa tidak larut.<sup>6</sup>

Surfaktan yang sering digunakan sebagai basis sabun di antaranya adalah NLS, natrium lauril eter sulfat (NLES) dan kokamidopropil betain. Perbedaan karakteristik fisika kimia surfaktan tentu akan mempengaruhi karakteristik sabun yang dihasilkan sehingga menjadi faktor penting yang dipertimbangkan dalam pemilihan surfaktan. NLES merupakan surfaktan yang sering digunakan dalam produk sabun dan sampo karena lebih ringan efeknya di kulit dan lebih mudah larut air dibandingkan NLS.<sup>7</sup> Pada penelitian Sarosa dkk tidak ada data mengenai karakteristik sabun yang dihasilkan.

Berdasarkan uraian di atas, maka dalam penelitian ini dilakukan karakterisasi fisik dan uji aktivitas antibakteri sabun cair minyak nilam berbasis surfaktan NLES dengan variasi konsentrasi minyak nilam

untuk melihat pengaruhnya terhadap karakteristik fisik dan aktivitas antibakteri sabun.

## METODE

### Alat dan Bahan

Minyak nilam dengan kadar *patchouli alcohol* 40,3% (CV. Karunia Atsiri Harapan, Surabaya), natrium lauril eter sulfat (NLES) (Miwon Chemical, Korea), air suling steril, propilen glikol (Dow Chemical Pasific, Singapore), hidroksipropil metil selulosa (HPMC), vitamin E (Yinxiang Chemical Industry, China), metil paraben (Gujarat Organic, India), propil paraben (Gujarat Organic, India), *Nutrient Agar* (Merck), *Mueller-Hinton Agar* (Merck), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, natrium klorida 0,9%, kloramfenikol.

Peralatan utama yang digunakan *overhead stirrer* RW 20 (IKA, Jerman), inkubator (France Etuves, Perancis), mikroskop optik (Olympus 1x71, Inggris), sentrifuga 5417R (Eppendorf, USA), pH meter (Horiba F-52, Jepang), Viskotester (Haake 6R plus, Jerman).

### Prosedur kerja

Pembuatan sabun cair minyak nilam

Sabun cair minyak nilam dibuat sesuai dengan formula yang tertera pada Tabel 1. HPMC sebagai pengental didispersikan dengan sebagian propilen glikol agar proses pembasahan lebih mudah, kemudian dikembangkan dalam air suling suhu 70 - 80°C sambil diaduk dengan

*overhead stirrer* 200 rpm hingga mengembang dan homogen. Ke dalamnya ditambahkan metil paraben dan propil paraben sebagai pengawet untuk mencegah pertumbuhan mikroba baik bakteri maupun jamur dalam sediaan yang sudah dilarutkan dalam propilen glikol, serta NLES sebagai basis sabun (pembentuk busa dan pembersih) yang sudah dilarutkan dalam sebagian air suling sambil terus diaduk. Suhu campuran diturunkan hingga 40°C, kemudian ditambahkan vitamin E sebagai antioksidan untuk mencegah oksidasi minyak nilam dan minyak nilam sambil terus diaduk. Sabun yang diperoleh kemudian dievaluasi.

Evaluasi sediaan sabun cair minyak nilam  
*Uji organoleptis*

Bentuk, warna, dan bau sediaan sabun setelah pembuatan diamati.<sup>8</sup>

*Uji mikroskopik*

Sampel sabun yang sudah ditetaskan di atas kaca objek dilihat di bawah mikroskop Olympus dengan perbesaran 400x.

*Uji sentrifugasi*

Sampel sabun dimasukkan ke dalam tube, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 5000 rpm selama 30 menit.<sup>9</sup>

*Pengukuran pH*

Sediaan sabun diukur pH nya menggunakan pH-meter yang sudah dikalibrasi dengan larutan dapar pada suhu 25°C.

**Tabel 1. Formula sabun cair minyak nilam**

Bahan	Formula Sabun Cair Minyak Nilam			
	F0	F1	F2	F3
Minyak Nilam	-	0,05%	0,5%	1%
SLES	15%	15%	15%	15%
HPMC	0,9%	0,9%	0,9%	0,9%
Propilen glikol	15%	15%	15%	15%
Vitamin E	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
Metil paraben	0,18%	0,18%	0,18%	0,18%
Propil paraben	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
Air suling	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100



### Viskositas dan sifat alir

Viskositas dan sifat alir sabun diukur menggunakan viskometer Haake<sup>TM</sup> 6R plus. Sampel sebanyak 150 g diukur dengan menggunakan *spindle* R4 pada kecepatan meningkat mulai dari 0,3; 0,5; 0,6; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 10; 12; 20; 30; 50; 60; 100; 200 rpm, lalu dilanjutkan dengan kecepatan menurun.

### Tinggi dan stabilitas busa

Tinggi dan stabilitas busa diuji mengikuti metode Yarovoy & Post dengan sedikit modifikasi. Sebanyak 0,3 g sediaan dilarutkan dalam 30 mL air suling, kemudian 10 mL larutan tersebut dimasukkan dalam tabung reaksi berskala melalui dinding. Tabung reaksi tersebut ditutup kemudian divorteks selama dua menit. Tinggi busa yang terbentuk dicatat pada menit ke-0 dan ke-5 dengan skala pengukuran 0,1 cm.<sup>10</sup> Nilai stabilitas busa dihitung dengan persamaan (1).

$$\text{Stabilitas busa} = \frac{\text{tinggi busa menit ke-5}}{\text{tinggi busa menit ke-0}} \times 100\% \dots (1)$$

### Uji aktivitas antibakteri

Uji aktivitas antibakteri sabun cair minyak nilam menggunakan metode difusi cakram. Sebanyak 1 mL suspensi bakteri uji *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 yang sudah diidentifikasi diinokulasikan pada cawan petri, kemudian dimasukkan 10 mL media *Mueller-Hinton Agar* (MHA). Cawan petri kemudian digoyang memutar secara perlahan agar bakteri dan media dapat tercampur homogen, lalu media dibiarkan memadat.

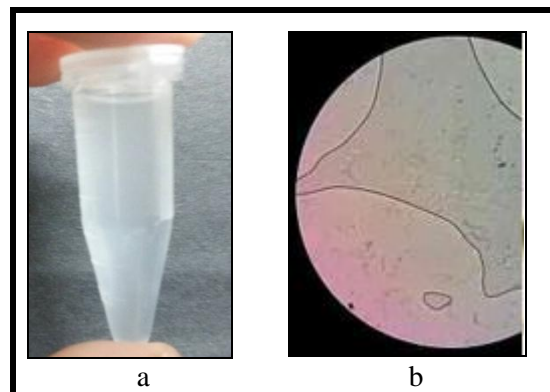
Sebanyak 20 µL sampel sabun cair minyak nilam F0, F1, F2, dan F3 ditetaskan menggunakan mikropipet di atas cakram kertas lalu ditempatkan di atas permukaan media. Cakram kertas kontrol positif (kloramfenikol) juga diletakkan pada permukaan media. Cawan petri diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam, kemudian diamati dan diukur diameter zona hambat yang terbentuk di sekeliling cakram menggunakan jangka sorong.

Daerah bening di sekeliling cakram menunjukkan bahwa tidak terdapat pertumbuhan bakteri.<sup>11</sup>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Sifat organoleptik

Hasil pemeriksaan pada semua formula dengan perbedaan konsentrasi minyak nilam menunjukkan sediaan sabun cair berbentuk cairan kental, translusen kecuali pada F3 yang mengandung konsentrasi minyak nilam paling tinggi yakni 1% berwarna agak keruh, aroma khas minyak nilam kecuali pada kontrol negatif tidak memiliki aroma khas minyak nilam.



**Gambar 1. Hasil uji: a. sentrifugasi; b. mikroskopik**

Walaupun F3 terlihat keruh, sistem dispersi yang terbentuk bukanlah emulsi. Hal ini dipastikan dengan pemeriksaan mikroskopik yang menunjukkan tidak ada droplet dalam sampel sabun F3. Selain itu hasil sentrifugasi menunjukkan tidak ada pemisahan fase maupun *creaming*. Hal ini menunjukkan sabun F3 stabil secara fisik.

Penambahan minyak dengan jumlah kecil ke dalam basis sediaan dapat menyebabkan beberapa kemungkinan di antaranya membentuk sistem mikroemulsi, di mana droplet minyak terdispersi dalam rentang ukuran sangat kecil (10-100 nm), stabil secara termodinamik, dan transparan atau translusen.<sup>12</sup> Minyak juga memiliki kemungkinan tersolubilisasi. Ketika NLES dilarutkan dalam air suling, maka NLES akan membentuk misel. Misel tersebut

membentuk inti hidrokarbon yang bersifat hidrofobik dan permukaan luar yang bersifat ionik hidrofilik.<sup>13</sup> Adanya pembentukan misel dalam air suling memberikan kemampuan melarutkan minyak.<sup>14</sup> Solubilisasi minyak yang bersifat hidrofob berada pada domains hidrofobik bagian dalam misel. Oleh sebab itu, minyak dapat terlarut dibawa oleh air di dalam misel sehingga memberikan sistem berbasis air yang transparan.<sup>15</sup> Jika konsentrasi minyak terus ditingkatkan, kemungkinan akan terbentuk sistem emulsi yang berwarna keruh.

### pH sediaan sabun

Nilai pH merupakan salah satu indikator penting pada sabun untuk menentukan kelayakan dan keamanan sabun cair untuk digunakan di kulit.<sup>16</sup> Hal tersebut disebabkan sabun cair kontak langsung dengan kulit dan dapat menimbulkan masalah apabila pH yang dihasilkan tidak sesuai dengan pH kulit.<sup>8</sup>

Dalam SNI 4085:2017 ditetapkan bahwa syarat mutu pH sabun cair jenis surfaktan berkisar 4 – 10, sehingga semua formula yang dihasilkan memiliki nilai pH yang memenuhi persyaratan sebagai sabun cair jenis surfaktan sebagaimana yang tertera pada Tabel 2 di bawah ini. Tidak hanya itu, pH sabun yang dihasilkan sekitar 6,5 masih mendekati pH kulit yang cenderung asam antara 5,4 – 5,9. Umumnya sabun memiliki pH yang

cenderung basa 9 – 10 sehingga menyebabkan kulit menjadi kering, mudah mengalami iritasi, dan mengalami perubahan bakteri flora kulit.<sup>17</sup>

Berdasarkan hasil uji statistik dengan metode *one way* ANOVA yang dilakukan terhadap semua formula sabun cair (F0, F1, F2, dan F3) menunjukkan nilai signifikansi 0,207 ( $p>0,05$ ) yang berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada nilai pH semua formula sabun cair, baik F0 (sabun cair tanpa minyak nilam) terhadap F1, F2, dan F3 sebagai formula sabun cair yang mengandung minyak nilam maupun antar sesama formula sabun cair yang mengandung minyak nilam (F1, F2, dan F3). Hal ini berarti bahwa penambahan minyak nilam dengan konsentrasi 0,05%; 0,5%; dan 1% tidak mempengaruhi nilai pH sabun cair yang dihasilkan.

### Tinggi dan stabilitas Busa

Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah tinggi busa pada tabung reaksi. Dari pengamatan terlihat bahwa tinggi busa menurun dengan adanya penambahan minyak nilam. Penurunan tinggi busa yang signifikan terjadi pada penambahan minyak nilam 1% (F3 dibandingkan F0). Hal ini dipengaruhi oleh kandungan alkohol dalam bahan aktif yang juga berperan sebagai *antifoaming agent* yang dapat menurunkan busa yang terbentuk.

**Tabel 2. Karakteristik sabun cair minyak nilam**

Formula	pH	Tinggi Busa (cm)	Stabilitas Busa (%)	Viskositas (cPs)*	Diameter Zona Hambat (mm)
F0	6,643±0,06	3,23±0,15	88,85±1,46	2307±21	11,29±2,60
F1	6,625±0,08	2,83±0,29	94,36±1,54	2237±49	14,60±2,45
F2	6,658±0,05	2,83±0,15	98,94±1,92	2243±111	15,51±0,44
F3	6,552±0,03	2,67±0,23	99,25±1,20	2397±64	17,97±0,71
Kloramfenikol**					19,00±3,92

Keterangan: \*Nilai viskositas dari kecepatan putar 60 rpm

\*\*30 µg sebagai kontrol positif

Seluruh data merupakan rata-rata 3x pengulangan ± simpangan baku

Pembentukan busa sebenarnya tidak dipersyaratkan dan hanya berpengaruh sedikit terhadap proses pembersihan, namun lebih cenderung ke penerimaan pasien terhadap produk.<sup>18</sup>

Kriteria stabilitas busa yang baik yakni apabila dalam waktu 5 menit stabilitas busa yang diperoleh berkisar 60 – 70%. Dalam hal ini berarti sediaan sabun cair yang diformulasikan sudah memenuhi kriteria stabilitas busa yang diharapkan sebagaimana yang tertera pada Tabel 2.

Kestabilan busa yang terbentuk kemungkinan disebabkan oleh adanya HPMC dalam sediaan. Selain digunakan sebagai agen pengental, HPMC juga memiliki kelebihan sebagai penstabil busa dengan cara gelatinisasi. Struktur HPMC mengentalkan serta menguatkan dinding gelembung busa dan memperlambat aliran air, menghasilkan busa yang terbentuk menjadi lebih padat dan stabil sehingga dapat meningkatkan nilai estetika dan psikologi pasien terhadap penerimaan produk.<sup>19</sup>

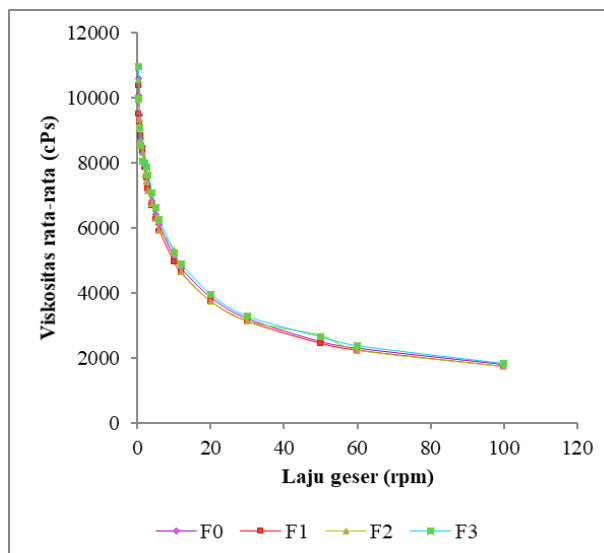
Hasil uji parameter *one way* ANOVA yang dilakukan terhadap semua formula sabun cair (F0, F1, F2, F3) menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna pada stabilitas busa semua formula sabun cair. Hasil uji Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada stabilitas busa antara formula sabun cair tanpa penambahan minyak nilam (F0) dengan seluruh formula sabun cair yang mengandung minyak nilam (F1, F2, F3). Hal yang sama juga terlihat antara F1 dan F2 serta F1 dan F3, tetapi tidak antara F2 dan F3 yang menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Hal ini bermakna bahwa penambahan minyak nilam dalam formula sabun cair dapat meningkatkan stabilitas busa secara signifikan.

### Viskositas dan sifat alir

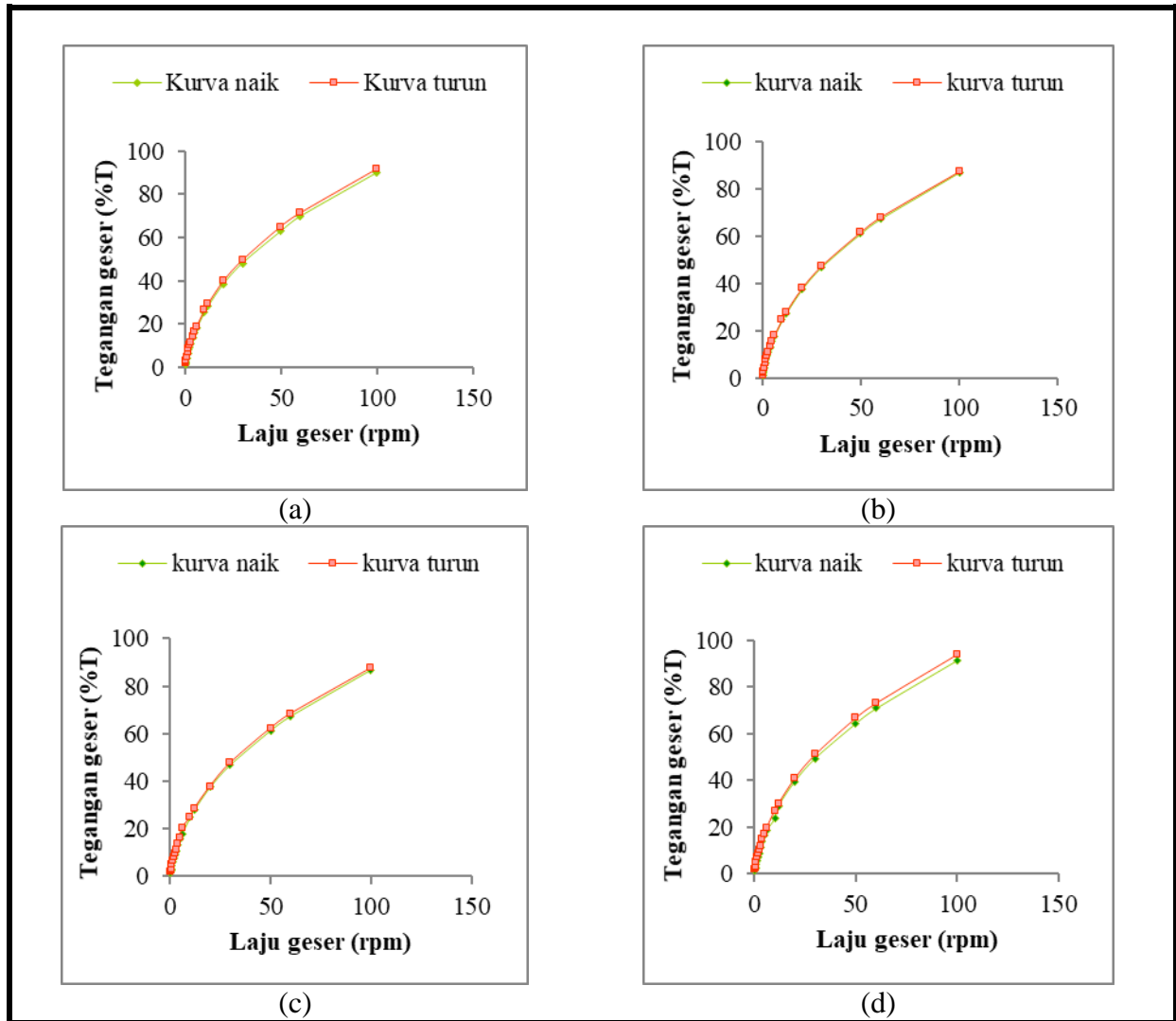
Viskositas dan sifat alir merupakan dua parameter yang menjadi perhatian dalam sediaan sabun cair. Viskositas bertujuan

untuk mengetahui konsistensi sediaan, yang nantinya akan berpengaruh terhadap pengaplikasian sediaan seperti mudah dituang dari wadahnya namun tidak mudah tumpah mengalir dari tangan.<sup>20</sup> Sementara, implementasi sifat alir terlibat dalam proses pencampuran dan aliran bahan-bahan, pengemasan bahan ke dalam wadah dan pemindahan sebelum penggunaan, di mana karakteristik ini mampu mempengaruhi penerimaan pasien, stabilitas fisika, dan bahkan ketersediaan hayati.<sup>21,22</sup>

Gambar 2 menunjukkan kurva viskositas keempat formula menurun seiring dengan meningkatnya laju geser dengan nilai viskositas terendah sekitar 2000 cPs. Kurva keempat formula terlihat berhimpit dan uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ) pada nilai viskositas keempat formula. Hal ini berarti bahwa penambahan minyak nilam dengan konsentrasi 0,05%; 0,5%; dan 1% tidak mempengaruhi nilai viskositas sabun cair yang dihasilkan. Nilai viskositas ini sudah sesuai dengan viskositas sabun cair pada umumnya.



**Gambar 2. Kurva viskositas sabun cair minyak nilam**



Keterangan: %T = % Torque

**Gambar 3. Kurva sifat alir (rheogram) sabun cair (a) F0; (b) F1 (c) F2; (d) F3**

Pada Gambar 3, *rheogram* (kurva alir) memperlihatkan titik asal mendekati nilai (0,0) dan tidak ada *yield value*. Kurva naik dan kurva turun saling berhimpitan, tidak terdapat celah "*hysteresis loop*". Dengan demikian formula sabun cair mengikuti tipe aliran sistem non-newton yang sifat alirannya tidak dipengaruhi waktu yakni pseudoplastis, di mana viskositas menurun seiring peningkatan laju geser.<sup>19</sup>

Menurut Sinko, kurva aliran pseudoplastis tidak linier dan tidak terdapat *yield value*, kurva konsistensi untuk bahan pseudoplastis mulai pada titik asal (0,0) atau paling tidak mendekati titik

asal pada laju geser yang rendah yakni 0,3 rpm.<sup>21</sup>

Sifat alir pseudoplastis memberikan keuntungan, di mana sediaan dapat dikeluarkan dari kemasan dengan bantuan pengocokan. Pada kondisi penyimpanan, konsistensinya cukup tinggi sehingga dapat menjaga stabilitas sediaan.<sup>21</sup>

### Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri ditujukan untuk melihat daya antibakteri sabun cair minyak nilam. Pengujian aktivitas antibakteri sabun cair minyak nilam menggunakan metode uji *Kirby-Bauer* atau yang lebih dikenal dengan difusi cakram.

Kemampuan suatu bahan antimikroba dalam menghilangkan kemampuan hidup mikroorganisme tergantung pada konsentrasi bahan antimikroba tersebut.<sup>22</sup> Dari pengamatan, ditemukan adanya rata-rata diameter zona hambat yang semakin besar seiring meningkatnya konsentrasi minyak nilam yang ditambahkan. Berdasarkan Tabel 2 dapat dilihat bahwa semua formula sabun cair (F0, F1, F2, dan F3) serta kontrol positif kloramfenikol memberikan zona hambat yang terbentuk di sekeliling cakram. Hasil perbandingan zona hambat bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 antara F0, F1, F2, dan F3 menunjukkan bahwa F3 dengan konsentrasi minyak nilam 1% memiliki zona hambat yang paling besar dibandingkan dengan F0 (kontrol negatif), F1 (0,05%), dan F2 (0,5%), tetapi apabila dibandingkan dengan kontrol positif zona hambat kontrol positif lebih besar daripada F3. Pada formula sabun cair tanpa minyak nilam (F0) juga memberikan zona hambat sebesar  $11,29 \pm 2,60$  mm lebih tinggi dibandingkan basis sabun yang dibuat pada penelitian Sarosa dkk yang memberikan diameter zona hambat 7,53 mm. Hal ini disebabkan komposisi sabun cair yang diformulasikan mengandung bahan aditif seperti propilen glikol, metil paraben, dan propil paraben yang juga memiliki daya antibakteri. Nilai ini bahkan lebih besar dibandingkan formula sabun yang mengandung 2% minyak nilam pada penelitian Sarosa dkk.<sup>4</sup>

Penambahan propilen glikol dengan konsentrasi 15% mampu memberikan fungsi humektan sekaligus sebagai pengawet antimikroba. Metil paraben dan propil paraben memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas dalam rentang pH yang besar.<sup>23</sup>

Pada F1, F2, dan F3 diperoleh diameter zona hambat yang lebih besar dibandingkan F0 yakni sebesar  $14,60 \pm 2,45$  mm,  $15,51 \pm 0,44$  mm, dan  $17,97 \pm 0,71$  mm secara berturut-turut. Terlihat bahwa penambahan minyak nilam mampu

meningkatkan diameter zona hambat yang berarti aktivitas antibakterinya meningkat.

Berdasarkan hasil uji statistik *one way* ANOVA terhadap diameter zona hambat *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 tiap formula menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,021 ( $p < 0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna antarformula. Pada uji lanjutan (uji *Tukey*) terlihat adanya perbedaan yang bermakna pada diameter zona hambat antara F0 (kontrol negatif) dengan F3 (1%) dan kloramfenikol (kontrol positif) ( $p < 0,05$ ) sedangkan antara F1, F2, dan F3 tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Hal ini bermakna bahwa penambahan minyak nilam konsentrasi 1% memberikan pengaruh yang signifikan terhadap diameter zona hambat apabila dibandingkan dengan sabun cair tanpa minyak nilam, namun adanya peningkatan konsentrasi minyak nilam ternyata memberikan peningkatan diameter zona hambat yang tidak bermakna antar formula.

Minyak nilam kaya akan kandungan seskuiterpen dengan senyawa utama *patchouli alcohol* (patchoulol).<sup>24</sup> Penelitian Dai dk melaporkan bahwa bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 yang diberikan perlakuan menggunakan minyak nilam akan mengalami kerusakan intrastruktural pada DNA, dinding sel, dan membran sitoplasma. Mekanisme antibakteri minyak nilam bekerja pada DNA *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan menyebabkan pembelahan sel yang abnormal.<sup>25</sup>

## KESIMPULAN

Karakteristik fisik sabun cair minyak nilam yang berbasis surfaktan NLES memenuhi standar SNI dengan nilai pH yang aman untuk kulit dan belum terbentuk sistem emulsi. Karakteristik ini hampir tidak dipengaruhi oleh penambahan minyak nilam hingga konsentrasi 1%, kecuali pada sifat organoleptis dan pada tinggi dan stabilitas busa. Penambahan

minyak nilam dapat meningkatkan aktivitas antibakteri sabun di mana seluruh formula sabun cair (F0, F1, F2, dan F3) efektif sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan nilai diameter zona hambat lebih dari 10 mm.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti ucapkan terima kasih kepada Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah Jakarta yang telah mendukung baik dari segi sarana prasarana maupun materil sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Sulistiyaningsih, Surahman E, Lenggogeni P. Anti-acne (Acne vulgaris) emulgel formulation of aromatic oil from patchouli leaves (*Pogostemon cablin* benth) and in vitro antibacterial activity test against *Propionibacterium acnes*. *International Journal of Medicine and Pharmacy*. 2015;3(2):57–64.
2. Yang X, Zhang X, Yang SP and LW. Evaluation of antibacterial activity of patchouli oil. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2013;12(3): 307–16.
3. Kongkathip N, Pornpat S, Kongkathip B, Pankaew Y, Tanasombat M, Udomkusonsri P. Development of patchouli extraction with quality control and isolation of active compounds with antibacterial activity. *Kasetsart Journal Natural Science*. 2009;43(3):519–25.
4. Sarosa AH, P HT, Santoso BI, Nurhadianty V, Cahyani C. Pengaruh penambahan minyak nilam sebagai bahan aditif pada sabun cair dalam upaya meningkatkan daya antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. *Indonesian Journal of Essential Oil*. 2018;3(1):1–8.
5. Baki G, Alexander K. *Introduction to Cosmetic Formulation and Technology*. New Jersey: John Wiley & Sons Inc.; 2015. 175 p.
6. Engineer NBC. *Soaps, Detergents and Disinfectants Technology Handbook*. New Delhi: npcs; 2007. 7. Cornwell PA. A review of shampoo surfactant technology: consumer benefits, raw materials and recent developments. *International Journal of Cosmetic Science*. 2018;40:16–30.
8. Irmayanti PY, Wijayanti NPAD, Arisanti CIS. Optimasi formula sediaan sabun mandi cair dari ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.). *Jurnal Kimia*. 2014;8(2):237–42.
9. Ali MS, Alam MS, Alam N, Siddiqui MR. Preparation, characterization and stability study of dutasteride loaded nanoemulsion for treatment of benign prostatic hypertrophy. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;13(4): 1125–40.
10. Yarovoy Y, Post AJ. Soap bar performance evaluation methods. In: Spitz L, editor. *Soap Manufacturing Technology*. Second Edi. Elsevier Inc.; 2016.
11. Handrayani L, Aryani R, Indra. Liquid bath soap formulation and antibacterial activity test against *Staphylococcus aureus* of Kecombrang (*Etlingera elatior* [Jack] R. M. Sm.) flos extract. In: *International Conference ICB Pharma II*. 2015.
12. Jufri M, Djajadisastra J, Maya L. Pembuatan mikroemulsi dari minyak buah merah. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 2009;6(1):18–27.
13. Hammouda B. Temperature effect on the nanostructure of SDS micelles in water. *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*. 2013;118:151–67.
14. Mandavi R. *Kinetic Study of some Esters and Amides in Presence of Micelles*. Pt. Ravinshankar Shukla University; 2011.
15. Edris AE, El-Galeel MASA. Solubilization of some flavor and fragrance oils in surfactant/water system. *World Applied Science Journal*. 2010;8(1):86–91.
16. Wijana S, Dodyk P, Taslimah MY. Penggandaan skala produksi sabun cair dari daur ulang minyak goreng bekas. *Jurnal Teknologi Pertanian*. 2010;11(2):114–22.
17. Tarun J, Susan J, Suria J, Susan VJ, Criton S. Evaluation of pH of bathing soaps and shampoos for skin and hair care. *Indian Journal Dermatology*. 2014;59(5):442–4.

18. Febriyenti F, Sari LI, Nofita R. Formulasi sabun transparan minyak ylang-ylang dan uji efektifitas terhadap bakteri penyebab jerawat. *Jurnal Sains Farmasi Klinik*. 2014;1(1):61–71.
19. Faizatun, Kartiningsih, Liliyana. Formulasi sediaan sampo ekstrak bunga chamomile dengan hidroksi propil metil selulosa sebagai pengental. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2008;6(1):15–22.
20. Karsheva M, Georgieva S, Handjieva S. The choice of the thickener - a way to improve the cosmetics sensory properties. *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy*. 2007;42(2):187–94.
21. Sinko PJ, editor. *Martin Farmasi Fisika & Ilmu Farmasetika*. Fifth Edit. Jakarta: EGC; 2012. 706–717 p.
22. Almasaudi SB, Al-Nahari AAM, Abd El-Ghany ESM, Barbour E, Al Muhayawi SM, Al-Jaouni S, et al. Antimicrobial effect of different types of honey on *Staphylococcus aureus*. *Saudi Journal of Biological Science*. 2017;24(6):1255–61.
23. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Edit. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association; 2009.
24. Swamy MK, Sinniah UR. A comprehensive review on the phytochemical constituents and pharmacological activities of *Pogostemon cablin* Benth.: An aromatic medicinal plant of industrial importance. *Molecules*. 2015;20(5):8521–47.
25. Dai M, Peng C, Wan F, Peng F. Antibacterial activity and mechanism of *Pogostemon cablin* against bacteria from milk of dairy cows suffering with mastitis. *Journal of Animal Veteriner Advance*. 2012;11(18):3289–97.



## Kontribusi Kelengkapan Pengisian Formulir Rekonsiliasi Obat terhadap Penggunaan Obat Rasional pada Pasien Rawat Inap di RSUD X Bekasi

### Contributions to the Completeness of Filling Out the Drug Reconciliation Form Against Rational Medicine Use in Inpatients at the General Hospital X Bekasi

Kurniatul Hasanah<sup>1\*</sup>, Retnosari Andrajati<sup>1</sup>, Sudibyo Supardi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

<sup>2</sup>Puslitbang Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan, Jakarta, Indonesia

\*Email : niasai25@gmail.com

Diterima: 24 Mei 2019

Direvisi: 14 Agustus 2019

Disetujui: 22 September 2019

#### Abstrak

Rekonsiliasi obat pada pasien rawat inap diperlukan untuk mendapatkan terapi pengobatan yang rasional. Tujuan penelitian ini adalah menilai hubungan antara kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat dan penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap di RSUD X Bekasi. Rancangan penelitian menggunakan studi komparatif potong lintang untuk membandingkan antara 56 formulir rekonsiliasi obat yang diisi lengkap dan 133 formulir yang diisi tidak lengkap. Pengambilan sampel dilakukan secara total sampling. Populasi penelitian adalah semua (466) formulir rekonsiliasi obat pada pasien rawat inap bulan November 2015 sampai dengan April 2016 di RSUD X Bekasi. Sampel adalah formulir rekonsiliasi obat yang telah diisi, didapat sebesar 189 formulir (40,6%) dari semua (466) formulir rekonsiliasi obat. Analisis data menggunakan uji Chi-square. Hasil penelitian menunjukkan persentase terbesar pengisian formulir rekonsiliasi obat tidak lengkap (70,4%), dilakukan oleh apoteker (56,1%) dan tidak ada tanda tangan dokter (63,5%). Persentase penggunaan obat rasional sebesar 7,9%, dengan rincian: tepat diagnosis 53,4%, tepat indikasi 53,4%, tepat pemilihan obat 33,9%, tepat dosis 8,5%, tepat cara pemberian 37,6%, tepat waktu pemberian 13,8% dan tepat lama pemberian 14,8%. Tidak ada hubungan bermakna antara kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat, jenis tenaga kesehatan, ada/ tidaknya tanda tangan dokter dan penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap ( $p > 0,05$ ). Tidak ada hubungan yang bermakna antara kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat dan penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap di RSUD X Bekasi ( $p > 0,05$ ).

**Kata kunci:** Formulir rekonsiliasi; Penggunaan obat rasional; Pasien rawat inap

#### Abstract

Drug reconciliation is needed to get rational treatment therapy. The purpose of this study was to analyze the relationship between the completeness of filling out the form of drug reconciliation and rational drug use at Bekasi X Hospital. The study design used a cross-sectional comparative study to compare between 56 completed drug reconciliation forms and 133 incomplete drug reconciliation forms. Sampling is done in total sampling. The research sample that fulfilled the inclusion criteria was 189 forms (40.6%) of all (466) drug reconciliation forms in November 2015-end April 2016 at X Hospital Bekasi. Data was analyzed using Chi-square test. The results showed that the largest percentage of filling out drug reconciliation forms was incomplete (70.4%), carried out by the pharmacist (56.1%) and not signed by a doctor (63.5%). Percentage of rational drug use by 7.9%, with details: correct diagnosis 53.4%, correct indication 53.4%, correct selection of medicine 33.9%, correct dosage 8.5%, exactly how to administer 37.6%, on time giving 13.8% and correct time giving 14.8%. There is no significant relationship between the completeness of filling out the drug reconciliation form, the types of health workers, the presence/absence of a doctor's signature and rational drug use in inpatients ( $p > 0.05$ ). There is no significant relationship between the completeness of filling out the reconciliation form and rational drug use in inpatients at Bekasi X Hospital ( $p > 0.05$ ).

**Key words:** Reconciliation form; Rational medication use; Inpatient

## PENDAHULUAN

Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit menyatakan bahwa rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat. Pelayanan obat di rumah sakit harus mengikuti standar pelayanan kefarmasian.<sup>1</sup>

Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit ditetapkan antara lain dalam upaya melindungi keselamatan pasien (*patient safety*) dari penggunaan obat yang tidak rasional. Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit dilakukan oleh apoteker meliputi kegiatan pengelolaan obat dan pelayanan farmasi klinik. Pelayanan farmasi klinik merupakan pelayanan langsung yang diberikan apoteker kepada pasien dalam rangka meningkatkan *outcome* terapi dan meminimalkan risiko terjadinya efek samping obat, salah satunya adalah kegiatan rekonsiliasi obat.<sup>2</sup>

Rekonsiliasi obat merupakan proses membandingkan antara instruksi pengobatan dokter dan obat yang telah didapatkan atau dibawa pasien sebelum masuk rawat inap. Rekonsiliasi obat dilakukan untuk mencegah terjadinya kesalahan obat (*medication error*) seperti obat tidak diberikan, duplikasi, kesalahan dosis atau interaksi obat. Tujuan dilakukannya rekonsiliasi obat yaitu memastikan informasi yang akurat tentang obat yang digunakan pasien, mengidentifikasi ketidak sesuaian akibat tidak terdokumentasinya instruksi dokter, dan mengidentifikasi ketidaksesuaian akibat tidak terbacanya instruksi dokter.<sup>3</sup>

Tahap proses rekonsiliasi obat yang dilakukan oleh apoteker di rumah sakit dimulai dari pengumpulan data yang dilakukan dengan mencatat dan memverifikasi obat yang sedang dan akan digunakan pasien, meliputi data karakteristik pasien, nama obat, dosis, frekuensi, rute pemberian, obat mulai diberikan, diganti, dilanjutkan dan

dihentikan, riwayat alergi pasien serta efek samping obat yang pernah terjadi. Semua obat yang digunakan pasien tiga bulan terakhir, baik obat resep, obat bebas maupun herbal harus dilakukan proses rekonsiliasi obat. Tahap berikutnya dilakukan proses komparasi dengan membandingkan data obat yang pernah, sedang dan akan digunakan pasien. *Discrepancy* atau ketidak cocokan dapat terjadi apabila ada obat yang hilang, berbeda, ditambahkan atau diganti tanpa penjelasan/terdokumentasi pada rekam medik pasien. Ketidak cocokan ini dapat bersifat disengaja oleh dokter pada saat penulisan resep maupun tidak disengaja, yaitu dokter tidak tahu adanya perbedaan pada saat menuliskan resep. Setelah itu dilakukan konfirmasi kepada dokter, jika ditemukan ketidak sesuaian dokumen, dokter harus dihubungi kurang dari 24 jam. Tahap terakhir yaitu dilakukan komunikasi terhadap pasien dan/ atau keluarga pasien atau perawat mengenai perubahan terapi yang terjadi. Apoteker bertanggung jawab terhadap informasi obat yang diberikan.<sup>3</sup>

Data pada proses rekonsiliasi obat dicatat pada formulir rekonsiliasi obat. Kesimpulan rekonsiliasi obat yaitu: pengobatan tidak dilanjutkan, pengobatan dilanjutkan pada saat pasien masuk RS dengan perubahan regimen; dan diskrepansi pengobatan antara profil pasien sebelum rawat inap dan hasil wawancara pasien. Proses rekonsiliasi obat merupakan tanggung jawab apoteker rumah sakit agar pengobatan pasien rawat inap dilakukan secara rasional. Namun demikian karena keterbatasan jumlah apoteker, maka rekonsiliasi obat juga dibantu oleh perawat dan dokter.<sup>3</sup>

Tujuan rekonsiliasi obat adalah melindungi pasien dari penggunaan obat tidak rasional. Penggunaan obat rasional adalah pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang adekuat dengan harga yang terjangkau. Kriteria penggunaan obat rasional adalah: tepat diagnosis, tepat

indikasi, tepat obat, tepat dosis, tepat cara pemberian, tepat waktu pemberian, dan tepat lama pemberian.<sup>4</sup>

Sebuah penelitian rekam medis pasien rawat inap menemukan bahwa 85% rincian penggunaan obat terkini tidak konsisten atau tidak tepat.<sup>5</sup> Sebanyak 74% kasus yang diteliti, pasien mendapatkan setidaknya satu obat yang tidak dalam pengawasan dokter atau dokter mengetahui akan tetapi tidak terlibat dalam regimen pengobatan. Data statistik diskrepansi pengobatan diperkirakan sekitar 60% *medication error* terjadi ketika pasien akan dirawat, pulang rawat atau pindah rawat.<sup>6</sup> Diperkirakan 40% *medication error* berkaitan dengan kurangnya rekonsiliasi obat dan 20% diantaranya dapat dihindari.<sup>7</sup> Secara nasional Instalasi Gawat Darurat rumah sakit mempunyai beberapa upaya untuk menyediakan rekonsiliasi obat dan menemukan bahwa rekonsiliasi obat yang baik dapat menghasilkan dokumentasi pengobatan dan alergi pasien yang akurat serta mencegah *medication error*.<sup>8</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peran farmasi klinik dalam rekonsiliasi obat dapat menurunkan *medication error*, penurunan biaya terkait *medication error* dan menyediakan dokumentasi pengobatan pasien yang akurat.<sup>6</sup> Penelitian menunjukkan bahwa sejumlah besar diskrepansi yang signifikan dapat dideteksi melalui proses rekonsiliasi obat.<sup>3</sup> Penelitian sebelumnya menemukan dari 481 masalah pengobatan yang terdeteksi, 83,8% diantaranya berpotensi mempunyai dampak klinis secara signifikan.<sup>7</sup>

Komisi Akreditasi Rumah Sakit (KARS) juga mengatur kegiatan pengobatan pasien di dalam standar Manajemen dan Penggunaan Obat (MPO), yaitu kebijakan dan prosedur rekonsiliasi obat.<sup>9</sup> Studi Benson dan Snow (2012) menunjukkan bahwa jika rekonsiliasi obat dilakukan pada saat pasien akan dirawat dan pulang rawat, maka diskrepansi pengobatan akan menurun.<sup>10</sup> Apoteker harus mengkoordinasi, mengimplementasikan, mempertahankan

dan memonitor proses rekonsiliasi obat yang efektif.<sup>11</sup> Keterlibatan apoteker dalam rekonsiliasi obat secara signifikan meningkatkan keselamatan pasien (*patient safety*), menurunkan biaya akibat *medication error* dan efek obat yang tidak diharapkan.<sup>11,12</sup> Penelitian menunjukkan bahwa rekonsiliasi obat oleh apoteker di ruang emergensi dapat menurunkan kejadian *medication error*.<sup>13</sup> Rekonsiliasi obat memerlukan validasi yang sistematis dan lengkap terhadap semua pengobatan pasien untuk memastikan bahwa obat harus ditambah atau mulai digunakan, diubah atau dihentikan.<sup>14</sup>

Kegiatan rekonsiliasi obat di Rumah Sakit Umum (RSU) X Bekasi yang merupakan salah satu RSU swasta kelas B terakreditasi KARS sudah dijalankan pada pasien rawat inap, khususnya pada pasien yang membawa obat sendiri. Proses rekonsiliasi obat dilakukan dengan cara wawancara pasien yang akan rawat inap oleh tenaga kesehatan, yaitu apoteker, perawat atau dokter. Hasil wawancara meliputi identitas pasien, dokter penanggung jawab pasien (DPJP), nama obat yang dibawa, dosis, frekuensi pemberian, lama pengobatan dan alasan minum obat dicatat pada formulir rekonsiliasi obat. Hasil wawancara selanjutnya disampaikan kepada DPJP untuk dibaca dan ditanda tangani, kemudian rekomendasi apakah obat dapat digunakan sebagai salah satu terapi atau tidak, berdasarkan kebutuhan terapi dan kondisi klinis pasien.

Obat yang direkomendasi DPJP kemudian disampaikan kepada tenaga kefarmasian beserta formulir rekonsiliasi obat untuk dinilai kondisinya apakah masih dapat digunakan atau tidak berdasarkan kondisi fisik obat dan tanggal kadaluarsa. Obat yang disetujui tenaga kefarmasian untuk digunakan pasien kemudian diserahkan kepada perawat. Obat yang tidak disetujui untuk digunakan, disimpan di *nurse station* (NS) agar tidak tercampur dengan terapi obat pasien yang akan digunakan dan

dikembalikan kepada pasien pada saat pasien pulang. Semua data pada proses rekonsiliasi obat dicatat pada formulir rekonsiliasi obat

Masalah penelitian adalah adanya pengisian formulir rekonsiliasi obat yang tidak lengkap dan atau tidak dibaca dokter (tidak ada tanda tangan dokter), sehingga perlu dievaluasi apakah penggunaan obat pada pasien masih rasional. Tujuan penelitian adalah mengevaluasi hubungan antara kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat dan penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap di RSUD X Bekasi.

## METODE

Rancangan penelitian menggunakan studi komparatif potong lintang. Populasi penelitian sebesar 466 formulir rekonsiliasi obat pada pasien rawat inap dewasa yang membawa obat sendiri di RSUD X Bekasi periode bulan November 2015 sampai dengan April 2016. Kriteria inklusi sampel adalah formulir rekonsiliasi obat yang ada selama periode penelitian dan agnosis utama penyakitnya tercantum dalam pedoman klinis pengobatan pasien di RSUD X Bekasi berupa Panduan Praktik Klinis atau *Clinical Pathway*. Kriteria eksklusi sampel adalah formulir rekonsiliasi obat yang tidak diisi. Pengambilan sampel secara total sampling terhadap formulir rekonsiliasi yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu sebesar 189 formulir.

Variabel penelitian ini terdiri dari variabel bebas, yaitu kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat; variabel perancu berupa jenis tenaga pewawancara pasien, ada tidaknya tanda tangan DPJP, serta variabel terikat, yaitu penggunaan obat rasional (POR). Kriteria penggunaan obat rasional adalah: tepat diagnosis, tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis, tepat cara pemberian, tepat waktu pemberian, dan tepat lama pemberian.<sup>4</sup>

Analisis data berupa distribusi frekuensi dan uji *chi-square* untuk menilai hubungan antara masing-masing variabel bebas, variabel perancu dan variabel terikat.<sup>15</sup>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik dan diagnosis utama pasien rekonsiliasi obat menunjukkan persentase terbesar pasien yang membawa obat sendiri termasuk kelompok umur dewasa (> 18-59 tahun), jenis kelamin perempuan (55%), dan diagnosis utama penyakitnya *Chronic Kidney Disease* (CKD) 22,2%, kemudian diare akut 12,2% (Tabel 1). Diagnosis utama lain yang dapat ditelusuri kerasionalan penggunaan obatnya di RSUD X antara lain abortus iminens, demam tifoid, Non ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI), tifoid, infeksi saluran kemih (ISK), *post partum*, demam dengue, *post sectio caesaria* (SC), appendicitis akut, asma bronkial, *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF) grade I dan II, DM tipe-2, hiperemesis gravidarum, kista endometriosis, mioma uteri, disentri amoeba, dispepsia tipe ulkus, fibroadenoma mama (FAM), hipoglikemia, pneumonia, sepsis dan ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

**Tabel 1. Karakteristik Pasien dan Diagnosis Utama 5 Besar Penyakit yang Dapat Ditelusuri Kerasionalan Penggunaan Obatnya di RSUD X Bekasi,**

2016			
No	Diagnosis utama	Jumlah	%
1	CKD grade V on HD	42	22,2
2	Diare Akut	23	12,2
3	a. Dispepsia	13	6,9
	b. Stroke Non Hemoragik (SNH)	13	6,9
4	a. Bronkopneumonia	9	4,8
	b. Diare akut dehidrasi ringan-sedang	9	4,8
5	a. CHF	8	4,2
	b. DHF	8	4,2
Lain-lain		64	33,9
Jumlah		189	100

**Tabel 2. Deskripsi Pengisian Formulir Rekonsiliasi Obat pada Pasien Rawat Inap di RSU X Bekasi, 2016**

Parameter	Kriteria	Jumlah	%
Kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat	tidak lengkap	133	70,4
	lengkap	56	29,6
• Formulir rekonsiliasi yg diisi perawat	tidak lengkap	97	51,4
	lengkap	92	48,6
• Formulir rekonsiliasi yg diisi apoteker	tidak lengkap	26	13,8
	lengkap	163	86,2
• Formulir rekonsiliasi yg diisi dokter	tidak lengkap	120	63,5
	lengkap	69	36,5
Identitas pasien dan dokter	tidak ada	0	0
	ada	189	100
Nama dan regimen dosis obat pasien	tidak ada	20	10,6
	ada	169	89,4
Tanda tangan apoteker	tidak ada	23	12,2
	ada	166	87,8
Tanda tangan DPJP	tidak ada	120	63,5
	ada	69	36,5
Petugas Interview pasien	dokter	0	0
	perawat	83	43,9
	apoteker	106	56,1
	Total	189	100

Persentase terbesar pengisian formulir rekonsiliasi obat tidak lengkap 70,4%, pengisian formulir rekonsiliasi obat kategori lengkap dilakukan oleh apoteker 86,2%, ada identitas pasien dan nama dokter 100%, ada nama dan regimen dosis obat yang dibawa pasien 89,4%, ada tanda tangan apoteker 87,8%, tidak ada tanda tangan DPJP 36,5% dan pewawancara pasien rekonsiliasi adalah apoteker 56,1% (Tabel 2).

Identitas pasien dan DPJP pada formulir rekonsiliasi pasien rawat inap yang membawa obat sendiri 100% karena rumah sakit menggunakan stiker *barcode* yang memuat identitas pasien dan DPJP untuk menjamin semua dokumen administrasi dan dokumen terapi pasien terisi lengkap dengan penulisan yang jelas. Kemungkinan penyebab nama dan regimen dosis obat yang dibawa pasien tidak ditulis lengkap karena obat tidak dibawa dalam klip plastik/etiket satu per satu obat tetapi 2 atau

lebih obat dibawa dalam satu klip plastik/etiket atau obat dibawa dalam satu kantong plastik kecil tanpa etiket obatnya.

Kemungkinan penyebab apoteker tidak membubuhkan nama dan tanda tangan pada formulir rekonsiliasi obat karena apoteker yang melakukan wawancara dan pemeriksaan kondisi fisik obat yang dibawa pasien sehingga hanya satu kali membubuhkan nama dan tanda tangan pada kolom petugas pewawancara.

Apoteker sebagai petugas pewawancara lebih banyak (56,1%) daripada perawat (43,9%) dalam kegiatan rekonsiliasi obat karena jumlah apoteker cukup banyak, 10 orang. Faktor lain yang menyebabkan banyaknya apoteker sebagai pewawancara karena menurut peraturan perundangan, rekonsiliasi obat dilakukan oleh apoteker yang selanjutnya disosialisasikan kepada dokter dan perawat agar ikut serta melaksanakannya. Lingkungan sekitar yang dapat menentukan keberhasilan program rekonsiliasi obat oleh apoteker adalah: profesi apoteker, dokter, pasien, dan sistem manajemen.<sup>16</sup>

Kemungkinan penyebab nama dan regimen dosis obat yang dibawa pasien tidak ditulis lengkap karena obat tidak dibawa dalam klip plastik/etiket satu per satu obat tetapi 2 atau lebih obat dibawa dalam satu klip plastik/etiket atau obat dibawa dalam satu kantong plastik kecil tanpa etiket obatnya.

Kemungkinan penyebab apoteker tidak membubuhkan nama dan tanda tangan pada formulir rekonsiliasi obat karena apoteker yang melakukan wawancara dan pemeriksaan kondisi fisik obat yang dibawa pasien sehingga hanya satu kali membubuhkan nama dan tanda tangan pada kolom petugas pewawancara.

Apoteker sebagai petugas pewawancara lebih banyak (56,1%) daripada perawat (43,9%) dalam kegiatan rekonsiliasi obat karena jumlah apoteker cukup banyak, 10 orang. Faktor lain yang menyebabkan banyaknya apoteker sebagai pewawancara karena menurut

peraturan perundangan, rekonsiliasi obat dilakukan oleh apoteker yang selanjutnya disosialisasikan kepada dokter dan perawat agar ikut serta melaksanakannya. Lingkungan sekitar yang dapat menentukan keberhasilan program rekonsiliasi obat oleh apoteker adalah: profesi apoteker, dokter, pasien, dan sistem manajemen.<sup>16</sup>

Deskripsi penggunaan obat rasional di RSUD X Bekasi menunjukkan persentase terbesar penggunaan obat: tepat diagnosis dan tepat indikasi masing-masing 53,4%, tepat pemilihan obat 33,9%, tepat dosis 8,5%, tepat cara pemberian 37,6%, tepat interval waktu pemberian 13,8% dan tepat lama pemberian 14,8% (Tabel 3). Penggunaan obat rasional berdasarkan pedoman klinis yang memenuhi kriteria 7 tepat tersebut hanya 7,9%.

**Tabel 3. Penggunaan Obat Rasional pada Pasien Rekonsiliasi Obat di RSUD X Bekasi, 2016**

Parameter	Jumlah	%
tepat diagnosis		
tidak	88	46,6
ya	101	53,4
tepat indikasi		
tidak	88	46,6
ya	101	53,4
tepat pemilihan obat		
tidak	125	66,1
ya	64	33,9
tepat dosis		
tidak	173	91,5
ya	16	8,5
tepat cara pemberian		
tidak	118	62,4
ya	71	37,6
tepat waktu pemberian		
tidak	163	86,2
ya	26	13,8
tepat lama pemberian		
tidak	161	85,2
ya	28	14,8
penggunaan obat rasional		
tidak	174	92,1
ya	<b>15</b>	<b>7,9</b>

Penggunaan obat tidak rasional dapat berdampak pada mutu pengobatan, biaya pengobatan, kemungkinan terjadi efek samping dan efek lain yang tidak diharapkan, mutu ketersediaan obat dan dampak psikososial pasien.<sup>17</sup> Sosialisasi kembali pedoman klinis rumah sakit baik Pedoman Praktek Klinis maupun *clinical pathway* diharapkan dapat meningkatkan penggunaan obat rasional di RSUD X Bekasi.

Analisis ini juga menunjukkan bahwa jumlah penggunaan obat tidak rasional lebih besar dibandingkan dengan jumlah penggunaan obat rasional baik pada wawancara yang dilakukan oleh perawat maupun oleh apoteker masing-masing berjumlah 63,9% (53 formulir) dan 64,2% (68 formulir). Penyebab penggunaan obat tidak rasional karena validasi terhadap rekonsiliasi pengobatan tidak dilakukan secara sistematis dan lengkap terhadap semua pengobatan pasien sehingga pemastian penambahan, perubahan atau penghentian obat dan perbaharuan daftar obat pasien tidak dapat dilakukan secara optimal.<sup>18</sup>

Peran apoteker dalam kunjungan ke bangsal pasien rawat inap dan pengkajian resep yang menurunkan peresepan obat yang tidak sesuai selama pasien rawat inap harus lebih optimal agar keselamatan pengobatan selama perawatan pasien khususnya dan pada saat transisi dari rumah sakit pulang ke rumah dapat ditingkatkan.<sup>19</sup>

Hubungan antara kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat dan penggunaan obat rasional menunjukkan hubungan antara kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi pasien yang membawa obat sendiri dan penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap secara statistik tidak bermakna ( $p$  value = 0,076 atau  $> 0,05$ ).

**Tabel 4. Hubungan antara Kelengkapan Pengisian Formulir Rekonsiliasi, Jenis Tenaga Kesehatan, Tanda Tangan Dokter dan Penggunaan Obat Rasional pada Pasien Rawat Inap di RSUD X Bekasi, 2016**

Variabel independen	Penggunaan obat rasional		Penggunaan obat tidak rasional		p
	Jumlah	%	Jumlah	%	
Kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi					
Tidak lengkap	83	62,4	50	37,6	0,476
Lengkap	38	67,9	18	32,1	
Jenis tenaga pewartawara pasien					
Perawat	53	63,9	30	36,1	0,966
Apoteker	68	64,2	38	35,8	
Tanda tangan dokter					
Tidak ada	74	61,7	46	38,3	0,374
Ada	47	68,1	22	31,9	

Hubungan antara jenis tenaga kesehatan pewartawara pasien dan penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap secara statistik tidak bermakna ( $p$  value = 0,966 atau  $> 0,05$ ). Selanjutnya, hubungan antara ada tidaknya tanda tangan dokter pada formulir rekonsiliasi dan penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap secara statistik tidak bermakna ( $p$  value = 0,374 atau  $> 0,05$ ) (Tabel 4).

Hubungan antara ketiga variabel rekonsiliasi dan penggunaan obat rasional pasien rawat inap tidak signifikan mungkin disebabkan Pedoman Praktek Klinis dan *clinical pathway*.<sup>20</sup> Pedoman Praktek Klinis dan *clinical pathway* RSUD X Bekasi untuk hampir semua diagnosa penyakit sangat sempit pilihan terapi obatnya, yaitu sangat spesifik sampai ke nama generik dan bahkan nama dagang. Pada pedoman terapi RS lain pilihan terapi obatnya hanya sampai golongan obat sehingga sampel yang memenuhi kriteria penggunaan obat rasional berdasarkan pedoman terapi lain lebih banyak dibandingkan dengan Pedoman Praktek Klinis/*clinical pathway* RSUD X Bekasi.

Pedoman praktek klinik sebagai aturan persepahan dan rekonsiliasi obat sebagai informasi obat, merupakan dua hal dari

enam faktor yang mempengaruhi pola persepahan obat rasional yaitu, pengaturan obat (regulasi), pelatihan, pengaruh industri farmasi (iklan, insentif, dll.), informasi obat, sistem asuransi, dan hubungan dokter-pasien.<sup>21</sup>

## KESIMPULAN

Persentase terbesar pengisian formulir rekonsiliasi pasien yang membawa obat sendiri tidak lengkap (70,4%), dilakukan oleh apoteker (56,1%) dan tidak ditanda tangani dokter (63,5%). Persentase penggunaan obat rasional sebesar 7,9%, Tidak ada hubungan antara kelengkapan pengisian formulir rekonsiliasi obat, kualifikasi tenaga kesehatan pewartawara pasien, ada/ tidaknya tanda tangan dokter dan penggunaan obat rasional pada pasien rawat inap di RSUD X Bekasi ( $p > 0,05$ ).

## SARAN

Perlu dilakukan revisi formulir rekonsiliasi pasien yang membawa obat sendiri berupa penambahan kolom yang menunjukkan jika ada kondisi obat tetap diberikan berdasarkan persetujuan dan sepengetahuan DPJP berikut alasannya. Pedoman Praktik Klinis dan *Clinical Pathway* di RSUD X Bekasi disosialisasikan kembali kepada dokter supaya dapat memberikan terapi pengobatan sesuai pedoman. Selanjutnya diperlukan pelatihan seluruh petugas kesehatan di RSUD X Bekasi terutama dokter, perawat dan apoteker mengenai rekonsiliasi pasien yang membawa obat sendiri agar semua pihak lebih serius terhadap riwayat pengobatan pasien.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada civitas akademi program magister Fakultas Farmasi UI dan Direksi beserta staf RSUD X di Kota Bekasi yang telah memberikan izin lokasi penelitian.



## DAFTAR RUJUKAN

1. Republik Indonesia. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 44 Tahun 2009 Tentang Rumah Sakit.
2. Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit.
3. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices. *Arch Intern Med.* 2012;172(7):1057-69
4. World Health Organization. The Rational use of drugs: Report of the Conference of Experts. 1985
5. Pronovost P, Weast B, Schwarz M, Wyskiel R M, Prow D, Milanovich SN, et. al. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. *Journal of critical care.* 2003;18(4):201-5.
6. Rozich JD, Resar RK. Medication safety: One organization's approach to the challenge. *JCOM.* 2001;8(10):27- 34
7. Okere AN, Gessert C, Renier C, Swanoski M. Effects of medication reconciliation service provided by student pharmacists in a tertiary care emergency department. *Innovations in pharmacy;*2013;4:1-9.
8. Steeb D, Webster L. Improving care transitions: optimizing medication reconciliation. *J Am Pharm Assoc.* 2012;52(4):43–52.
9. Komisi Akreditasi Rumah Sakit. Instrumen Akreditasi Rumah Sakit: Standar Akreditasi Versi 2012. 2012; (12):142-165.
10. Benson, J M, Snow G. Impact of medication reconciliation on medication error rates in community hospital cardiac care units. *Hospital Pharmacy.* 2012;47(12):927-32.
11. Super TM, Phillips SW, Coffey RP, Patterson S. Impact of pharmacist facilitated discharge medication reconciliation. *Pharmacy.* 2014;2(3):222-30.
12. Strunk LB, Matson AW, Steinke D. Impact of a Pharmacist on medication reconciliation on patient admission to a veterans affairs medical center. *Hospital Pharmacy.* 2008; 43(8):643-49.
13. Midlov P, Bahrani L, Seyfali M, Hoglund P, Rickhag E, Eriksson T. The effect of medication reconciliation in elderly patients at hospital discharge. *International journal of clinical pharmacy.* 2012;34(1):113-19.
14. Jansen PAF, Brouwers JRB. Clinical pharmacology in old persons. *Scientifica.* 2012;(6):1-17.
15. Supardi S, Surahman. Metodologi penelitian untuk mahasiswa farmasi. Jakarta: Trans Info Media; 2014.
16. Kennelty KA, Chewning B, Wise M, Kind A, Roberts T, Kreling D. Barriers and facilitators of medication reconciliation processes for recently discharged patients from community pharmacists' perspectives. *Research in Social and Administrative Pharmacy.* 2015;11(4):517-30.
17. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kurikulum Pelatihan Penggunaan Obat Rasional (POR). Jakarta; 2011.
18. Catalonia Ministry of Health. Rational drug use. Medication management in the complex chronic patient: reconciliation, revision, deprescription and adherence. 2014;(4):4-22
19. Leguelinel-Blache G, Arnaud F, Bouvet S, Dubois F, Castelli C, Roux-Marson, C, et al. Impact of admission medication reconciliation performed by clinical pharmacists on medication safety. *European Journal of Internal Medicine.* 2014;25(9):808-14.
20. Brahma D, Marak M, Wahlang J. Rational use of drugs and irrational drug combinations. *The Internet Journal of Pharmacology.* 2012;10(1): 1-5.
21. Scordo KA. Teaching students about the WHO guide to good prescribing. *The Nurse Practitioner.* 2014;39(3):51-4.

## Autentikasi *Centella asiatica* (L.) Urb. (Pegagan) dan Adulterannya Berdasarkan Karakter Makroskopis, Mikroskopis, dan Profil Kimia

### Authentication of *Centella asiatica* (L.) Urb. (Pegagan) and Its Adulterant Based on Macroscopic, Microscopic, and Chemical Profiling

Anshary Maruzy,<sup>\*</sup> Mery Budiarti, Dyah Subositi

Balai Besar Litbang Tanaman Obat dan Obat Tradisional,  
Badan Litbang Kesehatan, Kemenkes RI, Tawangmangu, Indonesia  
<sup>\*</sup>E-mail: un\_sorry03@yahoo.com

Diterima: 21 Mei 2019

Direvisi: 25 September 2019

Disetujui: 24 Januari 2020

#### Abstrak

Pegagan atau *Centella asiatica* (L.) Urb. secara empiris digunakan sebagai tanaman obat dan secara ilmiah dapat digunakan sebagai antihipertensi berdasarkan hasil Saintifikasi Jamu. Pemanfaatan dan permintaan simplisia *C. Asiatica* sebagai bahan baku jamu tanpa diikuti dengan upaya budidaya dapat membuka peluang pemalsuan atau penggunaan jenis tumbuhan yang salah. *Hydrocotyle verticillata* dan *Merremia emarginata* termasuk alternatif tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai pemalsu simplisia *C. asiatica*. Fokus penelitian ini adalah studi perbandingan karakter makroskopis, mikroskopis dan profil senyawa kimia dari *C. asiatica*, *H. verticillata*, dan *M. emarginata*. Tahapan kegiatan pada penelitian ini meliputi pemilihan sampel secara purposive sampling, yaitu dari wilayah Jawa Barat (Bogor), Jawa Tengah (Tawangmangu) dan Jawa Timur (Malang), pengumpulan data karakter makroskopis dan mikroskopis, dilanjutkan dengan penentuan profil senyawa kimia dengan metode kromatografi lapis tipis serta kuantifikasi kandungan senyawa asiaticosida yang merupakan senyawa penanda spesies *C. asiatica*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakter pembeda yang unik dan mudah secara makroskopis antara *Centella asiatica* dengan spesies potensi adulteran *Hydrocotyle verticillata* adalah bentuk daun, sedangkan *C. asiatica* dengan *Merremia emarginata* adalah karakter tipe munculnya daun. Karakter bentuk daun simplisia antara *C. asiatica* dan *H. verticillata* dapat dijadikan pembeda yang jelas. Karakter anatomi dan fragmen serbuk yang dapat dijadikan pembeda antara *C. asiatica* dan *H. verticillata* adalah keberadaan empulur pada tangkai dan stolon, tipe stomata, dan adanya trikoma. Sedangkan profil senyawa kimia dan kuantitas senyawa asiaticosida dari ketiga spesies tersebut berbeda secara signifikan. Ketiga spesies tumbuhan tersebut dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) memiliki jumlah spot yang berbeda dan senyawa asiaticosida hanya dapat dideteksi dari simplisia *C. asiatica*.

**Kata kunci:** Autentikasi; Pegagan; Adulteran

#### Abstract

Pegagan or *Centella asiatica* (L.) Urb. empirically used as medicinal plant and scientifically can be used as antihypertension based on the results of the Jamu Saintification. Raw materials from *C. asiatica* have the potential to occur adulteration or incorrect use of plants species. There are two species of plants that have the potential to become adulterants of *C. asiatica*, namely *Hydrocotyle verticillata* and *Merremia emarginata*. Thus, the purpose of this study is to authenticate from Pegagan by comparing the macroscopic, microscopic, and chemical profiles of *C. asiatica*, *H. verticillata*, and *M. emarginata*. The method of data collection is done by purposive sampling using form instruments to record macroscopic and microscopic characters, while the chemical profiles are tested using thin layer chromatography methods to determine the content of asiaticosides in both potential adulterants species. The research was conducted at three sampling points: Central Java (Tawangmangu), West Java (Bogor), and East Java (Malang), while for laboratory research activities carried out at B2P2TOOT, Tawangmangu. The results showed macroscopically unique and easy distinguishing characters between *C. asiatica* and potential adulterant species *H. verticillata* is a leaf shape, whereas *C. asiatica* with *M. emarginata* are leaf-type appearance characters. The character of the simplicia leaf shape between *C. asiatica* and *H. verticillata* can be a distinct differentiator characters. Anatomical characters and powder fragments that can be used as a differentiator characters between *C. asiatica* and *H. verticillata* are the presence of pith on the stalk and stolon, the type of stomata, and the presence of trichomes. Authentication of simplicia powder of *H. verticillata* as an adulterant potential of *C. asiatica* with TLC, can be easily known by the absence of asiaticosides in these simplicia so that *H. verticillata* cannot be a substitute species for *C. asiatica*.

**Key words:** Authentication; *Centella asiatica*; Adulterant

## PENDAHULUAN

Indonesia adalah negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang sangat tinggi dan termasuk ke dalam wilayah Malesia. Wilayah Malesia (Indonesia, Malaysia, Filipina, dan New Guinea) memiliki 10 % dari keseluruhan jumlah jenis tumbuhan berbunga di dunia.<sup>1</sup> Indonesia merupakan negara dengan jumlah sekitar 80% tumbuhan obat dari jumlah total tumbuhan obat di dunia.<sup>2</sup>

Indonesia memiliki lebih dari 45.000 jenis tumbuhan tingkat tinggi termasuk paku-pakuan, atau sekitar 25.000 hingga 30.000 jenis tumbuhan berbunga di Indonesia.<sup>2,3</sup> Selain itu, Pulau Jawa memiliki sekitar 4.600 jenis tumbuhan berbunga.<sup>1</sup> Pulau Jawa memiliki jumlah suku tumbuhan sebanyak 238 suku tumbuhan. Salah satu suku tersebut adalah Apiaceae.

*Centella asiatica* (L.) Urb. atau pegagan merupakan tanaman yang termasuk ke dalam suku Umbelliferae atau Apiaceae.<sup>4</sup> *C. asiatica* terdistribusi di Asia Tenggara dan sebagian kawasan subtropis.<sup>5</sup> Secara empiris telah banyak digunakan sebagai salah satu tanaman untuk bahan obat tradisional dalam kehidupan masyarakat di Indonesia.<sup>6-8</sup> Selain itu, telah banyak produk-produk obat yang mengandung bahan dari *C. asiatica* di Indonesia.

Khasiat secara ilmiah dari *C. asiatica* telah banyak diteliti pada hewan coba dan menyimpulkan bahwa *C. asiatica* dapat digunakan sebagai antioksidan, antigastritis, antitumor, penyembuhan luka, imunomodulator, antiproliferasi, dan sebagainya.<sup>9-16</sup> Selain itu, dalam hasil Saintifikasi Jamu disimpulkan bahwa *C. asiatica* merupakan salah satu komponen ramuan antihipertensi.<sup>17,18</sup> Dalam usaha Saintifikasi Jamu dan menjaga kualitas bahan baku tumbuhan obat yang mengandung *C. asiatica*, ada beberapa tahapan yang harus dilakukan, salah satu yang terpenting adalah autentikasi dari bahan baku tumbuhan obat, secara makroskopis, mikroskopis, dan profil kimia.

Bahan baku dari *C. asiatica* berpotensi terjadi pemalsuan atau salah dalam

penggunaan jenis tumbuhan. Potensi pemalsuan dan salah penggunaan tumbuhan obat dapat terjadi akibat dari persamaan nama daerah dan kesamaan morfologi vegetatif.<sup>19</sup> di Indonesia, tumbuhan *Hydrocotyle verticillata* merupakan tumbuhan yang sering diidentifikasi sebagai pegagan atau *C. asiatica*. Selain itu juga, *Merremia emarginata* merupakan tumbuhan lain yang berpotensi menjadi tumbuhan pemalsu dari *C. asiatica*. Berdasarkan penelitian Mansur nama daerah dari *M. emarginata* adalah pegagan utan dan memiliki morfologi yang sama dengan *C. asiatica*.<sup>20</sup>

Dampak dari salah penggunaan tanaman obat atau pemalsuan adalah pengaruh yang berbeda terhadap penyakit yang dituju atau bahkan tidak ada pengaruh, atau dapat saling melengkapi.<sup>19</sup> Oleh karena itu untuk mendapatkan bahan baku *C. asiatica* yang standard, maka perlu adanya data autentikasi makroskopis, mikroskopis, dan profil kimia dari jenis-jenis tumbuhan yang berpotensi sebagai adulteran dari *C. asiatica*, yaitu *H. verticillata* dan *M. emarginata*.

Tujuan dari penelitian ini adalah melakukan autentikasi dan membandingkan karakter makroskopis, mikroskopis, dan profil kimia dari *C. asiatica*, *H. verticillata*, dan *M. emarginata*. Selain itu, dilakukan juga penetapan kadar asiatikosida yang merupakan senyawa penanda *C. asiatica*.

## METODE

Penelitian ini dilakukan di dua tempat, yaitu di lapangan dan di laboratorium, untuk di lapangan dilakukan secara eksploratif-kualitatif sedangkan di laboratorium dilakukan pengamatan (observasi) secara kualitatif dan kuantitatif.

Pengambilan sampel penelitian dilakukan pada tiga lokasi, yaitu Bogor (Jawa Barat, Tawangmangu (Jawa Tengah, dan Malang (Jawa Timur). Ketiga lokasi tersebut merupakan area budidaya dari ketiga jenis tanaman. Pelaksanaan pengamatan dilakukan di laboratorium Sistematika Tumbuhan, Galenika, dan

Instrumentasi Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) Tawangmangu selama 8 bulan dari bulan Februari-September 2017.

### Alat dan bahan

Peralatan dalam pengamatan karakter mikroskopis menggunakan *slide glass*, *cover glass*, gelas ukur, gelas petri, pipet tetes, botol fiksasi, mikroskop, *hotplate*, mikrotom, *Munsell Color Charts*. Profil senyawa kimia dilakukan dengan menggunakan Kromatografi Lapis Tipis densitometer Linomat 5, scanner dan visualizer CAMAG.

Bahan yang dipergunakan dalam penelitian ini, antara lain spesimen tanaman *C. asiatica*, *H. verticillata*, dan *M. emarginata* berupa, simplisia, serbuk, dan tanaman hidup yang telah dideterminasi di B2P2TOOT, Tawangmangu. Pada pengamatan makroskopis dan mikroskopis sampel yang digunakan berasal dari 3 lokasi (Jawa Barat, Jawa Tengah, dan Jawa Timur), sedangkan sampel untuk profil kimia hanya berasal dari 1 lokasi (Jawa Tengah). Spesimen herbarium telah teridentifikasi oleh Peneliti B2P2TOOT dan tersimpan di Herbarium Tawangmanguense, B2P2TOOT. Selain itu, bahan adalah metanol pa, etanol pa, dan kloroform pa dari Merck, serta akuabides (Ikaphamapindo) dan reagen Liebermann-Burchard.

### Prosedur kerja

#### Cara pengumpulan data

Pengumpulan data karakter makroskopis dilakukan di lapangan dengan menggunakan instrumen berupa form isian pengamatan karakter makroskopis, dan di laboratorium menggunakan form pencatatan pengamatan karakter mikroskopis. Untuk pengumpulan data profil kimia menggunakan instrumen TLC *visualizer*.

#### Penentuan profil senyawa kimia dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Profil senyawa kimia dilakukan menggunakan metode KLT pada plat silika GF<sub>254</sub>. Masing-masing sampel ditimbang

sebanyak 100 mg, dilarutkan dengan etanol 10 mL, dan dikocok dengan sonikator. Filtrat dipisahkan dengan menggunakan *sentrifuge*. Masing-masing filtrat sampel ditotolkan sebanyak 2 µL dengan alat Linomat 5 pada plat silika GF<sub>254</sub>, dilanjutkan dengan elusi menggunakan kloroform: metanol:air (65:25:4) hingga batas. Selanjutnya hasil elusi disemprot dengan reagen penampak bercak seperti reagen Liebermann-Burchard dan dianalisis lebih lanjut, difoto dengan visualizer pada sinar tampak dan UV 366 nm.

#### Penetapan kadar senyawa asiatikosida

Prosedur penetapan kadar asiatikosida merujuk pada penelitian Pramono (2004) dengan sedikit modifikasi. Larutan baku asiatikosida dengan kadar 0,15 µg/µL dalam etanol, ditotolkan menggunakan *syringe* dengan volume 1, 2, 3, 4 dan 5 µL pada plat silika gel GF<sub>254</sub>. Kemudian dilanjutkan dengan penotolan larutan sampel pengujian masing-masing sebanyak 15 µL.<sup>21</sup>

Sampel pengujian dipersiapkan dengan menimbang 100 mg serbuk dan ditempatkan pada botol laboratorium yang berbeda, kemudian ditambahkan 10 mL etanol pa. Selanjutnya, dilakukan homogenasi menggunakan ultrasonikator selama 15 menit tanpa perubahan suhu dan diterapkan semalam. Sampel yang sudah terenap diambil sebanyak 2 mL kemudian diuapkan di oven pada suhu 40°C hingga pelarut menguap. Setelah kering, berikutnya ekstrak yang dihasilkan dilarutkan dalam 4 mL metanol pa, kemudian dilakukan homogenasi kembali selama 15 menit menggunakan ultrasonikator tanpa perubahan suhu. Sampel pengujian siap untuk digunakan.

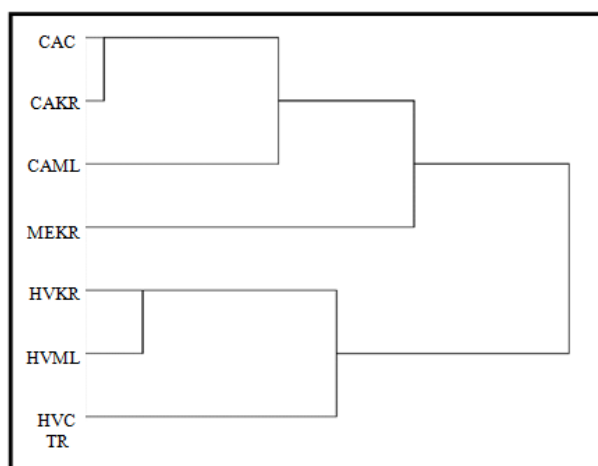
Pengembangan sampel sama dengan penentuan profil senyawa kimia yaitu dilakukan dalam campuran fase gerak kloroform : metanol : air (65:5:4) hingga 0,5 cm dari batas akhir. Selanjutnya, dilakukan penyemprotan menggunakan reaksi penampak bercak Liebermann-Burchard, dipanaskan pada suhu 100°C selama 10 menit. Luas area dan nilai R<sub>f</sub> masing-

masing bercak ditentukan pada panjang gelombang optimum asiaticosida, yaitu 510 nm menggunakan *scanner*. Bercak asiaticosida standar dianalisis lineritasnya, sehingga selanjutnya kadar asiaticosida sampel dapat ditetapkan melalui persamaan yang diperoleh. Plat didokumentasikan dengan visualizer pada sinar tampak dan UV 366 nm agar dapat diperoleh kromatogramnya.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pengamatan makroskopis

Hasil pengelompokkan dengan menggunakan IBM SPSS Ver. 22 (Gambar 1), terlihat jelas secara morfologi kelompok *C. asiatica* berada satu *cluster* utama dengan *M. emarginata*, sedangkan kelompok *H. verticillata* berada pada *cluster* lainnya. Hal tersebut didukung bahwa secara morfologi bentuk daun *cluster C. asiatica-M. emarginata* berbentuk ginjal, sedangkan bentuk daun *cluster H. verticillata* berbentuk *orbicular* atau bundar (Gambar 2).



**Gambar 1. Clustering spesies berdasarkan kemiripan karakter (keterangan: CACTR: *C. asiatica* Citeureup, CAKRA: *C. asiatica* Karanganyar, CAMLG: *C. asiatica* Malang, MEKRA: *M. emarginata* Citeureup, HVKRA: *H. verticillata* Karanganyar, HVMLG: *H. verticillata* Malang, HVCTR: *H. verticillata* Citeureup)**

Secara kualitatif, karakter bentuk daun dapat dijadikan pembeda sangat jelas antara *H. verticillata* dengan *cluster C. asiatica-M. emarginata*. Di lain hal, terlihat jelas dalam *cluster* utama *C. asiatica-M. emarginata*,

terdapat pemisahan *cluster* antara kelompok *C. asiatica* (dari 3 daerah) tersendiri dengan *M. emarginata*. Hal tersebut didukung dengan adanya perbedaan pada bentuk ujung daun, tepi daun, warna daun, warna stolon, panjang stolon, panjang tangkai daun, serta ukuran helaian daun (Gambar 2). Dengan demikian secara kualitatif bentuk ujung daun dan tepi daun jelas dapat dijadikan sebagai karakter pembeda yang kuat.

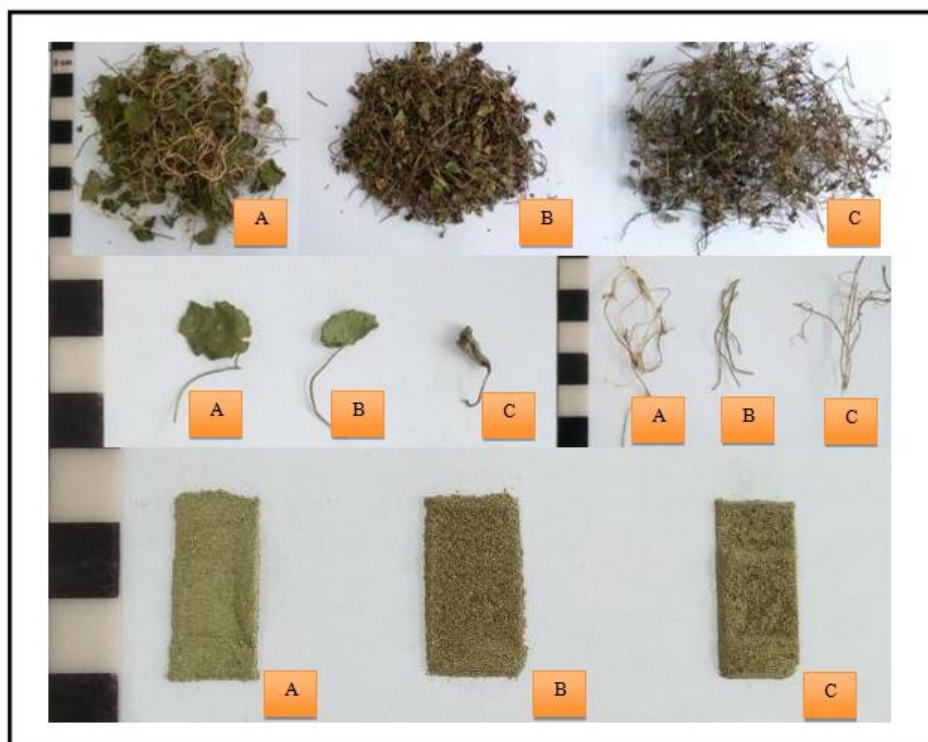
Hasil pengamatan karakter kualitatif menunjukkan bentuk morfologi yang berbeda antara *C. asiatica* dengan dua jenis potensi adulterannya, yaitu *H. verticillata* dan *M. emarginata*. Bentuk daun *C. asiatica* merupakan bentuk ginjal, sedangkan *H. verticillata* berbentuk *orbicular*. Selain itu, *M. emarginata* berbentuk ginjal namun berbeda pada bentuk ujung daun yang seringkali membelah (*emarginate*) yang tidak ditemui pada *C. asiatica* (Gambar 2).

Hasil pengamatan secara kualitatif terhadap simplisia ketiga jenis tumbuhan subjek penelitian menunjukkan bahwa simplisia *C. asiatica* lebih padat dibandingkan simplisia *H. verticillata* dan *M. emarginata*. Selain itu, terlihat jelas daun *C. asiatica* masih berbentuk bergerigi, berbentuk seperti ginjal, tetapi sering kali terlipat atau mengerut, warna daun hijau kekuningan, tekstur daun kasar serta agak tebal, memiliki bau yang tidak terlalu tajam, dan warna stolon coklat gelap. Di lain hal, simplisia *H. verticillata* memiliki daun berbentuk seperti perisai (*peltate*), tepi daun bulat beringgit, warna daun hijau, tekstur daun halus dan tipis, memiliki bau yang sedikit tajam, serta warna stolon putih. *M. emarginata* memiliki daun yang menggulung dan mengerut, berwarna coklat, tekstur daun kasar, memiliki bau yang tidak terlalu tajam, dan warna stolon coklat muda. Warna serbuk dari ketiga jenis tersebut masing-masing adalah *C. asiatica* berwarna kuning kecoklatan (5Y.5/4), *H. verticillata* berwarna hijau kekuningan (5GY.7/2), dan *M. emarginata* berwarna hijau kekuningan (2.5GY.5/2) (Gambar 3).







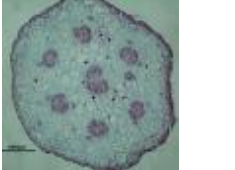




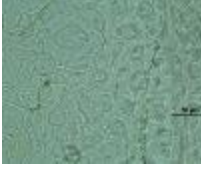

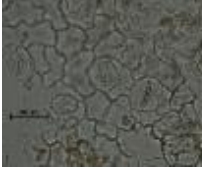

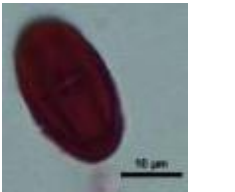
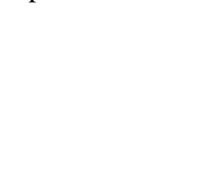


**Gambar 2. Perbandingan karakter tiga spesies tumbuhan berdasarkan habitus tumbuhan dan morfologi daun (keterangan: A: *Centella asiatica*, B: *Hydrocotyle verticillata*, dan C: *Merremia emarginata*)**



**Gambar 3. Perbandingan karakter simplisia dan serbuk tiga spesies tumbuhan (keterangan: A: *Hydrocotyle verticillata*, B: *Centella asiatica*, dan C: *Merremia emarginata*).**

**Tabel 1. Perbandingan karakter mikroskopik, simplisia, dan serbuk *Centella asiatica*, *Hydrocotyle verticillata*, dan *Merremia emarginata* berdasarkan dokumentasi fotografi.**

No.	Karakter	<i>C. asiatica</i>	<i>H. verticillata</i>	<i>M. emarginata</i>
1	Stolon			
2	Tangkai daun			
3	Daun			
4.	Stomata			
5.	Polen	Tipe Anisositik 	Tipe Parasitik 	Tipe Parasitik 

### Pengamatan mikroskopis

Berdasarkan Tabel 1. secara kualitatif morfologi penampang melintang stolon dari tiga jenis tumbuhan yang berpotensi menjadi adulteran sangat berbeda. Perbedaan yang sangat mencolok adalah pada *M. emarginata* meskipun memiliki bentuk penampang yang hampir sama dengan *C. asiatica*, namun dapat terlihat bahwa pada *M. emarginata* tidak memiliki berkas pembuluh yang tersusun teratur seperti *C. asiatica* dan *H. verticillata* membentuk berkas, tetapi letak sel xylem pada penampang *M. emarginata* berada mengelilingi membentuk lingkaran dan sel floem terdiri atas 1-2 sel besar berada di atas sel xylem. Selain itu, pada *M. emarginata* terlihat memiliki trikom uniseluler pada bagian stolon. Di lain hal, perbedaan anatomi melintang stolon *C. asiatica* dan *H. verticillata* terlihat dengan

perbedaan bentuk penampang stolon *C. asiatica* yang berbentuk lingkaran, sedangkan pada *H. verticillata* berbentuk lingkaran yang tepinya bergelombang. Namun, hal tersebut tidak konsisten pada bentuk stolon *C. asiatica* perwakilan dari daerah Malang, yaitu berbentuk lingkaran dengan lekukan yang cukup jelas dan mirip dengan bentuk penampang melintang tangkai daun *H. verticillata* perwakilan dari Karanganyar, tetapi kedua penampang tersebut dapat dibedakan dengan letak xylem dan floem pada berkas pembuluh, yaitu pada stolon *C. asiatica* letak sel xylem terpisah jelas dengan sel floem, sedangkan pada stolon *H. verticillata* letak xylem dikelilingi oleh sel floem.

Perbedaan karakter *C. asiatica* dengan dua jenis potensi adulteran lainnya adalah jelas terlihat adanya lubang di tengah

penampang melintang tangkai daun *C. asiatica*, sedangkan pada tangkai daun *H. verticillata* dan *M. emarginata* masih terdapat sel parenkim bahkan berkas pembuluh pada *M. emarginata*. Dari keseluruhan sampel perwakilan dari Citeureup, Malang, dan Karanganyar, tidak terlihat perbedaan karakter bentuk dari *C. asiatica*, sedangkan pada *H. verticillata* perwakilan dari Citeureup terdapat perbedaan adanya berkas pembuluh di tengah penampang melintang dibandingkan dengan *H. verticillata* perwakilan dari dua daerah lainnya. Selain itu, dari karakter adanya trikoma, hanya *H. verticillata* yang tidak memiliki trikoma pada penampang melintang tangkai daun, sedangkan pada *C. asiatica* terdapat trikoma yang tersusun dari dua sel (biseluler) yang berbeda dengan trikoma tangkai daun *M. emarginata* yang tersusun atas satu sel (uniseluler).

Perbedaan karakter lain *C. asiatica* dengan dua jenis potensi adulteran lainnya adalah pada bentuk penampang melintang tulang daun, yaitu bentuk irisan melintang tangkai daun *C. asiatica* jelas memiliki bagian melebar pada bagian permukaan bawah daun yang dominan diisi oleh sel parenkim berbeda dengan bentuk irisan melintang tulang daun *H. verticillata* yang rata pada kedua sisi permukaan. Di lain hal, perbedaan karakter antara *C. asiatica* dan *M. emarginata* adalah bentuk berkas pembuluh *C. asiatica* berbentuk lingkaran dan xylem terletak pada bagian atas dan floem dibawah, sedangkan berkas pembuluh *M. emarginata* berbentuk memanjang dan xylem terletak dikelilingi oleh sel floem. Selain itu, pada bagian atas permukaan daun *M. emarginata* terdapat 3 lapisan sel kolenkim yang menonjol, sedangkan pada *C. asiatica* sel kolenkim berjumlah 2 lapisan dan tidak menonjol ke permukaan.

*Centella asiatica* memiliki tipe stomata anisosit. Tipe anisosit sel penutup dikelilingi oleh tiga sel tetangga yang tidak sama ukurannya.<sup>22</sup> Stomata yang dimiliki *H. verticillata* Thunb. dan *M. emarginata* merupakan tipe parasitik, yaitu tipe sel penutup yang didampingi oleh satu sel

tetangga atau lebih dengan sumbu panjang sel tetangga sejajar dengan sumbu sel penutup serta celah.<sup>22</sup> Di lain hal, tipe dari *C. asiatica* dan *H. verticillata* adalah monad, namun dari tipe aperture kedua jenis tersebut terdapat perbedaan, yaitu tipe aperture colpate pada *C. asiatica*, dan tipe aperture colpate pada *H. verticillata*.

### **Penentuan profil senyawa kimia dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT)**

Penentuan profil senyawa kimia dilakukan dengan metode KLT, karena KLT diketahui merupakan salah satu metode yang efektif diaplikasikan dalam kontrol kualitas tanaman obat, termasuk *profiling* atau penyidik jari komponen kimia dari suatu ekstrak serta analisis kuantitatif senyawa penanda dalam herbal. Salah satu kelebihan dari metode KLT adalah sederhana, terjangkau, mudah diadaptasikan ke berbagai prosedur pemisahan dan digunakan hampir diseluruh laboratorium didunia sehingga dapat distandarisasi.<sup>23</sup> Sidik jari berbasis kromatografi atau *profiling* dapat menunjukkan perbedaan ataupun kesamaan diantara sampel yang beragam, autentikasi dan identifikasi herbal atau tanaman obat tradisional.

Profil senyawa kimia dilakukan dengan penambahan reagen penampak bercak Lieberman-burchard, yaitu jenis reagen yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan senyawa terpenoid. Reaksi positif warna merah menunjukkan keberadaan senyawa triterpenoid, sedangkan warna biru kehijauan sebagai senyawa steroid.<sup>24</sup> Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa senyawa bioaktif yang utama yang terkandung dalam *C. asiatica* merupakan golongan senyawa triterpenoid, seperti asam asiatik, asam madekasik, asiaticosida dan madekosida. Triterpenoid juga telah umum difungsikan sebagai komponen biomarker dari *C. Asiatica*.<sup>25,26</sup> Oleh karena itu, senyawa triterpenoid dipilih sebagai parameter penetapan profil senyawa kimia dari ketiga sampel tersebut.

Kromatogram hasil penetapan profil



senyawa kimia yang diamati pada UV 366 nm menunjukkan terdapat perbedaan jumlah senyawa dalam *C. asiatica*, *H. verticillata* dan *M. emarginata*. Tabel 2 menunjukkan bahwa komponen senyawa dalam *C. asiatica* jauh lebih banyak dibandingkan kedua sampel lainnya, yaitu terdeteksi terdapat 15 spot senyawa. Disamping itu, kromatogram tersebut menginfokan bahwa *C. asiatica* lebih banyak mengandung senyawa steroid dibandingkan *H. verticillata* dan *M. emarginata*. Hal ini ditunjukkan oleh lebih banyaknya jumlah spot dengan fluoresensi berwarna biru-kehijauan pada UV 366 nm

setelah penambahan pereaksi Libermann burchard. Fluoresensi warna merah pada sampel *H. verticillata* dan *M. emarginata* menunjukkan keberadaan senyawa triterpenoid.

Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa ketiga sampel tersebut merupakan tiga spesies sampel yang berbeda, karena profil kromatogram yang dihasilkan oleh ketiga spesies sampel tersebut memiliki perbedaan yang bermakna. Spesies tumbuhan yang berbeda tentu akan memiliki profil senyawa kimia yang berbeda, hal ini terkait dengan faktor genetik dari masing-masing spesies.

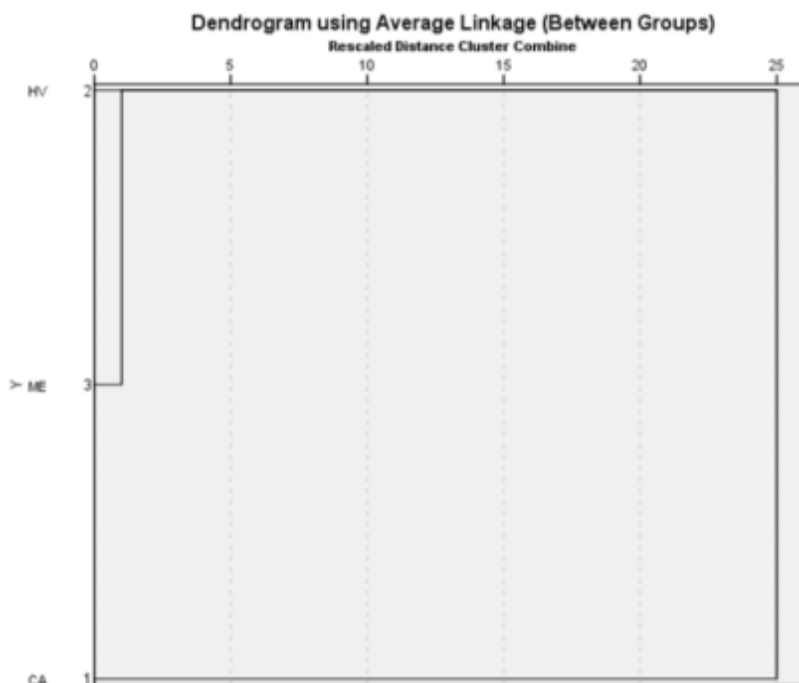
**Tabel 2. Nilai Rf setelah penambahan pereaksi Lieberman-burchad pada UV 366 nm**

Nilai Rf	<i>C. asiatica</i>	<i>H. verticillata</i>	<i>M. emarginata</i>
0,03	v	-	-
0,08	v	v	v
0,12	v	v	v
0,17	v	v	v
0,22	v	-	-
0,28	-	v	-
0,32	v	-	-
0,35	-	-	v
0,42	-	v	-
0,52	v	v	v
0,60	v	v	-
0,65	v	-	-
0,69	v	v	v
0,74	v	-	-
0,77	v	-	-
0,78	v	-	-
0,83	v	v	v
0,90	v	v	v
Total bercak	15	10	8

**Keterangan**

v : Terdeteksi

- : Tidak terdeteksi



**Gambar 5. Analisis cluster hasil profiling senyawa triterpenoid dan steroid**

Faktor genetik suatu spesies berpengaruh pada proses biosintesis yang terjadi didalam sel, dimana salah satu produk dari biosintesis tersebut adalah senyawa metabolit sekunder.<sup>27-29</sup>

Berikutnya data Rf yang diperoleh pada penentuan profil senyawa kimia dilakukan analisis *cluster* menggunakan *software* SPSS (Gambar 4). Dendrogram tersebut menunjukkan tingkat kemiripan antara spesies *C. asiatica* dengan kedua spesies lain, *H. verticillata* dan *M. Emarginata* sangat kecil. Hal ini tampak pada besarnya skala perbedaan antara *C. asiatica* dengan kedua spesies lainnya. Akan tetapi, spesies *H. verticillata* dan *M. Emarginata* diketahui memiliki tingkat kemiripan yang cukup tinggi, sehingga dalam dendrogram kedua spesies tersebut dikelompokkan menjadi satu cluster dengan skala perbedaan yang kecil.

Berdasarkan hasil penelitian ini ditunjukkan bahwa metode KLT merupakan metode yang efektif dan efisien untuk mengidentifikasi perbedaan antara *C. asiatica*, *H. verticillata* dan *M. Emarginata*. Hal ini sesuai dengan pendapat Renato<sup>23</sup> bahwa sidik jari kimia atau profil secara kromatografi dapat digunakan untuk

menunjukkan persamaan ataupun perbedaan diantara variasi sampel, selanjutnya dapat mendeteksi autentifikasi dan identitas dari sampel bahan baku obat termasuk tumbuhan.

### Penetapan kadar Asiatikosida

Biomarker atau senyawa penanda utama bagi *C. asiatica* adalah golongan senyawa triterpenoid dan steroid, karena golongan senyawa tersebut merupakan komponen utama penyusun metabolit sekunder *C. asiatica*. Beberapa senyawa spesifik yang terdapat dalam *C. asiatica* dan memegang peran utama dalam aktivitas bioaktifnya, antara lain asam asiatik, asam madekasik dan asiatikosida.<sup>25,30</sup> Farmakope Herbal Indonesia th 2008, menyatakan senyawa asiatikosida pada *C. asiatica* berperan sebagai biomarker atau senyawa penanda utama dalam uji kontrol kualitas herba pegagan sebagai tanaman obat.<sup>31</sup> Asiatikosida termasuk senyawa golongan steroid, sehingga perlu dilakukan penambahan reaksi penampak bercak sebelum tahapan analisis. Pereaksi penampak bercak yang digunakan adalah Liebermann-Burchard. Oleh karena itu,

pada penelitian ini dilakukan penentuan kadar asiatikosida sebagai pembeda spesifik antara *C. asiatica* dan kedua sampel lainnya.

Hasil analisa kromatogram tersebut diperoleh kadar asiatikosida di ketiga jenis sampel seperti tercantum pada Tabel 3. Rerata kadar asiatikosida dalam sampel *C. asiatica* yang berasal dari daerah Jawa Tengah adalah sebesar 0,49%, sedangkan pada *H. verticillata* dan *M. emarginata* tidak terdeteksi adanya kandungan asiatikosida. Asiatikosida merupakan komponen bioaktif utama dan biomarker pada *C. asiatica*. Berdasarkan hasil penetapan kadar asiatikosida tersebut dapat disimpulkan bahwa secara kimiawi *H. verticillata* dan *M. emarginata* adalah spesies yang berbeda dengan *C. asiatica*.

Kromatogram yang dihasilkan pada penetapan kadar senyawa asiatikosida (Gambar 6) menunjukkan terdapat spot dengan nilai Rf asiatikosida (0,32), yaitu Rf

0,28 pada *H. verticillata* dan Rf 0,35 pada *M. emarginata*. Apabila dibandingkan dengan standar asiatikosida, kedua komponen pada Rf tersebut tidak terdeteksi besaran luas areanya sehingga kadar asiatikosidanya pun tidak dapat terdeteksi. Sehingga dapat dipastikan bahwa kedua senyawa tersebut bukan asiatikosida, namun memiliki tingkat kepolaran yang hampir sama dengan asiatikosida. Disamping itu, senyawa yang diduga memiliki tingkat kepolaran yang hampir sama dengan asiatikosida tersebut, juga terdeteksi sebagai golongan senyawa steroid. Hal ini ditunjukkan oleh hasil positif berwarna biru kehijauan saat dikenakan reagen Liebermann-Burchard. Akan tetapi, untuk hasil yang lebih pasti perlu dilakukan analisis lain, khususnya terhadap kedua komponen tersebut sehingga dapat dipastikan bahwa kedua komponen tersebut bukan senyawa asiatikosida.

**Tabel 3. Kadar asiatikosida *C. asiatica*, *H. verticillata*, dan *M. emarginata***

No	Sampel	Rf	Rerata luas area (AU)	Rerata kadar asiatikosida (%)
1	<i>Centella asiatica</i>	0,32	184,64	0,49
2	<i>Hydrocotyle verticillata</i>	-	0	0
3	<i>Merremia emarginata</i>	-	0	0



**Gambar 6. Profil KLT sebelum dan setelah pereaksi penampak bercak pada UV 366 nm**

## KESIMPULAN

Karakter pembeda yang unik dan mudah secara makroskopis antara *Centella asiatica* dengan spesies potensi adulteran *Hydrocotyle verticillata* adalah bentuk daun, sedangkan *C. asiatica* dengan *Merremia emarginata* adalah karakter tepi daun dan bentuk ujung daun. Selain itu, karakter bentuk daun simplisia antara *C. asiatica* dan *H. verticillata* dapat dijadikan pembeda yang jelas. Karakter pembeda untuk simplisia berupa daun dan simplisia berupa serbuk dapat dilakukan secara makroskopis dengan melihat perbedaan dari bentuk daun kering dan warna serbuk. Selain itu, karakter anatomi dan fragmen serbuk yang dapat dijadikan pembeda antara *C. asiatica* dan *H. verticillata* adalah keberadaan empulur pada tangkai dan stolon, tipe stomata, dan adanya trikoma. Begitu pula dengan profil senyawa kimia *C. asiatica* memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan *H. verticillata* dan *M. emarginata*. Oleh karena itu, berdasarkan analisis cluster *C. asiatica* berada pada cluster yang terpisah dari kedua sampel lainnya. Rerata kadar senyawa asiatikosida dalam sampel *C. asiatica* yang berasal dari Jawa Tengah adalah 0,49%, sedangkan pada *H. verticillata* dan *M. emarginata* tidak dapat terdeteksi kadar asiatikosida. Dapat disimpulkan bahwa senyawa asiatikosida merupakan biomarker spesifik untuk identifikasi *C. asiatica*.

## SARAN

Senyawa biomarker yang spesifik untuk *C. asiatica* adalah senyawa asiatikosida, sehingga untuk memastikan kebenaran tanaman *C. asiatica* melalui penentuan keberadaan baik secara kualitatif ataupun kuantitatif menggunakan LCMS.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sekretariat Badan Litbangkes atas pendanaan penelitian, Drs. Slamet Wahyono, M.Sc., Apt. dan Dr. Ir. Yuli Widiyastuti, MP atas bimbingan teknis dalam penelitian ini.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Goltenboth F, Timotius K, Po Milan P, Margraf J, editors. Ecology of insular Southeast Asia: The Indonesian Archipelago. Amsterdam: Elsevier; 2006.
2. Elfahmi, Woerdenbag HJ, Kayser O. Jamu: Indonesian traditional herbal medicine towards rational phytopharmacological use. Journal of Herbal Medicine. 2014 June;2(4):51-73.
3. Suhendang E. Pengantar ilmu kehutanan. Bogor: IPB Press; 2002.
4. Backer, C. A. and Brink VB. Flora of Java (Spermatophyte only): vol.II. Groningen: N.V.P. Noordhoff; 1963.
5. Hargono D, Lastari P, Astuti Y, Van den Bergh MH. *Centella asiatica* (L.) Urb. [Internet]. PROSEA (Plant Resources of South-East Asia) Foundation. 1999; 190-4 [dikutip 10 November 2016]. Tersedia pada: [http://proseanet.org/prosea/eprosea\\_detail.php?frt=&id=68](http://proseanet.org/prosea/eprosea_detail.php?frt=&id=68)
6. Kriswiyanti E, Junitha IK, Sri Kentjonowati E, Darsini N, Setyawati I. Inventarisasi bahan obat tradisional di Kecamatan Kintamani, Kabupaten Bangli, Bali. Seminar Nasional HUT Kebun Raya Cibodas Ke-159. 2011; 108-12.
7. Due R. Etnobotani tumbuhan obat Suku Dayak Pesaguan dan implementasinya dalam pembuatan flash card biodiversitas. Universitas Tanjungpura; 2013;7-10.
8. Wulandari RA, Azrianingsih R. Etnobotani jamu gendong berdasarkan persepsi produsen jamu gendong di Desa Karangrejo, Kecamatan Kromengan, Kabupaten Malang. Biotropika. 2014;2(4):198-202.
9. Belwal T, Andola HC, Atanassova MS, Joshi B, Suyal R, Thakur S, et al. Gotu Kola (*Centella asiatica*). In: Nabavi SM, Silva AS, editor. Nonvitamin and nonmineral nutritional supplements. London: Elsevier Inc.; 2019;p. 265-75.
10. Omar N, Lokanathan Y, Mohd Razi ZR, Bt Haji Idrus R. The effects of *Centella asiatica* (L.) Urban on neural differentiation of human mesenchymal stem cells in vitro. BMC Complementary Alternative Medicine. 2019;19(1):1-15.
11. Wannasarit S, Puttarak P, Kaewkroek K, Wiwattanapatapee R. Strategies for improving healing of the gastric epithelium using oral solid dispersions loaded with

- pentacyclic triterpene-rich *Centella* extract. AAPS Pharmaceutical Science Technology. 2019;20(7):277.
12. Camacho-Alonso F, Torralba-Ruiz MR, García-Carrillo N, Lacal-Luján J, Martínez-Díaz F, Sánchez-Siles M. Effects of topical applications of porcine acellular urinary bladder matrix and *Centella asiatica* extract on oral wound healing in a rat model. Clinical Oral Investigations. 2019;23(5):2083–95.
13. Harun NH, Septama AW, Wan Ahmad WAN, Suppian R. The potential of *Centella asiatica* (Linn.) Urban as an anti-microbial and immunomodulator agent: A Review . Natural Product Sciences. 2019;25(2):92.
14. Jin SG, Kim KS, Yousaf AM, Kim DW, Jang SW, Son MW, et al. Mechanical properties and in vivo healing evaluation of a novel *Centella asiatica*-loaded hydrocolloid wound dressing. International Journal of Pharmaceutics. 2015;490(1-2):240-7.
15. Mariska E, Sitorus TD, Rachman JA. Effect of *Centella asiatica* leaves on gastric ulcer in rats. Althea Medical Journal. 2015;2(1):114-8.
16. Gray NE, Harris CJ, Quinn JF, Soumyanath A. *Centella asiatica* modulates antioxidant and mitochondrial pathways and improves cognitive function in mice. J Ethnopharmacol. 2016;180:78-86.
17. Triyono A, Zulkarnain Z, Mana TA. Studi klinis ramuan jamu antihipertensi pada pasien hipertensi derajat I. Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2018;8(1):17-25.
18. Triyono A, Ridha P, Ardianto D. Uji klinik khasiat sediaan rebusan ramuan jamu hipertensi dibanding seduhan jamu hipertensi (Clinical trial the efficacy of boiled hypertension herbs compared with steeped hypertension herbs). Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia. 2018;16(1):78-85.
19. Upton R, Graff A, Jolliffe G, Länger R, Williamson E, editors American herbal pharmacopoeia: Botanical pharmacognosy. microscopic characterization of botanical medicines. Boca Raton: CRC Press;2011.
20. Mansur M. *Merremia emarginata* (Burm.f.) Hallier f. [Internet]. PROSEA (Plant Resources of South-East Asia) Foundation. 2001 [dikutip 10 November 2016]. Tersedia pada: [http://proseanet.org/prosea/e-prosea\\_detail.php?frt=&id=1191](http://proseanet.org/prosea/e-prosea_detail.php?frt=&id=1191)
21. Pramono S dan D. Ajiastuti. Standardisasi ekstrak herba pegagan (*Centella asiatica* (L.). Urban) berdasarkan kadar asiatikosida secara KLT-densitometri densitometric method. Majalah Farmasi Indonesia. 2004;15(3):118-23.
22. Mulyani S. Anatomi tumbuhan. Yogyakarta: Kanisius; 2006.
23. Braz R, Wolf LG, Lopes GC, De JCP. Quality control and TLC profile data on selected plant species commonly found in the Brazilian market. Brazilian Journal of Pharmacognoc. 2012;22(5):1111-8.
24. Edeoga HO, Okwu DE, Mbaebie BO. Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. African Journal of Biotechnology. 2005;4(7):685-88.
25. Hashim P, Sidek H, Helan MHM, Sabery A, Palanisamy UD, Ilham M. Triterpene composition and bioactivities of *Centella asiatica*. Molecules. 2011;16(2):1310-22.
26. Bandara MS, Lee EL, Thomas JE. Gotu Kola (*Centella asiatica* L.); An under-utilized herb. The Americas Journal of Plant Science and Biotechnology. 2011;5(2):20-31.
27. Kopka J, Fernie A, Weckwerth W, Gibon Y, Stitt M. Metabolite profiling in plant biology: Platforms and destinations. Genome Biology. 2004;5(6):109.
28. Kessler A, Kalske A. Plant Secondary Metabolite diversity and species interactions. Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics. 2018;49(1):115-38.
29. Fang C, Fernie AR, Luo J. Exploring the diversity of plant metabolism. trends in plant Science. 2019;24(1):83-98
30. Tdck D, Am A, Salim N, Ug C. Evaluation of *Centella asiatica* morphotypes for high yields of asiaticoside. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2016;5(6):451–4.
31. Farmakope Herbal Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008.

## Analisis Lanjut Pemanfaatan Empiris Ramuan Seledri (*Apium graveolens* L) oleh Penyehat Tradisional

### A Study on Empirical Utilization of Celery (*Apium graveolens* L) as a Raw Material for Traditional Medicines by Traditional Healer

Lestari Handayani<sup>1\*</sup>, Lucie Widowati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Puslitbang Humaniora dan Manajemen Kesehatan, Balitbangkes, Kemenkes R.I, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Puslitbang Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan, Balitbangkes, Kemenkes R.I, Jakarta, Indonesia

\*E-mail:lestarimail@yahoo.com.sg

Diterima: 17 April 2019

Direvisi:18 Juni 2019

Disetujui: 2 September 2019

#### Abstrak

Seledri (*Apium graveolens* L) adalah tumbuhan yang sangat populer sebagai bahan sayur sop dan banyak macam menu sayuran lainnya. Seledri memiliki manfaat sebagai tanaman obat, dan khasiat tersebut sudah dikenal diberbagai tempat di seluruh dunia. Riset Tumbuhan Obat dan Jamu (Ristoja) yang dilakukan pada tahun 2012, 2015, dan 2017 telah mengumpulkan ribuan ramuan dan diantaranya mengandung seledri. Analisis lanjut ini mempelajari lebih mendalam pemanfaatan empiris seledri sebagai bahan obat tradisional oleh penyehat tradisional (Hattra) melalui wawancara dan observasi. Berdasarkan data Ristoja tersebut ditemukan 90 ramuan dan diantaranya terdapat 20 nama lokal ramuan yang yang dimanfaatkan oleh Hattra. Pemanfaatan empiris seledri oleh Hattra teridentifikasi untuk pengobatan 10 jenis penyakit, terbanyak digunakan untuk pengobatan hipertensi atau tekanan darah tinggi dan telah diketahui justifikasi ilmiah melalui literatur. Seledri cukup aman meskipun tetap ada kontra indikasi yang harus diperhatikan. Disarankan pemanfaatan seledri untuk swa medikasi hipertensi ringan dengan pengawasan petugas kesehatan dan cara penggunaanya dapat disosialisasikan melalui kegiatan promotif pada kegiatan posyandu lansia.

**Kata kunci: Seledri; Riset Tumbuhan Obat dan Jamu; Penyehat tradisional**

#### Abstract

*Celery (Apium graveolens L) is a very popular plant as a soup and many other vegetable menus. Celery has benefits as a medicinal plant and the efficacy has been known worldwide. Research on Medicinal Plants and Herbs (Ristoja) conducted in 2012, 2015, and 2017 has collected thousands of herbs and some of them contain celery. This study carried out further analysis on the empirical use of celery as an ingredient of traditional medicine by traditional healers (Hattra) through interviews and observations. Based on Ristoja's data, they found 90 herbs and among them there were 20 local names of herbs which are used by Hattra. The celery by Hattra was empirically identified for 10 types of diseases treatment. It was used mostly for hypertension or high blood pressure treatment and justified scientifically through other scientific literatures. It was recommended that celery could be use for self-medication a mild hypertension patient. Celery was safe although there are still contra indications. The celery treatment should be socialized through promotive activities in elderly posyandu activities remain under supervision of health workers.*

**Keywords: Celery; Research of medicinal plant and jamu; Traditional healer**

## PENDAHULUAN

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 mengungkapkan tentang pemanfaatan Pelayanan Kesehatan Tradisional (Yankestrad). Sebanyak 30,4% atau 89.753 dari 294.962 Rumah Tangga (RT) di Indonesia memanfaatkan Yankestrad. Pemanfaatan Yankestrad tertinggi di Kalimantan Selatan (63,1%) dan terendah di Papua Barat (5,9%). Berdasarkan jenisnya, Yankestrad ramuan yang dimanfaatkan oleh RT sebanyak 49,0% sedangkan yang terbanyak adalah keterampilan tanpa alat (77,8%). Pelayanan kesehatan tradisional dengan menggunakan ramuan, keterampilan dengan alat, keterampilan tanpa alat yang diberikan oleh penyehat tradisional (hattra) dilakukan dengan alasan utama untuk menjaga kesehatan/kebugaran, kecuali Yankestrad keterampilan menggunakan pikiran dengan alasan pemanfaatannya berdasarkan tradisi/kepercayaan.<sup>1</sup>

Data Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa pemanfaatan yankestrad pada seluruh masyarakat usia diatas 1 tahun, sebesar 32,4%, upaya mendatangi tenaga hattra sebanyak 98,5% dan sisanya mendatangi tenaga kesehatan (nakes). Tenaga kesehatan yang didatangi diantaranya adalah nakes tradisional dan nakes lain yang berpendidikan.<sup>2</sup>

Saat ini Yankestrad diatur dalam Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 103 Tahun 2014 tentang Pelayanan Kesehatan Tradisional. Salah satu jenis pelayanan tradisional adalah pelayanan kesehatan tradisional empiris yaitu penerapan kesehatan tradisional yang manfaat dan keamanannya terbukti secara empiris.<sup>3</sup> Peraturan tersebut menyatakan bahwa Yankestrad empiris diselenggarakan oleh penyehat tradisional atau hattra, yang sebelumnya biasa disebut sebagai pengobat tradisional atau battra. Penyehat tradisional ramuan membantu memelihara kesehatan masyarakat menggunakan obat tradisional

atau ramuan yang disediakan dari bahan berupa tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik), atau campuran dari bahan tersebut.<sup>3</sup> Banyak tumbuhan yang digunakan sebagai bahan obat tradisional untuk menanggulangi penyakit, salah satu diantaranya adalah seledri (*Apium graveolens* L). Seledri termasuk famili Apiaceae tanaman ini dikenal antara lain dengan nama seledri (Indonesia); sledri (Jawa), saledri, sederi, daun soh atau daun sop (Sunda). Tanaman ini tumbuh subur di dataran rendah sampai ke pegunungan mencapai 900 m di atas permukaan laut. Perkebunan seledri di Indonesia terdapat di daerah berhawa sejuk yaitu Brastagi, Sumatera Utara dan Jawa Barat yang tersebar di Pacet, Pangalengan dan Cipanas.<sup>4</sup> Secara umum seledri lebih dikenal oleh masyarakat sebagai sayur yang dimanfaatkan untuk berbagai jenis masakan antara lain sayur sop.

Berbagai budaya terbukti telah memanfaatkan seledri sebagai bahan ramuan termasuk beberapa etnis di Indonesia. Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) telah melakukan Riset Tumbuhan Obat dan Jamu (Ristoja) pada tahun 2012, 2015, dan 2017 dan berhasil mengumpulkan data pengetahuan etnofarmakologi, ramuan Obat Tradisional (OT) dan Tumbuhan Obat (TO) di berbagai etnis di Indonesia. Ristoja menghasilkan informasi yang luar biasa banyak. Tulisan ini merupakan analisis lanjut data Ristoja tahun 2012, 2015, dan 2017 yang memberikan gambaran pemanfaatan empiris seledri oleh hattra baik dalam penggunaan ramuan maupun pemanfaatannya untuk berbagai penyakit.<sup>5,6,7</sup>

## METODE

Data Ristoja yang telah terkumpul disimpan di Laboratorium Manajemen Data (Mandat) Badan Litbang Kesehatan sesuai

dengan kebijakan Badan Litbang Kesehatan. Data Ristoja dikumpulkan dengan cara wawancara kepada hattra dan pengamatan di lapangan, baik terhadap praktek pengobatan oleh hattra serta observasi tumbuhan obat yang digunakan.

Potongan data Ristoja yang telah diseleksi hanya memuat data berisi tumbuhan seledri sebagai bahan tunggal atau salah satu bahan dalam ramuan. Selanjutnya dilakukan analisis secara deskriptif terhadap data yang diperoleh. Sumber informasi Ristoja terkait ramuan dan tanaman obat diperoleh dari narasumber yaitu penyehat tradisional di setiap titik pengamatan yang telah ditentukan. Analisis lanjut ini tidak membutuhkan ijin etik karena ijin dari Komisi Etik telah diperoleh pada penelitian Ristoja sebelumnya.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Gambaran pemanfaatan seledri dalam ramuan Ristoja

Pada Ristoja, hattra di setiap titik pengamatan (lokus) dicari sekitar 5 orang yang diperoleh berdasarkan informasi masyarakat setempat yang dapat dipercaya. Berikut gambaran pelaksanaan Ristoja tahun 2012, 2015 dan 2017.

**Tabel 1. Pelaksanaan Ristoja tahun 2012, 2015, dan 2017**

Uraian	Tahun 2012	Tahun 2015	Tahun 2017
Provinsi	26	24	11
Kabupaten	-	125	65
Etnis	209	96	100
Titik pengamatan	254	100	100
Hattra	1324	525	505
Ramuan	15.773	10.047	6.193
Tumbuhan obat	19.738	19.871	11.218

Sumber: Diolah dari data primer Ristoja tahun 2012, 2015, dan 2017

Hasil pengumpulan data Ristoja di seluruh provinsi di Indonesia selama 3 tahun berasal dari 405 etnis, 2.354 hattra dan 32.013 ramuan dan ribuan tumbuhan obat.

Dilakukan seleksi data Ristoja dengan kandungan bahan seledri pada ramuan. Tabel 1. menunjukkan bahwa tahun 2012 telah dilakukan penelitian di 26 provinsi yang terdiri dari 209 etnis serta ada 1324 hattra yang didatangi untuk dilakukan wawancara dan observasi. Jumlah tersebut merupakan yang terbanyak dibanding tahun 2015 dan 2017.<sup>5,6,7</sup> Dilakukan seleksi terhadap data Ristoja dalam 3 tahun kegiatan dengan mengambil ramuan yang mengandung seledri. Jumlah hattra, ramuan dan data jenis tumbuhan obat yang diperoleh dalam Ristoja sangat banyak namun pemanfaatan seledri oleh hattra ternyata tidak terlalu banyak. Berikut pada Tabel 2. gambaran pemanfaatan seledri dalam ramuan hattra hasil data Ristoja.

**Tabel 2. Pemanfaatan seledri dalam ramuan Ristoja**

Uraian	Tahun 2012	Tahun 2015	Tahun 2017
Provinsi	6	12	5
Kabupaten	6	12	6
Etnis	7	17	8
Hattra	12	66	12
Nama ramuan	7	11	8
Ramuan	12	66	12

Sumber: Diolah dari data primer Ristoja tahun 2012, 2015, dan 2017

Hasil seleksi data menunjukkan bahwa Ristoja tahun 2012 hanya terdapat 12 ramuan yang mengandung seledri dari 6 provinsi (Sumatera Selatan, Bengkulu, Sulawesi Tengah, Sulawesi Tenggara, Maluku, Papua) yang berasal dari 12 hattra di 7 etnis. Pada tahun 2015 ditemukan 66 ramuan dari 66 hattra yang berasal dari 17 etnis di 12 provinsi (Sumatera Utara, Riau, Sumatera Selatan, Lampung, Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Kalimantan Timur, Sulawesi Utara Sulawesi Selatan, Sulawesi Tenggara, Maluku). Pada tahun 2017 ditemukan 12 ramuan yang berasal dari 12 hattra dari 8 etnis di 5 provinsi (Nusa Tenggara Timur, Kalimantan Timur, Sulawesi Tengah, Maluku, Papua).



Sejumlah ramuan terdiri dari seledri tunggal atau campuran dengan tanaman obat lain, beberapa mempunyai nama ramuan yang sama. Data tahun 2012 menunjukkan dari 12 ramuan terdiri dari 7 nama ramuan dan 66 ramuan seledri terdiri dari 11 nama ramuan (tahun 2015), serta dari 12 ramuan terdiri dari 8 nama ramuan (tahun 2017).

Data Ristoja menunjukkan ada 90 kasus yang diberi ramuan seledri dari lebih tiga puluh ribu ramuan yang tercatat. Ramuan seledri terbanyak terdapat pada Ristoja tahun 2015, kemungkinan dikarenakan pengumpulan Ristoja tahun 2015 banyak dilakukan pada titik pengamatan hattra di Pulau Jawa dan Sumatera. Sebagaimana diketahui bahwa perkebunan seledri di Indonesia didapatkan di daerah yang berhawa sejuk yaitu di Brastagi, Sumatera Utara dan di Jawa Barat yang tersebar di Pacet, Pangalengan dan Cipanas.<sup>4</sup>

#### Pemanfaatan ramuan seledri oleh hattra

Enumerator yang melakukan wawancara kepada hattra telah menanyakan pemanfaatan ramuan seledri dalam pelayanan yang diberikan. Selanjutnya dilakukan pengkodean tentang manfaat sesuai keterangan dari hattra kedalam kode yang disediakan untuk data Ristoja. Selain dilakukan pengkodean, juga dicatat keluhan penyakit sesuai yang diungkapkan oleh hattra.

Hasil wawancara menunjukkan bahwa pengobatan yang dilakukan oleh hattra memiliki istilah penyakit yang mirip dengan diagnosa penyakit di dunia medis modern (kedokteran) seperti stroke, diabetes, asma, darah tinggi, hipertensi (Tabel 3). Cara hattra melakukan diagnosa sebenarnya tidak sejalan dengan ketentuan Kementerian Kesehatan karena menurut Permenkes No. 61 tahun 2016 tentang Pelayanan Kesehatan Tradisional Empiris, bahwa hattra diharapkan memberikan pelayanan dalam rangka upaya promotif dan preventif.<sup>8</sup> Hasil

Ristoja memberikan gambaran berbeda yaitu hattra melakukan tindakan kuratif berdasar diagnosa yang ditegakkan sendiri atau atas hasil informasi tentang diagnosa pasien yang telah mendapat pelayanan di fasilitas kesehatan formal. Diagnosa penyakit seharusnya dilakukan oleh tenaga kesehatan yang kompeten dan membutuhkan peralatan kesehatan untuk penentuannya seperti kadar asam urat dengan uji laboratorium, darah tinggi dengan pemeriksaan tekanan darah.

Beberapa masalah kesehatan diobati berdasar keluhan pasien seperti sesak napas, sulit berak, dan kejang-kejang. Ditemukan 2 (dua) istilah lokal untuk masalah kesehatan yang ditangani dengan ramuan seledri yaitu “tambak awak” dan “inamia lagangge”. Hal ini lebih sesuai dengan Peraturan Pemerintah No. 103 tahun 2014 tentang yankestrad bahwa hattra hanya memberikan pelayanan sesuai dengan kemampuannya.<sup>3</sup>

**Tabel 3. Jumlah nama lokal penyakit yang diobati dengan seledri pada Ristoja tahun 2012, 2015, dan 2017**

Nama Lokal Penyakit					
Tahun 2012	%	Tahun 2015	%	Tahun 2017	%
Menormalkan darah	33,3	Darah tinggi	34,8	Darah tinggi	25,0
Stroke	16,7	Asma	33,3	Kejang-kejang asma	25,0
Asam urat	8,3	Hipertensi, tensi	12,1		16,7
Darah tinggi	8,3	Sesak nafas	7,5	Tekanan darah tinggi	8,3
Penurun tekanan darah	8,3	Panas dalam	6,1	Sakit mata	8,3
Jantung lemah	8,3	Tambar awak	4,5	Stroke	8,3
Obat darah rendah	8,3	Sulit berak	1,5	Inamia Lagangge	8,3
Diabetes	8,3				

Sumber: diolah dari data Ristoja Tahun 2012 (n=12), 2015 (n=66) dan 2017 (n=12)

Ada beberapa pelayanan promotif dan preventif yang dilakukan hattra meskipun lebih banyak pelayanan kuratif yang diberikan menggunakan ramuan berbahan seledri. Berdasar temuan Ristoja tahun 2012, 2015 dan 2017, telah dilakukan pengelompokan penyakit oleh enumerator terlatih. Enumerator melakukan pengkodean di lapangan sesuai dengan kode penyakit yang disediakan. Pengelompokan pemanfaatan ramuan seledri dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4. Pemanfaatan ramuan seledri oleh hattra berdasar kode penyakit, Ristoja tahun 2012, 2015, dan 2017**

Kode Penyakit					
Tahun 2012	%	Tahun 2015	%	Tahun 2017	%
Rematik, asam urat	8,3	Darah tinggi	47,0	Darah tinggi	41,7
Hipertensi	16,7	Demam/panas	6,1	Demam/panas	25,0
Jantung	8,3	Sakit pinggang	4,5	Sakit mata	8,3
DM	8,3	Sembelit/konstipasi	1,5	Sesak napas	16,7
Stroke, lumpuh	16,7	Sesak napas	40,9	Stroke, lumpuh	8,3
Darah tinggi	33,3	-	-	-	-

Sumber: diolah dari data Ristoja Tahun 2012 (n=12), 2015 (n=66) dan 2017 (n=12)

Data Ristoja menunjukkan pemanfaatan ramuan seledri secara empiris oleh hattra. Data tersebut menunjukkan bahwa ramuan seledri banyak digunakan untuk menanggulangi bermacam macam penyakit yaitu rematik/asam urat, darah tinggi, demam, sakit pinggang, sembelit, sesak nafas, sakit mata, stroke/lumpuh dan kencing manis. Data lain menunjukkan bahwa manfaat empirik seledri sebagai ramuan tunggal tidak jauh berbeda yaitu sebagai pelancar buang air kecil, asam urat, gangguan kelemahan syaraf, penghilang sakit (sakit kepala). Khasiat lain yang diakui adalah sebagai antioksidan, antibakteri, anti platelet, anti proliferative, gangguan

pernafasan, konstipasi, serak, inflamasi, luka, lumbago, gangguan pengeluaran ASI dan aprodisiak.<sup>9</sup> Daun, tangkai dan biji tanaman seledri digunakan untuk rematik, gout, radang saluran kencing, rematoid arthritis, diuretik, batu kandung kemih, profilaksis agitasi syaraf, kekurangan nafsu makan dan cacingan.<sup>10</sup>

Seledri tanaman asli lembah sungai Mediterranean ini bahkan sudah dikenal sejak sejarah awal Mesir, Yunani dan Romawi dikenal sebagai sayuran yang diambil batangnya. Berdasar dokumen dari kesusastraan kuno disebutkan bahwa seledri telah digunakan untuk keperluan pengobatan sejak 850 sebelum masehi. Biji seledri digunakan oleh tabib *Ayurveda* kuno untuk mengobati demam, flu, penyakit pencernaan, beberapa tipe arthritis, penyakit limpa dan hati.<sup>11</sup>

### Hipertensi dan jantung

Gangguan kesehatan yang dilayani hattra dengan ramuan mengandung bahan seledri, terbanyak adalah hipertensi dan darah tinggi. Ada dua istilah yang dipakai hattra yang sebenarnya adalah sama, oleh karena itu untuk menghitung jumlah kasus/ramuan maka digabungkan untuk istilah darah tinggi atau hipertensi. Pada data Ristoja tahun 2012, pengumpulan dan pengkodean ditemukan istilah hipertensi dan darah tinggi. Gabungan keduanya sebanyak 6 atau 50%. Data Ristoja selama 3 tahun tentang pemanfaatan seledri menyatakan bahwa sebagian besar digunakan untuk mengobati darah tinggi yaitu sebesar 50% tahun 2012, 47% pada tahun 2015 dan 41,7% pada tahun 2017. Penggunaan daun seledri dilakukan dengan cara pembuatan sederhana seperti jus, rebusan, dimakan sebagai sayur sampai bentuk ekstrak.<sup>5,6,7</sup> Pengobatan sebagai penurun tekanan darah tinggi atau hipertensi dan obat jantung dapat dijelaskan dari hasil penelitian terhadap hewan coba yang diinduksi fruktosa. Sebuah penelitian

dilakukan sebagai evaluasi efek ekstrak alkohol daun seledri pada parameter kardiovaskular (tekanan darah sistol dan denyut jantung) serta profile lipid. Disimpulkan bahwa ekstrak daun seledri mengurangi tekanan darah sistol, mengurangi kadar kolesterol, trigliserida, Low Density Lipoprotein (LDL) dan Very Low Density Lipoprotein (VLDL) pada hewan model hipertensi fruktosa.<sup>12</sup> Uji tersebut dilakukan terhadap 5 kelompok yaitu (1) grup kontrol, (2) grup yang menerima 200mg/kg bb. ekstrak daun seledri, (3) grup yang menerima fructose 10% dan (4) grup yang menerima fruktosa dan 100g/kg bb, (5) grup menerima fructose dan 200 mg/kg bb. ekstrak (masing-masing n=8). Hasil uji menunjukkan peningkatan tekanan darah sistol pada kelompok fruktosa secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol ( $P < 0,01$ ). Tekanan darah sistol pada kelompok yang menerima fruktosa + ekstrak 100 mg/kg bb., fruktosa + ekstrak 200 mg/kg bb., dibandingkan dengan kelompok fruktosa, menunjukkan penurunan signifikan. Tingkat denyut jantung pada kelompok ini tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Kolesterol, trigliserida, LDL dan VLDL pada kelompok fruktosa meningkat secara signifikan, namun efek ini secara signifikan menurun pada kelompok ekstrak. Tingkat *High Density Lipoprotein* (HDL) pada kelompok fruktosa tidak menunjukkan perbedaan, sementara pada kelompok yang menerima ekstrak meningkat secara signifikan.<sup>12</sup>

Banyak penelitian eksperimental menunjukkan bahwa *Apium graveolens* menurunkan jumlah kadar kolesterol, trigliserida, LDL dan VLDL serum secara signifikan dan peningkatan kadar HDL. *Apium graveolens* pada penelitian eksperimental juga mengurangi pembentukan plak arteri, mekanismenya diduga adalah menurunkan lipid termasuk

penghambatan biosintesis kolesterol di hati, meningkatkan ekskresi asam empedu feses dan meningkatkan lesitin plasma (aktivitas kolesterol asiltransferase) dan mengurangi penyerapan lemak di usus. Beberapa penulis menyebutkan bahwa efek menurunkan lipid darah dikaitkan dengan senyawa 3-n-butylphthalide atau (3nB) yang diisolasi dari *Apium graveolens*, namun ekstrak aktif bebas dari 3-n-butylphthalide telah dilaporkan memiliki khasiat penurunan lipid. Sebaliknya, kromatografi lapis tipis menunjukkan bahwa senyawa polar dengan rantai samping gula atau asam amino bisa menjadi konstituen hipokolesterolaemik dari ekstrak seledri.<sup>10</sup>

Uji efek hipolipidemik yang bermanfaat untuk kardiovaskular dilakukan terhadap ekstrak air dan etanol dari seledri 0,5-15 mg/kg bb. Hasil uji menunjukkan penurunan tekanan darah kelinci teranastesi melalui mekanisme blok atropine (0,3 mg/kg bb.). Efek menurunkan tekanan darah dari ekstrak air seledri sebesar ( $14,35 \pm 2,94\%$ ) lebih kecil dibandingkan ekstrak etanol ( $45,79 \pm 10,86\%$ ) demikian pula dengan penurunan amplitude.<sup>13</sup>

Seledri juga digunakan mengobati penyakit jantung. Aktifitas seledri terhadap kardiovaskular telah dibuktikan melalui penelitian. Telah dilakukan penelitian efek apigenin pada vasorelaksasi endotel pada cincin aorta tikus terisolasi yang terpapar anion superoksida yang diproduksi oleh pirogallol, serta mekanismenya. Aorta toraks tikus *Sprague-Dawley* jantan dibedah dengan cepat dan diukur efek apigenin terhadap tegangan cincin aorta yang diberi 500  $\mu\text{M}$  pyrogallol sebagai penyebab kerusakan oksidatif. Apigenin terbukti memiliki efek kardiovaskular, namun efek apigenin pada aorta yang dilukai oleh oksidan eksogen tidak diketahui. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pyrogallol menurunkan vasorelaksasi endotelium pada aorta tikus melalui stres oksidatif, yang

nyata dilemahkan oleh apigenin. Mekanisme kemungkinan melalui melemahnya stres oksidatif dan pengurangan NO.<sup>14</sup>

Penelitian yang dilakukan Sakinah, adalah untuk mengetahui pengaruh rebusan seledri terhadap penurunan tekanan darah pada klien hipertensi di Puskesmas Pangkajene Kabupaten Sidendeng Rappang. Populasi pada penelitian ini adalah penderita hipertensi di wilayah kerja Puskesmas Pangkajene bulan Januari 2018 sebanyak 102 orang, dengan sampel sebanyak 15 responden yang dilakukan secara purposive sampling. Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh pemberian rebusan daun seledri terhadap penurunan tekanan darah pada penderita hipertensi nilai ( $p=0,000$ ).<sup>15</sup> Rebusan daun seledri juga dimanfaatkan lansia penderita hipertensi di Dusun Gogo Dalem Barat. Penelitian tersebut membuktikan adanya penurunan tekanan darah baik sistol maupun diastole.<sup>16</sup>

Telah dilakukan penelitian untuk melihat pemberian bawang putih dan seledri terhadap tekanan darah pasien hipertensi di puskesmas Batua kota Makassar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian bawang putih dan seledri berpengaruh terhadap penurunan tekanan darah penderita hipertensi. Persentase penurunan paling tinggi adalah pada kelompok seledri (72%). Perbedaan rata-rata tekanan darah sistolik antara kelompok bawang putih dan kelompok seledri terjadi pada pengukuran hari kedua, ketiga dan keempat ( $p<0,05$ ).<sup>17</sup>

Pemanfaatan rebusan seledri terbukti efektif menurunkan hipertensi para lansia hipertensi di Posyandu. Beberapa kandungan seledri yaitu magnesium, pthalides, apigenin, kalium dan asparagin penting dalam menurunkan tekanan darah. Magnesium dan pthalides berperan melenturkan pembuluh darah, apigenin mencegah penyempitan pembuluh darah dan tekanan darah tinggi. Kalium dan asparagin bersifat diuretik sehingga volume darah berkurang.<sup>18</sup>

### Rematik dan asam urat

Penyakit degeneratif lain yang ditangani dengan seledri berdasar Ristoja tahun 2012, 2015, dan 2017 yaitu rematik dan asam urat. Pemanfaatan sebagai obat rematik dan asam urat tersebut sesuai dengan temuan lain yang menyatakan bahwa daun, tangkai dan biji tanaman seledri dapat digunakan untuk mengobati rematik/asam urat, gout, rematoid arthritis. Hasil penelitian terhadap hiperurisemia, menunjukkan bahwa seledri dapat mengurangi kadar asam urat, direkomendasikan sebagai “functional food”.<sup>19</sup> Pemberian air rebusan seledri (*Apium graveolens L.*) dua kali sehari pada penderita gout di Rasau Jaya, menunjukkan pengurangan keluhan nyeri dan penurunan kadar asam urat. Pemberian air rebusan seledri (*apium graveolens L.*) ini dapat diaplikasikan sebagai intervensi mandiri keperawatan dalam menangani masalah asam urat.<sup>20</sup> Seledri sebagai obat rematik karena memiliki efek sebagai antiinflamasi seperti hasil penelitian yang menyatakan bahwa *Apium graveolens* memberikan efek antiinflamasi pada tes telinga tikus dan melawan induksi karagen pada telapak kaki tikus.<sup>21</sup>

Pemanfaatan secara empiris tanaman seledri sebagai obat rematik juga dilaporkan oleh beberapa tulisan lain dengan memanfaatkan daun, batang bahkan bonggolnya. Cara konsumsi adalah dengan dimakan sebagai lalap (mentah) atau direbus dan diminum air rebusannya.<sup>10</sup>

### Demam dan sesak napas

Seledri juga dimanfaatkan dalam ramuan untuk pengobatan demam, sakit panas dan sesak napas. Pemanfaatan ini sesuai dengan pemanfaatan empiris secara tradisional di Arab dan pengobatan Islam dengan nama Karafs. Di Negara Arab terdapat 5 jenis seledri, dengan nama Bustani, Maiee, Sakhuri, Nabti dan Jabli. Seledri dikatakan dapat mengurangi nafas yang mengganggu.

Seledri juga digunakan sebagai obat batuk dengan cara minum rebusan air seledri setelah ditambahkan madu.<sup>22</sup>

### **Sembelit/konstipasi**

Sembelit adalah gangguan pencernaan berupa kesulitan dalam buang air besar (BAB) yang disebabkan berbagai hal. Tidak ditemukan dalam berbagai penelitian efek seledri sebagai obat konstipasi, namun pengobatan tradisional mengenal dan memanfaatkan seledri untuk pengobatan penyakit gastrointestinal. Serbuk daun kering seledri diekstraksi dengan air dan etanol 96%. Aktivitas kedua ekstrak pada kontraksi otot polos dievaluasi dengan menggunakan model tikus ileum terisolasi. Ileum tikus yang terisolasi dipasang pada 10 mL rendaman jaringan. Hasilnya menunjukkan bahwa konsentrasi kumulatif kedua ekstrak seledri secara statistik menghambat kontraksi ileum tikus spontan secara signifikan ( $p < 0,01$ ). Pengurangan efek kontraktile asetilkolin pada ileum terisolasi ( $p < 0,05$ ) tergantung pada dosis, sehingga terlihat hubungan dosis efek. Ekstrak etanol menunjukkan aktivitas relaksan yang jauh lebih besar daripada ekstrak air ( $p < 0,05$ ).<sup>22</sup>

Imam bin al-Qayyim, penulis buku terkenal tentang obat kenabian memberi penjelasan khasiat seledri yakni daun seledri basah akan membantu mendinginkan perut dan hati dan juga berperan sebagai diuretik dan membantu dalam masalah haid dan batu ginjal.<sup>21</sup>

### **Diabetes melitus dan stroke/lumpuh**

Pemanfaatan seledri sebagai obat diabetes melitus dan stroke/lumpuh tidak banyak dilaporkan, namun pada Ristoja ditemukan seorang Hattra yang menyatakan menggunakan seledri untuk mengobati diabetes melitus dan stroke. Diabetes melitus pada umumnya juga terkait dengan peningkatan kadar lipid sehingga

pemanfaatan seledri kemungkinan juga untuk mengurangi kadar kolesterol. Hal sama kemungkinan juga untuk pengobatan stroke seperti yang diklaim oleh 3 (tiga) orang Hattra yang menjadi informan dalam Ristoja tahun 2012 dan 2017. Stroke disebabkan oleh penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah ke otak, akibat adanya plak dan hipertensi. Penggunaan seledri kemungkinan secara tidak langsung adalah untuk menurunkan hipertensi dan kadar kolesterol tinggi sebagai faktor yang berpengaruh terhadap kejadian stroke.

### **Cara penyiapan ramuan**

Penggunaan seledri untuk pengobatan berdasarkan resep hattra dapat disiapkan oleh hattra atau disiapkan oleh pasien. Cara pembuatan dan penyiapan ramuan seledri cukup sederhana dan mudah dilakukan. Data Ristoja dalam 3 tahun menunjukkan bahwa ada penggunaan sebagai obat dalam (minum/makan) dalam bentuk bahan tunggal (hanya seledri) sebagai bahan ramuan namun ada pula yang dicampur dengan bahan lain. Penyiapan seledri sebagai bahan tunggal ramuan penyiapan oleh hattra adalah dengan cara: ditambah air dan direbus sampai dihasilkan air rebusan untuk diminum; dimakan mentah sebagai lalapan; direbus dan dimakan sebagai sayur; seledri diremas dengan air hangat dan air hasil remasan diminum; seledri kering rebus dengan air, minum air rebusan seledri; diminum sebagai jus seledri; seledri segar disiram air panas, tutup dan minum setelah air dingin (sampai dingin atau sampai 30 menit).

Penggunaan dengan cara minum air rebusan merupakan cara yang paling umum dilakukan. Cara penyiapan ramuan ini sesuai dengan cara tradisional yang ditemukan ditempat lain yaitu dengan cara direbus kemudian air rebusan diminum. Cara penyiapan oleh hattra bermacam-macam terhadap seledri seperti dicampur bahan lain dengan cara: dikunyah dengan diberi madu;

dijus dengan mentimun; daun sop dan bawang putih ditumbuk, diseduh dengan air hangat, air rebusan diminum; Ditumbuk dengan timun dan bawang putih, selanjutnya air perasan diminum; Ditumbuk, campur garam, gula batu, biji selasih + air aduk; Direbus atau dijus bersama daun sisik naga, mentimun, 3 buah konje; seledri dan daun randu ditumbuk atau dijus, siram dengan air mendidih dan tambahkan gula aren; seledri dimasak sebagai bagian sayur.<sup>5,6,7</sup>

Penggunaan dengan ditambah bahan tumbuhan obat lain pada umumnya disiapkan dengan cara ditumbuk, dijus, diperas atau dimakan sebagai sayur. Cara tersebut juga ditemui di tempat lain seperti yang dilakukan masyarakat sebagai sayur, dibuat jus, ditumbuk dan diperas. disamping dimakan mentah.<sup>10</sup>

Sebagai obat luar seledri disiapkan dengan cara: seledri digerus dengan ampas teh dan dibalurkan pada leher; seledri direbus, uap dari rebusan seledri diarahkan ke mata; seledri, jaringau, daun dilem ditumbuk, tempelkan pada ubun-ubun; daun seledri diremas dengan air hangat, oleskan pada perut. Penggunaan luar seledri juga dilakukan di tempat lain yaitu ditumbuk dan dioleskan pada kulit kepala sebagai penyubur rambut dan dioleskan pada kulit sambil dipijat.

### Dosis dan aturan minum

Pembuatan ramuan seledri sangat bervariasi dalam menetapkan jumlah/ dosis seledri. Hattra menyampaikan cara mengukur seledri dalam besaran yang berbeda dan tidak ada yang melakukan dengan mengukur dalam bentuk ditimbang beratnya (gram, ons, kilogram). Cara mengukur dengan takaran sederhana antara lain dalam bentuk genggam, batang, lembar daun, pucuk, rumpun, lembar, secukupnya. Cara ini umum dilakukan oleh Hattra sehingga mudah dilaksanakan oleh pasien bila harus menyiapkan sendiri di rumah.

Hasil Ristoja menunjukkan dosis seledri yang diberikan oleh hattra bagi pasien. Dosis anjuran pada umumnya diminum 1-3 kali/hari biasanya disesuaikan dengan keparahan penyakit. Berdasar informasi yang disampaikan oleh hattra, bahwa pemberian dosis ramuan seledri umumnya semakin sering dan semakin lama jika penyakit semakin parah. Pada Tabel 5 menjelaskan dosis anjuran oleh hattra seperti yang disampaikan kepada enumerator saat wawancara dan atau observasi.

**Tabel 5. Dosis penggunaan seledri Ristoja tahun 2012, 2015, dan 2017**

Frekuensi	Tahun 2012	Tahun 2015	Tahun 2017
1 x	16,6%	7,6 %	33,3%
2 x	41,7%	30,3%	25,0%
3 x	41,7%	37,9%	41,7%
Lainnya	-	24,2%	-

Sumber: diolah dari data Ristoja Tahun 2012 (n=12), 2015 (n=66) dan 2017 (n=12)

Penggunaan seledri nampaknya cukup aman karena hattra tidak melaporkan adanya efek samping yang dialami pasien. Berdasar literatur, ada beberapa larangan atau kontra indikasi penggunaan seledri karena adanya efek yang tidak diinginkan. Minyak atsiri seledri dapat menyebabkan iritasi pada ginjal, oleh karena itu sediaan dengan minyak atsiri seledri dilarang diberikan pada penderita infeksi ginjal. Adanya infeksi jamur pada tanaman dapat menyebabkan adanya kandungan furano coumarins pada akar yang dapat meningkat sampai 200 kali pada kondisi penyimpanan. Adanya sejumlah jamur, furano coumarin yang menginfeksi seledri dapat menyebabkan timbulnya reaksi fototoksik.<sup>9</sup>

Efek alergi juga ditemui pada penggunaan seledri. Penelitian pada 20 pasien yang mengkonsumsi seledri ditemui gejala mukokutan (generalisata urtikaria dan angioedema) (90%) dan gangguan pernapasan (35%). Terdapat empat kasus anafilaksis sistemik. Gangguan alergi utama

yang terkait adalah alergi pollen (80%).<sup>23</sup> Seledri sebaiknya diberikan secara hati-hati pada pasien sedang demam. Hal ini bertentangan dengan beberapa praktek penggunaan seledri yang dimanfaatkan sebagai obat demam. Perhatian perlu dilakukan terhadap penggunaan seledri pada wanita hamil, karena dapat mengstimulus uterus. Infus daun seledri tidak direkomendasikan digunakan oleh wanita hamil.<sup>24</sup> Terdapat kontraindikasi penggunaan biji seledri pada wanita hamil, ibu menyusui dan pasien epilepsi. Dengan demikian perlu dihindari penggunaan seledri bersama bunga yang mengandung pollen atau bijinya yang dapat mempengaruhi kehamilan.<sup>24,25</sup>

## KESIMPULAN

Pemanfaatan empiris seledri oleh hattra lebih banyak di pulau Jawa dan Sumatera karena sentra pertanian seledri ada di dua pulau tersebut dan teridentifikasi untuk menangani 10 jenis keluhan kesehatan. Seledri secara empiris banyak digunakan untuk menanggulangi bermacam macam keluhan penyakit seperti tekanan darah tinggi, rematik/asam urat, demam, sakit pinggang, sembelit, sesak nafas. Pemanfaatan terbanyak seledri untuk menurunkan gula darah atau tekanan darah tinggi. Berdasar justifikasi ilmiah dilengkapi hasil penelitian, seledri memiliki khasiat sebagai bahan ramuan hipertensi. Seledri cukup aman meskipun tetap ada kontra indikasi yang harus diperhatikan.

## SARAN

Ramuan seledri dapat dimanfaatkan sebagai obat hipertensi secara swa medikasi karena hipertensi merupakan penyakit yang banyak diderita masyarakat Indonesia. Penggunaan tersebut diharapkan mengurangi komplikasi hipertensi berupa penyakit degeneratif seperti diabetes, stroke dan jantung. Manfaat dan cara penggunaan seledri untuk swa medikasi hipertensi ringan

dapat disosialisasikan melalui kegiatan promotif pada kegiatan posyandu lansia dengan tetap dalam pengawasan petugas kesehatan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia yang telah memberi ijin penggunaan data Ristoja. Tidak lupa ucapan terima kasih disampaikan kepada Tim Manajemen Data telah menyediakan data terpilah untuk dianalisis.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Widowati L, Nurhayati. The use of traditional health care among Indonesian family. *Health Science Journal Indonesia*. 2017;8(1):30–5.
2. Badan Litbang Kesehatan. Laporan Riset Kesehatan Dasar 2018 Nasional. Laporan Riset Kesehatan Dasar Nasional. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan; 2018.
3. Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah Nomor 103 Tahun 2014 tentang Pelayanan Kesehatan Tradisional. Jakarta Sekretariat Negara; 2014.
4. Tanujaya S. Daftar Jurnal Med Plants Res obat herbal Indonesia. Remaja Kerokhanian Sapta Darma Sragen; 2014.
5. Badan Litbang Kesehatan. Laporan Nasional Ristoja 2012. Eksplorasi pengetahuan lokal etnomedisin dan tumbuhan obat berbasis komunitas di Indonesia: Badan Litbang Kesehatan; Jakarta; 2012.
6. Badan Litbang Kesehatan. Laporan Nasional Ristoja 2015. Eksplorasi pengetahuan lokal etnomedisin dan tumbuhan obat berbasis komunitas di Indonesia. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan; 2015.
7. Badan Litbang Kesehatan. Laporan Nasional Ristoja 2017. Eksplorasi pengetahuan lokal etnomedisin dan tumbuhan obat berbasis komunitas di Indonesia. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan; 2017.

8. Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan No. 61 Tahun 2016 tentang Pelayanan Kesehatan Tradisional Empiris. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2016;
9. Asif HM, Akram M, Usmanhany K, Akhtar N, Shah PA, Uzair M, et al. Monograph of *apium graveolens* Linn. *Jornal Medicinal Plants Research*. 2011;5(8):1494–6.
10. Al-Snafi AE. The Pharmacology of *Apium graveolens*- A Review. *Intenational Journal Pharmaceutical Research Scholars*. 2014;3(I-1)671-7.
11. Fazal SS, Singla RK. Review on the pharmacognostical & pharmacological characterization of *Apium graveolens* Linn. *Indo Global Journal Pharmaucetical Sciences*. 2012;2(1):36-42.
12. Dianat M, Veisi A, Ahangarpour A, moghaddam HF. The effect of hydro-alcoholic celery (*Apium graveolens*) leaf extract on cardiovascular parameters and lipid profile in animal model of hypertension induced by fructose. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015;5(3):203-9.
13. Brankovi S, Kitic D, Radenkovi M, Veljkovi S, Kostic M, Miladinovi B, et al. Hypotensive and cardio inhibitory effects of the aqueous and ethanol extracts of celery ( *Apium graveolens*, *Apiaceae* ). *Acta Medica Mediane*. 2010;49(1):13–6.
14. Jin BH , Qian LB, Chen S, Li J, Wang AP, Bruce IC et al. Apigenin protects endothelium-dependent relaxation of rat aorta against oxidative stress. *European Journal Pharmacology*. 2009;616:200-5.
15. Sakinah S, Azhari HK. Pengaruh rebusan daun seledri terhadap penurunan tekanan darah pada pasien hipertensi di wilayah kerja puskesmas Pangkajene Kabupaten Sidrap. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis*. 2018;12(3):261-6.
16. Arie NNM, Muntamah U, Trimawati T. Pengaruh pemberian air rebusan seledri pada lansia di Dusun Gogodalem Barat. *Jurnal Keperawatan Komunitas*. 2014;2(1):46-51.
17. Latuconsina ND, Amiruddin R Sirajuddin S. Efek pemberian bawang putih dan seledri terhadap tekanan darah pasien hipertensi di Puskesmas Batua kota Makassar. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Mulawarman*. 2019;1(1):1-8.
18. Asmawati N, Puwarti, Handayani RS. Efektivitas rebusan seledri dalam menurunkan tekanan darah pada lansia penderita hipertensi di posyandu lansia Kelurahan Pajar Bulan Kecamatan Way Tenong Lampung Barat. *Jurnal Kesehatan*. 2015;VI(2):130-6.
19. Dolati K, Rakhshandeh H, Golestani M, Forouzanfar F, Sadeghnia R, Sadeghnia HR. Inhibitory effects of *Apium graveolens* on xanthine oxidase activity and serum uric acid levels in hyperuricemic mice. *Preventive Nutrition and Food Science*. 2018;23(2):127-33.
20. Usman, Prasetya I, Putra GJ, Wuriani. Pengaruh pemberian air rebusan seledri (*Apium Graveolens* L.) terhadap kadar asam urat pada penderita gout arthritis di Rasau Jaya. *Health Sciences and Pharmacy Journal*. 2018;2(1);1-7.
21. Al-Asmari AK Athar Md T. Kadasah SG. An updated phytopharmacological review on medicinal plant of Arab Region: *Apium graveolens* Linn. *Pharmacognosy Review*. 2018;11(21):13-8.
22. Branković S, Gočmanac-Ignjatović M, Kostić M, Veljković M, Miladinović B, Milutinović M, et al. Spasmolytic activity of the aqueous and ethanol celery leaves (*Apium Graveolens* L.) extracts on the contraction of isolated rat ileum. *Acta Medica Medianae*. 2015;54(2):11-5.
23. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy, Asthma Clinical Immunology*. 2010;6(1):1-14.
24. Kooti W, Ali-Akbari S, Majid Asadi-Samani M, Ghadery H, Ashtary-Larky D. A Review on medicinal plant of *Apium graveolens*. *Advanced Herbal Medicine*. 2014; 1(1):48-59.
25. Khan IA, Abourashed EA. Leung's encyclopedia of common natural ingredients: used in food, drugs, and cosmetics. Third Edition. Oxford: A John Wiley & Sons, IInk., Publication; 2010.



## Kepuasan Pasien Rawat Jalan terhadap Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit dan Puskesmas di 11 Provinsi di Indonesia

### Outpatient Satisfaction with Pharmaceutical Services at Hospital and Primary Health Care in 11 Provinces in Indonesia

Nita Prihartini\*, Yuyun Yuniar, Andi Leny Susyanty, Raharni

Puslitbang Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan, Badan Litbangkes Kemkes RI, Jakarta, Indonesia

\*Email : nita\_200604@yahoo.com

Diterima: 15 April 2019

Direvisi: 6 September 2019

Disetujui: 17 Oktober 2019

#### Abstrak

Pelayanan kefarmasian adalah suatu pelayanan langsung dan bertanggung jawab kepada pasien yang berkaitan dengan farmasi dengan maksud untuk meningkatkan mutu kehidupan pasien. Penilaian terhadap mutu pelayanan kefarmasian dapat dilakukan berdasarkan kepuasan pasien rawat jalan. Tujuan penelitian yaitu membandingkan kepuasan pasien rawat jalan dalam pelayanan kefarmasian di rumah sakit (RS) dan puskesmas. Penelitian ini menggunakan desain studi komparatif potong lintang yang dilaksanakan pada bulan Februari-November 2017 di 11 provinsi mencakup 2 kabupaten/kota yang dipilih secara *purposive*. Sampel adalah pasien rawat jalan yang menebus obat di RS atau puskesmas dengan jumlah minimal 31 orang per pelayanan kefarmasian. Kepuasan diukur dengan dimensi ketanggapan, kehandalan, jaminan, keramahan, dan bukti fisik. Pengumpulan data dilakukan melalui angket. Analisis data menggunakan uji chi-square. Hasil penelitian menunjukkan kepuasan pasien rawat jalan terhadap pelayanan kefarmasian di RS 90,9% dan di puskesmas 96,6%. Persentase terbesar pasien rawat jalan di RS dan puskesmas adalah pada kelompok umur 40-59 tahun, jenis kelamin perempuan, pendidikan lanjutan, dan tidak bekerja/ibu rumah tangga. Ada perbedaan yang bermakna pada kelompok umur, jenis kelamin, dan pendidikan pasien rawat jalan antara RS dan puskesmas. Tidak ada hubungan yang bermakna antara karakteristik (umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan) pasien rawat jalan dengan kepuasan pelayanan kefarmasian di RS maupun puskesmas.

**Kata kunci :** Puskesmas; Rumah sakit; Kepuasan pasien; Pelayanan kefarmasian; Pasien rawat jalan

#### Abstract

Pharmaceutical services is a direct service and responsible to patients relating to pharmaceutical products aimed to improve the quality of life of patients. Quality of pharmaceutical services can be assessed based on outpatient satisfaction. The aim of the study was to compare the satisfaction of outpatients with pharmaceutical services in hospitals and primary health care. This study used a cross-sectional comparative study design and was conducted in February-November 2017 in 11 provinces, each province consisting of 2 districts/cities selected *purposively*. Samples were outpatients who got medicines in hospitals or primary health care at least 31 patients in each pharmacy. Satisfaction was assessed by the dimension of responsiveness, reliability, collateral, friendliness, and physical evidence. Data was collected by the questionnaires and analyzed using chi-square test. The results of the study show that outpatient satisfaction with pharmaceutical services in hospital and primary health care was 90,9% and 96.6%, respectively. The largest percentage of outpatients in hospitals and primary health care are in the age group of 40-59 years, female, has further education, and not working/housewives. There were significant differences in the age group, gender, and education of outpatients between hospitals and primary health care. There was no significant relationship between the characteristics (age, sex, education, occupation) of outpatients and satisfaction with pharmaceutical services in hospitals and primary health care.

**Keywords:** Primary health care; Hospital; Patient satisfaction; Pharmaceutical services; Outpatients

## PENDAHULUAN

Peraturan Pemerintah Nomor 51 Tahun 2009 tentang pekerjaan kefarmasian antara lain menyebutkan bahwa pekerjaan kefarmasian dalam pengadaan, produksi, distribusi atau penyaluran, dan pelayanan sediaan farmasi harus dilakukan oleh tenaga kesehatan yang mempunyai keahlian dan kewenangan untuk itu. Tenaga kesehatan yang kompeten dalam pekerjaan kefarmasian adalah apoteker dibantu oleh tenaga teknis kefarmasian (TTK). PP 51 Tahun 2009 menyatakan bahwa dalam menjalankan praktek kefarmasian pada fasilitas pelayanan kefarmasian, apoteker harus menerapkan standar pelayanan kefarmasian. Fasilitas pelayanan kefarmasian mencakup apotek, instalasi farmasi rumah sakit, puskesmas, klinik, toko obat, atau praktek bersama/klinik.<sup>1</sup> Permenkes Nomor 72 Tahun 2016 menyatakan rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat.<sup>2</sup> Sedangkan dalam Permenkes Nomor 74 Tahun 2016 dinyatakan pusat kesehatan masyarakat yang selanjutnya disingkat puskesmas adalah unit pelaksana teknis dinas kesehatan kabupaten/kota yang bertanggung jawab menyelenggarakan pembangunan kesehatan di suatu wilayah kerja.

Permenkes Nomor 74 Tahun 2016 menyatakan pelayanan kefarmasian meliputi dua kegiatan, yaitu pengelolaan sediaan farmasi dan pelayanan farmasi klinik yang harus didukung oleh sumber daya manusia, sarana dan peralatan dalam rangka meningkatkan *outcome* terapi dan meminimalkan risiko terjadi efek samping obat untuk keselamatan pasien. Pelayanan kefarmasian yang dilakukan di RS dan puskesmas berupa pelayanan resep pasien rawat jalan yang umumnya peserta BPJS. Pihak RS maupun puskesmas harus memperhatikan kepuasan yang dirasakan oleh pasien dalam meningkatkan

pelayanan. Kepuasan pasien dapat diukur dengan angket yang dibuat dalam upaya meningkatkan kunjungan pasien serta perlu dilakukan evaluasi kepuasan pasien terhadap pelayanan kefarmasian di RS dan puskesmas.<sup>3</sup>

Kepuasan merupakan perasaan senang atau kecewa seseorang yang muncul setelah membandingkan persepsi antara harapan dan pelayanan yang diterimanya terhadap suatu jasa atau produk. Salah satu model yang banyak dipakai untuk mengukur kepuasan pelanggan adalah model *SERVQUAL* (*Service Quality*) dengan cara membuat survey penilaian kepuasan pelanggan. Analisis kepuasan pelanggan dapat dilakukan berdasarkan lima dimensi kualitas layanan, yakni sebagai berikut: *tangible* (bukti nyata) merupakan fasilitas/ sarana fisik yang dapat dilihat atau dirasakan pasien terkait pelayanan yang didapat dibandingkan dengan harapannya. Dalam penelitian ini adalah kemudahan akses lokasi apotek, kecukupan tempat duduk di ruang tunggu, kebersihan dan kenyamanan ruang tunggu, serta kelengkapan obat resep yang diterimanya; *reliability* (kehandalan) merupakan kemampuan tenaga kefarmasian memberikan pelayanan resep yang sesuai dengan harapan pasien. Dalam penelitian ini adalah kemudahan prosedur administrasi pasien BPJS menebus obat; *responsiveness* (ketanggapan) merupakan dimensi kualitas pelayanan yang paling dinamis, yaitu kecepatan tenaga kefarmasian memberikan pelayanan resep. Dalam penelitian ini adalah kecepatan petugas melayani pasien dan kecepatan peracikan obat resep; *assurance* (jaminan) merupakan dimensi kualitas yang berhubungan dengan kompetensi tenaga kefarmasian menanamkan kepercayaan dan keyakinan kepada pasien. Dalam penelitian ini adalah ketrampilan dan kemampuan tenaga kefarmasian memberikan informasi obat secara jelas dan lengkap kepada pasien; *emphaty* (empati) merupakan suatu kemampuan emosional tenaga kefarmasian untuk

mengerti, menolong, dan merasakan apa yang dirasakan pasien. Dalam penelitian ini dimensi *emphaty* adalah keramahan tenaga kefarmasian memberikan pelayanan kepada pasien tanpa memandang status sosialnya.<sup>4</sup>

Kepuasan pasien dipengaruhi dua aspek yakni aspek pelanggan dan aspek pelayanan kefarmasian. Aspek pelanggan meliputi umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, dan lokasi tinggal. Sedangkan aspek pelayanan kefarmasian terdiri dari dua faktor, yaitu aspek obat dan aspek non obat yang mencakup sikap dan pelayanan tenaga kefarmasian, kenyamanan dan kebersihan ruang tunggu, serta waktu tunggu obat.<sup>5</sup> Penelitian yang dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Wonogiri menunjukkan bahwa ada hubungan positif yang bermakna antara pelayanan kefarmasian dan kepuasan pasien.<sup>6</sup>

Tujuan penelitian ini adalah membandingkan kepuasan pasien dalam pelayanan kefarmasian antara RS dan puskesmas, serta menilai hubungan antara karakteristik pasien rawat jalan dan kepuasannya terhadap pelayanan kefarmasian di RS Kabupaten/Kota dan puskesmas. Informasi yang didapat diharapkan dapat memberikan masukan kepada pihak RS dan puskesmas untuk meningkatkan kualitas pelayanan kefarmasian kepada pasien rawat jalan.

## METODE

Penelitian ini merupakan analisis lanjut dari penelitian Distribusi, Ketersediaan, Serta Pelayanan Obat dan Vaksin dalam Menghadapi Jaminan Kesehatan Semesta 2019. Penelitian tersebut menggunakan desain studi komparatif potong lintang yang dilaksanakan terhadap pasien rawat jalan di beberapa RS Kabupaten/Kota dan puskesmas pada bulan Februari-November 2017. Lokasi penelitian di lima regional di Indonesia sesuai Permenkes No. 27 Tahun 2014 tentang Petunjuk Teknis Sistem *Indonesian Case Based Groups* (INA-CBGs), berdasarkan sistem

regionalisasi mencakup 11 provinsi, yaitu provinsi Jawa Barat, Jawa Timur, Sumatera Selatan, Nusa Tenggara Barat, DI Aceh, Sulawesi Utara, Sulawesi Selatan, Kalimantan Selatan, Kalimantan Tengah, Maluku Utara, dan Papua. Sampel penelitian adalah pasien rawat jalan dewasa yang menebus obat di RS dan puskesmas yang diambil secara *accidental sampling*. Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus studi komparatif potong lintang berdasarkan buku *Sample Size Determination in Health Studies* sebagai berikut:<sup>7</sup>

$$n1 = n2 = \frac{(Z_{\alpha}\sqrt{2P \cdot (1-P)} + Z_{\beta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

$n1 = n2$  = jumlah sampel minimal

$Z_{\alpha}$  = derajat kemaknaan pada tingkat kesalahan 5% (1,96)

$Z_{\beta}$  = *Power* penelitian sebesar 80% = 0,842

$P1$  = Proporsi pasien rawat jalan yang puas dengan pelayanan RS = 50,8%<sup>8</sup>

$P2$  = Proporsi pasien rawat jalan yang puas dengan pelayanan puskesmas = 81%<sup>9</sup>

Berdasarkan hasil perhitungan, jumlah sampel minimal yang diperlukan pada penelitian ini adalah 31 pasien untuk masing-masing RS dan puskesmas di setiap provinsi. Dua kabupaten/kota dipilih oleh Dinas Kesehatan Kabupaten/kota di masing-masing provinsi. Kemudian dari kabupaten/kota diambil 1 RSU kabupaten/kota dan 2 puskesmas. Pengumpulan data menggunakan kuesioner angket yang disusun berpedoman pada skala Likert, dibuat 4 kategori, yaitu sangat memuaskan, memuaskan, kurang memuaskan, dan tidak memuaskan. Kategori ini dapat dikuantifikasi dengan skoring, yaitu skor 4 untuk sangat memuaskan, skor 3 untuk memuaskan, skor 2 untuk kurang memuaskan, dan skor 1 untuk tidak memuaskan. Variable kepuasan dikelompokkan menjadi puas yang meliputi (sangat memuaskan dan memuaskan) dan kurang puas yang meliputi (kurang memuaskan dan tidak

memuaskan). Pengolahan data dilakukan dengan tahapan *editing, coding, entry data*, dan *cleaning*. Analisis data univariat berupa distribusi frekuensi dan analisis data bivariat menggunakan Uji *Chi-square*. Variabel dimensi ketanggapan (*responsiveness*) meliputi kecepatan petugas melayani resep pasien, kejelasan informasi obat yang diberikan petugas, dan waktu tunggu pelayanan obat sejak diserahkan sampai selesai. Dimensi kehandalan (*reliability*) meliputi kemudahan administrasi menebus obat. Dimensi jaminan (*assurance*) meliputi kelengkapan obat yang didapat berdasarkan resep, dan kemudahan mengenali petugas karena seragam/tanda pengenal. Dimensi keramahan (*emphaty*) meliputi keramahan petugas dalam pelayanan resep. Dimensi bukti fisik (*tangible*) meliputi lokasi mudah dikenal dan terjangkau, kecukupan tempat duduk di ruang tunggu, kenyamanan dan kebersihan ruang tunggu, ketersediaan tempat untuk pelayanan resep dan Ketersediaan fasilitas untuk pasien: air minum, brosur obat, atau timbangan badan, dll.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah responden yang diperoleh sebanyak 395 responden rumah sakit dan 416 responden puskesmas. Hasil

karakteristik masing-masing responden yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Karakteristik pasien rawat jalan di RS dan puskesmas sebagian besar berada pada kelompok umur 40-59 tahun, jenis kelamin perempuan, pendidikan lanjutan, tidak bekerja/ibu rumah tangga dan berada di lokasi regional tiga. Ada perbedaan yang bermakna pada kelompok umur, jenis kelamin dan pendidikan pasien rawat jalan antara RS dan puskesmas.

Pembagian kepuasan pasien rawat jalan sesuai dengan dimensinya dapat dilihat pada Tabel 2. Kepuasan pasien rawat jalan terhadap pelayanan kefarmasian di RS 90,9% dan di puskesmas 96,6%. Skor tertinggi kepuasan pasien dalam pelayanan kefarmasian adalah pada dimensi kehandalan (*reliability*) dan skor terendah pada dimensi bukti fisik (*tangible*), yaitu ketersediaan fasilitas untuk pasien (air minum, brosur obat, timbangan badan atau lainnya) dan kecukupan tempat duduk di ruang tunggu RS dan puskesmas. Kepuasan pasien rawat jalan di RS lebih rendah secara bermakna daripada di puskesmas pada dimensi ketanggapan (*responsiveness*), kehandalan (*reliability*), jaminan (*assurance*) dan bukti fisik (*tangible*), tetapi tidak berbeda pada dimensi keramahan (*emphaty*).

**Tabel 1. Karakteristik pasien BPJS rumah sakit dan puskesmas di 11 provinsi di Indonesia tahun 2017**

Karakteristik Pasien BPJS	Rumah Sakit		Puskesmas		Nilai p
	Jumlah	%	Jumlah	%	
Umur					
• kurang 40 tahun	134	33,9	220	52,9	0,000
• 40 – 59 tahun	171	43,3	150	36,1	
• 60 tahun keatas (lansia)	90	22,8	46	11,0	
Jenis kelamin					
• Laki-laki	148	37,5	120	28,8	0,009
• Perempuan	247	62,5	296	71,2	
Pendidikan					
• Pendidikan dasar (tidak/tamat SLTP)	146	37,0	194	46,6	0,005
• Pendidikan lanjutan (tamat SLTA ke atas)	249	63,0	222	53,4	
Pekerjaan					
• Pelajar/mahasiswa	18	4,6	16	3,8	0,142
• Bekerja	186	47,0	170	40,9	
• Tidak/belum bekerja/ibu rumah tangga	191	48,4	230	55,3	

**Tabel 2. Kepuasan pasien BPJS terhadap pelayanan kefarmasian di rumah sakit dan puskesmas di 11 provinsi di Indonesia tahun 2017**

Pernyataan Tentang Kepuasan	Rumah Sakit (%)		Puskesmas (%)		Nilai p
	Puas	Kurang Puas	Puas	Kurang Puas	
<b>Dimensi ketanggapan (<i>responsiveness</i>)</b>					
Kecepatan petugas melayani resep pasien	79,0	21,0	90,6	9,4	0,000
Kejelasan informasi obat yang diberikan petugas	91,6	8,4	93,0	7,0	0,459
Waktu tunggu pelayanan obat sejak diserahkan sampai selesai tidak lama	74,2	25,8	89,9	10,1	0,000
<b>Dimensi kehandalan (<i>reliability</i>)</b>					
Kemudahan administrasi menebus obat	94,4	5,6	97,4	2,6	0,035
<b>Dimensi jaminan (<i>assurance</i>)</b>					
Kelengkapan obat yg didapat berdasarkan resep	79,2	20,8	89,9	10,1	0,000
Kemudahan mengenali petugas karena seragam/tanda pengenal	85,6	14,4	89,2	10,8	0,121
<b>Dimensi keramahan (<i>emphaty</i>)</b>					
Keramahan petugas dalam pelayanan resep	92,9	7,1	93,3	6,7	0,841
<b>Dimensi bukti fisik (<i>tangible</i>)</b>					
Lokasi mudah dikenal dan terjangkau	95,4	4,6	97,6	2,4	0,093
Kecukupan tempat duduk di ruang tunggu	72,2	27,8	78,4	21,6	0,400
Kenyamanan dan kebersihan ruang tunggu	87,8	12,2	92,5	7,5	0,024
Ketersediaan tempat untuk pelayanan resep	91,6	8,4	92,5	7,5	0,634
Ketersediaan fasilitas untuk pasien: air minum, brosur obat, atau timbangan badan, dll.	43,0	57,0	44,2	55,8	0,732
<b>Rerata</b>	90,9	9,1	96,6	3,4	0,001

Penelitian yang dilakukan di RS Sumber Waras Jakarta pada tahun 2003 menyatakan sebanyak 39,2% pasien menyatakan puas dan 60,8% tidak puas terhadap pelayanan RS. Aspek bukti fisik (*tangible*) mempunyai skor kepuasan terendah (82%) dan aspek perhatian (*responsiveness*) mempunyai skor kepuasan tertinggi (88%). Analisis diagram Kartesius menunjukkan yang menjadi prioritas untuk segera diperbaiki adalah kebersihan kamar mandi/WC, kebersihan ruang tunggu, kecepatan menemukan dokumen rekam medis dan keramahan perawat melayani pasien RS.<sup>5</sup> Penelitian yang dilakukan di Puskesmas Margadana Kota Tegal menunjukkan variabel yang berpengaruh secara bermakna terhadap kepuasan konsumen adalah bukti fisik (*tangibles*) dan jaminan (*assurance*).<sup>10</sup>

Hasil penelitian Baros dkk menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu rerata kepuasan terendah pada pasien rawat jalan RS adalah dimensi ketanggapan

(*responsiveness*) dan kepuasan tertinggi pada dimensi bukti fisik (*tangible*). Tingkat Kepuasan pasien rawat jalan sebesar 50,8% puas dan 49,2% yang tidak puas.<sup>8</sup> Hasil penelitian Suharno Narso (DKI Jakarta, 2012) menyatakan dimensi *emphaty* (keramahan) dan dimensi *reliability* (kehandalan) mempunyai hubungan positif dan signifikan terhadap loyalitas pasien untuk datang kembali, sedangkan dimensi *tangible* (fasilitas fisik) tidak signifikan terhadap loyalitas pasien.<sup>11</sup> Muhammad Syafi'I melaporkan bahwa ketanggapan (*responsiveness*) dengan unsur waktu tunggu mempunyai perbedaan yang bermakna antara RS dan puskesmas, hasil ini sejalan dengan penelitian di RS yang menunjukkan tingkat kepuasan pasien terendah adalah mengenai waktu tunggu obat di apotek RS.<sup>12</sup>

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Chandrawati dkk, tingkat kepuasan pasien terhadap pelayanan obat secara bermakna lebih tinggi pada puskesmas terakreditasi ISO (98,66%) dibandingkan

puskesmas tidak terakreditasi ISO (87,25%).<sup>13</sup>

Penelitian oleh Einurkhayatun dkk, menunjukkan tingkat kesesuaian antara harapan dan kenyataan dengan dimensi keseluruhan kualitas pelayanan adalah 79,70%. Sedangkan tingkat kesesuaian masing-masing dimensi meliputi wujud/tampilan 81,94%, kehandalan 79,36%, Daya tanggap 77,0%, Jaminan 79,44% dan empati 80,88%.<sup>9</sup> Hasil penelitian Veicy F. Gaghana menyebutkan bahwa pelayanan kesehatan di Puskesmas Tuminting menunjukkan bahwa 50,9% puas terhadap kehandalan, 54,7% puas terhadap daya tanggap, 77,4% puas terhadap jaminan, 55,7% puas terhadap perhatian, 66% puas terhadap bukti fisik kepada pasien BPJS sesuai dengan urutan yang paling tinggi dalam memuaskan pasien yaitu jaminan (*assurance*), bukti fisik (*tangible*), perhatian (*emphaty*), ketanggapan (*responsiveness*), dan kehandalan (*reliability*).<sup>14</sup>

Hasil penelitian Budiman dkk, kepuasan pasien dari seluruh dimensi terhadap pelayanan jamkesmas di wilayah Puskesmas Tanjungsari Kabupaten Bogor adalah sebesar 81,0%.<sup>15</sup>

Hubungan antara karakteristik dan kepuasan pasien rawat jalan dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara karakteristik (umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan) responden dengan kepuasan pasien BPJS di RS dan puskesmas.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yuniar dkk menunjukkan presentase terbesar pasien BPJS umumnya merasa puas terhadap pelayanan obat di puskesmas dan RS. Hubungan antara karakteristik pasien BPJS (umur, jenis kelamin, pendidikan, dan pekerjaan) dan kepuasan terhadap pelayanan obat baik di puskesmas dan rumah sakit tidak bermakna.<sup>16</sup>

**Tabel 3. Hubungan antara Karakteristik dan Kepuasan Pasien BPJS terhadap Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit dan Puskesmas di 11 Provinsi di Indonesia Tahun 2017**

Karakteristik Pasien	Kepuasan terhadap Pelayanan Kefarmasian di RS			Kepuasan terhadap Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas		
	Puas (%)	Kurang Puas (%)	Nilai p	Puas (%)	Kurang Puas (%)	Nilai p
Umur						
Dewasa muda (< 40 tahun)	91,0	9,0	0,884	95,5	4,5	0,367
Dewasa tua (40-59 tahun)	90,1	9,9		98,0	2,0	
Lansia (≥ 60 th)	92,2	7,8		97,8	2,2	
Jenis kelamin						
Laki-laki	93,9	6,1	0,105	98,3	1,7	0,221
Perempuan	89,1	10,9		95,9	4,1	
Pendidikan						
Sampai tamat SLTP	93,2	6,8	0,231	98,5	1,5	0,054
Tamat SLTA sampai PT	89,6	10,4		95,0	5,0	
Pekerjaan						
Bekerja	91,6	8,4	0,600	96,6	3,4	0,996
Tidak/belum bekerja/ibu rumah tangga	90,1	9,9		96,6	3,4	



Penelitian Koratiwida terhadap pasien rawat jalan di RS di Jakarta menunjukkan perempuan mempunyai hubungan bermakna dengan kepuasan terhadap pelayanan obat di RS.<sup>5</sup> Pasien rawat jalan dengan pengetahuan baik memiliki kepuasan sebesar 1,528 kali dibandingkan pasien dengan pengetahuan cukup.<sup>8</sup> Tidak ada hubungan bermakna antara karakteristik (umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, jenis pembiayaan) dan kepuasan pasien di RS Semarang.<sup>17</sup>

Hasil penelitian di wilayah Puskesmas Tanjungsari Kabupaten Bogor menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara umur dan kepuasan pasien, tetapi ada hubungan bermakna antara jenis kelamin, pendidikan, pendapatan dan kepuasan pasien BPJS yang berobat di puskesmas.<sup>15</sup> Wahyu Kuntoro melaporkan bahwa tidak ada perbedaan kepuasan pelayanan puskesmas berdasarkan karakteristik usia, jenis kelamin, dan pekerjaan, namun ada perbedaan kepuasan yang bermakna antara pendidikan rendah dan tinggi.<sup>18</sup> Penelitian Christian Risnandi di Puskesmas Lingga Kabupaten Kubu Raya menyimpulkan bahwa ada hubungan bermakna antara pendidikan dan kepuasan pasien dan tidak ada hubungan bermakna antara usia, jenis kelamin, pekerjaan, dan kepuasan pasien rawat jalan.<sup>19</sup>

## KESIMPULAN

Kepuasan pasien rawat jalan terhadap pelayanan kefarmasian di RS 90,9% dan di puskesmas 96,6%. Persentase terbesar pasien rawat jalan di RS dan puskesmas adalah pada kelompok umur 40-59 tahun, jenis kelamin perempuan, pendidikan lanjutan, dan tidak bekerja/ ibu rumah tangga. Ada perbedaan yang bermakna pada kelompok umur, jenis kelamin, dan pendidikan pasien rawat jalan antara RS dan puskesmas. Tidak ada hubungan yang bermakna antara karakteristik (umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan) pasien rawat jalan dengan kepuasan pelayanan kefarmasian di RS maupun puskesmas.

## SARAN

Kepuasan pasien rawat jalan perlu ditingkatkan oleh pihak manajemen RS dan puskesmas dalam rangka meningkatkan mutu pelayanan. Hal-hal yang perlu diperhatikan, yaitu ketersediaan fasilitas untuk pasien (air minum, brosur obat, timbangan badan, atau lainnya), dan kecukupan tempat duduk di ruang tunggu pasien BPJS.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Prof. Sudibyo Supardi yang telah membantu mengumpulkan data penelitian, serta Puslitbang Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia selaku penyandang dana penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Republik Indonesia. Peraturan Pemerintah Nomor 51 Tahun 2009 tentang Pekerjaan Kefarmasian. Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 124. Jakarta: Sekretariat Negara; 2012.
2. Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2016.
3. Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 74 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2016.
4. Parasuraman A, Berry LL, Zeithaml VA. Guidelines for conducting service quality research. *Marketing Research*. 1990;2(6):34-44.
5. Koratiwida N. Hubungan karakteristik pasien dengan kepuasan terhadap pelayanan poliklinik umum Rumah Sakit Sumber Waras tahun 2003 [thesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2003.
6. Rahmawati IN, Wahyuningsih SS. Faktor pelayanan kefarmasian dalam peningkatan kepuasan pasien di pelayanan kesehatan. *Indonesian Journal on Medical Science*. 2016;3(1):88-95.

7. Lwanga, Kaggwa S, Lemeshow, Stanley, World Health Organization. Sample size determination in health studies: a practical manual / S. K. Lwanga and S. Lemeshow [Internet]. Geneva; World Health Organization; 1991 [cited 2019 April 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40062>
8. Baros WA. Kontribusi pengetahuan peserta Askes Sosial terhadap kepuasan layanan rawat jalan tingkat lanjut dan rawat inap PT Askes tahun 2011 [thesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2012.
9. Einurkhayatun B, Suryoputro A, Fatmasari EY. Analisis tingkat kepuasan pasien terhadap kualitas pelayanan rawat jalan di Puskesmas Duren dan Puskesmas Bergas Kabupaten Semarang tahun 2017. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2017;5(4):33–42.
10. Nurcahyo H, Marchaban, Sumarni. Hubungan Kualitas Pelayanan rawat Jalan Pada Era Jaminan Kesehatan Nasional Terhadap Kepuasan Pasien. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 2015;5(2):104-8.
11. Suharno N, Shihab MS. Pengaruh dimensi reliabilitas, dimensi tangibel dan dimensi empati terhadap loyalitas pasien. *Jurnal Manajemen dan Bisnis Sriwijaya*. 2012;10(19):1–16.
12. Syafii M. Tingkat kepuasan pasien dengan membandingkan antara persepsi dan harapan pasien di instalasi rawat jalan RSD dr. Soebandi Jember tahun 2011 [skripsi]. Jember: Univesitas Jember; 2011.
13. Candrawati AAAA, Suarjana IGK, Wirawan DN. Perbedaan kepuasan pasien pada puskesmas ISO dan puskesmas Non ISO di Kota Denpasar. *Public Health and Preventive Medicine Archive*. 2015 Jul;3(1):34–42. doi: 10.15562/phpma.v3i1.83
14. Gaghana VF, Siagian IET, Palandeng HMF. Tingkat kepuasan pasien Universal Coverage terhadap pelayanan kesehatan di Puskesmas Tuminting Manado. *Jurnal Kedokteran Komunitas dan Tropik*. 2014;2(1):22-6.
15. Budiman S, Herlina N. Hubungan status demografi dengan kepuasan masyarakat tentang pelayanan Jamkesmas di wilayah Puskesmas Tanjungsari Kabupaten Bogor Tahun 2010. *Jurnal Kesehatan Kartika*. 2010;1–17.
16. Yuniar Y, Handayani RS. Kepuasan pasien peserta Program Jaminan Kesehatan Nasional terhadap pelayanan kefarmasian di apotek. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2016;6(1):39–48.
17. Hidayati AN, Suryawati C, Sriatmi A. Analisis hubungan karakteristik pasien dengan kepuasan pelayanan rawat jalan Semarang Eye Center (SEC) Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2014;2(1):9–14.
18. Kuntoro W, Istiono W. Kepuasan pasien terhadap kualitas pelayanan di tempat pendaftaran pasien rawat jalan Puskesmas Kretek Bantul Yogyakarta. *Jurnal kesehatan Vokasional*. 2017;2(1):140-7.
19. Risnandi C. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kepuasan pasien rawat jalan di Puskesmas Lingga Kabupaten Kubu Raya [skripsi]. Jakarta: Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Saint Carolus; 2015.



## Efektivitas Formula Krim Tabir Surya Berbahan Aktif Ekstrak Etanol Biji Wali (*Brucea javanica* L. Merr)

### Effectivity of Sunscreen Cream Formulation Containing Ethanolic Extract of Wali (*Brucea javanica* L. Merr) Seed

Almira Amini\*, Candra Dwipayana Hamdin, Windah Anugrah Subaidah, Handa Muliasari

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

\*Email: Almira.amini@gmail.com

Diterima: 2 Agustus 2019

Direvisi: 13 Oktober 2019

Disetujui: 16 Oktober 2019

#### Abstrak

Intensitas sinar ultraviolet (UV) yang tinggi dapat menimbulkan efek negatif seperti eritema, *sunburn*, pigmentasi, penuaan dini pada kulit, dan kanker kulit. Efek tersebut dapat dicegah dengan penggunaan tabir surya. Wali (*Brucea javanica* L. Merr) merupakan salah satu tanaman dimana hampir seluruh bagiannya mengandung senyawa fenolik seperti fenol dan flavonoid. Senyawa tersebut terbukti memiliki efek sebagai tabir surya. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi dan menguji efektivitas krim tabir surya tipe minyak dalam air (M/A) dari biji buah Wali dengan konsentrasi 1 %. Pembuatan krim dilakukan dengan metode peleburan dan uji efektivitas krim dilakukan secara *in vivo* pada kulit mencit (*Mus musculus*). Krim tabir surya yang dibuat diuji sifat fisik dan efektivitas krim dengan melihat parameter perlindungan krim terhadap terbentuknya eritema pada kulit mencit. Eritema yang muncul pada kulit mencit diolah dan dianalisis dengan *ImageJ* dan SPSS v23 dengan metode *one way anova*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji Wali dapat diformulasi menjadi sediaan krim tabir surya dan krim ekstrak etanol biji Wali 1 % tersebut dapat melindungi kulit mencit dari terbentuknya eritema secara signifikan jika dibandingkan dengan kontrol negatif ( $p < 0.05$ ) setelah terpapar sinar UV B. Aktivitas penekanan eritema oleh krim ekstrak etanol biji Wali sebesar 93 %.

**Kata kunci:** Formulasi; Uji efektivitas; Krim tabir surya; Ekstrak biji Wali; Eritema

#### Abstract

High intensity of ultraviolet (UV) radiation causes several adverse effect such as erythema, *sunburn*, pigmentation, early senescence, and skin cancer. These effects can be prevented by using sun protection product. Wali (*Brucea javanica* L. Merr) is one of natural plants that contain phenol and flavonoid. These compounds are proven to have sunscreen effect. The purposes of this studies are to formulate and evaluate the effectivity of oil-in-water-type sunscreen cream using 1% ethanol extract of Wali seed. The sunscreen cream is developed by using a fusion method and the evaluation of the effectivity is conducted *in vivo* on the skin of mice (*Mus musculus*). The formulated sunscreen cream is then tested for its physical properties, including homogeneity, pH, spreadability, adhesion, and stability. The effectivity of the formulated cream is also tested by observing the formation of erythema on the skin of mice (*Mus musculus*). Erythema appearing on the mouse skin is analyzed with *ImageJ* and SPSS v23 using the one way anova method. The results showed that the ethanol extract of Wali seeds could be formulated into sunscreen cream. Furthermore, the formulated cream was also able to protect the mice skin against the formation of erythema significantly compared to negative controls ( $p < 0.05$ ) after exposure to UV B light by 93% erythema inhibition activity.

**Keywords:** Formulation; Effectivity test; Sunscreen cream; Wali seed extract; Erythema

## PENDAHULUAN

Sinar ultraviolet (UV) yang dipancarkan matahari dibagi menjadi tiga jenis yaitu UV A, UV B, dan UV C.<sup>1</sup> Saat ini, radiasi sinar UV menjadi salah satu kekhawatiran terbesar bagi masyarakat dunia karena intensitasnya yang semakin meningkat akibat penipisan lapisan ozon.<sup>2</sup> Tingginya intensitas radiasi UV dapat menimbulkan efek negatif seperti munculnya eritema yang merupakan ciri kerusakan kulit akibat sinar UV.<sup>3</sup> Paparan sinar UV yang berlebihan juga dapat menimbulkan beberapa masalah lain seperti munculnya *sunburn*, pigmentasi, dan penuaan dini kulit.<sup>4</sup>

Secara alami, kulit akan menyintesis melanin ketika terpapar sinar UV. Namun, paparan UV yang berlebihan menyebabkan kulit membutuhkan proteksi tambahan agar terhindar dari efek negatif UV. Proteksi tambahan tersebut dapat berupa zat yang mampu mengurangi transmisi sinar UV ke kulit dan dikenal sebagai zat tabir surya. Tabir surya bekerja dengan cara menyerap sinar maupun memantulkan kembali sinar UV yang terpapar ke kulit.<sup>5</sup>

Produk tabir surya di pasaran ditemukan dalam bentuk krim, *lotion*, maupun *spray*.<sup>4</sup> Produk tersebut umumnya mengandung zat kimia sintetis sebagai bahan aktif seperti oksibenzon, avobenzon, turunan PABA (p – aminobenzoic acid), TiO<sub>2</sub> dan ZnO.<sup>6</sup> Penggunaan senyawa sintetis yang berlebihan sering kali menimbulkan efek alergi, hipersensitivitas, terhambatnya sintesis vitamin D, dan akumulasi bahan tersebut juga dapat menimbulkan risiko kanker melanoma.<sup>7</sup> Selain itu, bahan aktif seperti TiO<sub>2</sub> dan ZnO yang dikemas dalam bentuk sediaan nanopartikel sering kali memiliki harga yang tinggi sehingga tidak terjangkau masyarakat.<sup>8</sup> Zat tabir surya dari bahan alam perlu dikembangkan untuk meminimalkan efek samping dan memberikan harga yang lebih terjangkau.

Senyawa bahan alam yang dilaporkan dapat berperan sebagai tabir surya adalah senyawa dengan cincin aromatis seperti golongan fenolik terutama flavonoid.<sup>9</sup> Salah satu tumbuhan yang dilaporkan memiliki

kandungan senyawa fenolik adalah *Brucea javanica* (L.) Merr yang dikenal dengan nama lokal Wali.<sup>10,11</sup> Ekstrak etanol biji Wali dilaporkan mengandung metabolit sekunder berupa golongan fenol, polifenol, dan flavonoid.<sup>12</sup> Senyawa fenolik pada biji Wali diperkirakan sebagai senyawa yang berperan besar menimbulkan efek antioksidan.<sup>11</sup> Penelitian Bagheri dkk, ekstrak etanol biji Wali memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan asam askorbat dan asam gallat pada konsentrasi 6,25 µg/mL.<sup>13</sup>

Kandungan senyawa fenol pada tumbuhan diduga memiliki aktivitas antioksidan dan kemampuan melindungi kulit dari sinar UV. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Alhabsyi dkk, dimana semakin tinggi aktivitas antioksidan dari suatu tumbuhan, menyebabkan tumbuhan tersebut memiliki kemampuan yang semakin baik dalam melindungi kulit dari sinar UV yang ditandai dengan adanya peningkatan nilai *sun protection factor* (SPF) dari ekstrak tumbuhan yang diuji.<sup>14</sup>

Masyarakat Indonesia secara empiris telah memanfaatkan tumbuhan Wali sebagai pengobatan tradisional untuk antikanker, antimalaria, penurun demam, antidiabetes, dan antidisentri.<sup>15,16</sup> Biji Wali yang dimanfaatkan sebagai zat tabir surya belum dikembangkan walaupun bagian buah tersebut memiliki potensi besar untuk dikembangkan sebagai bahan aktif tabir surya.

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formulasi krim tabir surya dari ekstrak etanol biji Wali. Krim tabir surya diuji efektivitasnya secara *in vivo* dengan melihat parameter perlindungan krim terhadap terbentuknya eritema pada kulit mencit.

## METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah eksperimental laboratorium. Kegiatan yang dilakukan adalah pembuatan ekstrak, skrining fitokimia ekstrak, pembuatan krim tabir surya, evaluasi sediaan gel, uji

efektivitas krim tabir surya secara in vivo, dan analisis data.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Mataram dengan nomor surat persetujuan 50/UN18.F7/ETIK/2019

### Alat dan bahan

Alat yang digunakan adalah inkubator (Sanyo), kotak radiasi UV, lampu UV B 200 (*Exoterra*), *rotary evaporator* (Hahn Shin), neraca analitik (Ohaus).

Bahan yang digunakan adalah biji Wali yang diperoleh di daerah Sesaot, Lombok Barat, asam stearat (Ecogreen Oleochemical), etanol (Brataco, 96%),  $\text{FeCl}_3$  (Merck, 1%), gliserin (Ecogreen Oleochemicals), HCl (Merck, 37%), indikator universal (Macherey-Nagel), krim *depilatories* (Veet), lanolin (Wujiang Jinyu), mencit Balb/c, metilparaben (Wuhu Huahai Bio Engineering), metilen biru 0.3 %, propilparaben (Wuhu Huahai Bio Engineering), serbuk magnesium, setil alcohol (Ecogreen Oleochemical), dan trietanolamin (Petronas chemical).

### Prosedur kerja

#### Pembuatan ekstrak

Biji Wali sebanyak 1,4 kg dikeringkan dengan tujuan untuk menghilangkan kadar air dari cangkang biji dan mempermudah proses pembukaan cangkang biji. Setelah cangkang biji dipisahkan dari isinya, diperoleh isi biji berwarna putih kekuningan sebanyak 704 g.

Serbuk biji Wali sebanyak 700 g diekstrak dengan 1,75 L etanol 96 % selama 24 jam dengan metode maserasi. Setelah proses maserasi selesai dilakukan filtrasi untuk memperoleh maserat. Proses ekstraksi diulangi sebanyak 2 kali. Maserat yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40 °C.<sup>13</sup>

#### Skrining fitokimia ekstrak

Skrining fitokimia dilakukan secara kualitatif dengan metode tabung meliputi uji fenol dengan meneteskan  $\text{FeCl}_3$  1 % dan

uji flavonoid dengan meneteskan HCl dan serbuk Mg pada ekstrak etanol biji Wali.

### Pembuatan Krim Tabir Surya

Campuran fase minyak terdiri dari bahan larut lemak yaitu setil alkohol, lanolin, dan asam stearat dileburkan pada penangas air hingga mencapai suhu 70 °C kemudian ditambahkan propil paraben. Campuran fase air terdiri dari bahan larut air seperti gliserin dan trietanolamin dileburkan pada sebagian aquades panas hingga mencapai suhu 70 °C lalu ditambahkan metil paraben.

Formula sediaan krim tabir surya dibuat dengan mengabungkan ekstrak etanol biji Wali, campuran fase air, dan fase minyak yang digerus secara konstan hingga terbentuk massa krim yang stabil (Tabel 1).

**Tabel 1. Formula krim tabir surya**

Bahan	Jumlah (%)	Fungsi
Ekstrak biji Wali	1	Bahan aktif
Setil alkohol	2	Pengental
Lanolin	1	emolien
Asam stearat	5	Emulgator
Trietanolamin	1	Emulgator
Gliserin	10	Humektan
Metilparaben	0.02	Pengawet
Propilparaben	0.2	Pengawet
Aquades	Ad 100	Pelarat

### Evaluasi sediaan gel

1. Organoleptis  
Pengamatan organoleptik yang dilakukan meliputi warna dan bau dari sediaan yang telah dibuat.<sup>17</sup>
2. Uji homogenitas  
Krim diambil secukupnya dan dioleskan pada lapisan kaca yang rata lalu dilihat apakah masih terdapat butiran kasar atau tidak.<sup>17</sup>
3. Uji pH  
Indikator universal dicelupkan dan didiamkan beberapa saat lalu sesuaikan perubahan warna dari indikator universal dengan standar pH universal.<sup>18</sup>
4. Uji daya sebar  
Krim sebanyak 0.5 g ditimbang dan diletakkan diantara 2 lapisan kaca

objek yang diberi beban 100 g. Pengukuran diameter krim yang menyebar dilakukan setelah kurang lebih 1 menit.<sup>19</sup>

5. Uji daya lekat

Krim diletakkan di antara dua kaca objek kemudian diberi beban 1 kg selama 5 menit. Kedua objek tersebut dipisahkan dengan menarik kaca objek yang di atas dengan beban seberat 80 g, sedangkan kaca objek yang di bawah ditahan dengan beban lainnya. Lamanya waktu yang diperlukan untuk memisahkan kedua objek tersebut dicatat sebagai waktu lekat.<sup>19</sup>

6. Uji stabilitas (*Freeze thaw cycle*)

Pengujian dilakukan selama enam siklus dengan menyimpan sediaan krim pada suhu  $4 \pm 2$  °C selama 24 jam lalu memindahkan sediaan krim pada suhu  $40 \pm 2$  °C selama 24 jam (satu siklus). Setelah itu dilakukan pengamatan apakah terdapat pemisahan fase dari sediaan krim.<sup>20</sup>

### Uji efektivitas krim tabir surya secara in vivo

Mencit yang diujikan diaklimatisasi selama 7 hari. Rambut mencit di bagian punggung dihilangkan dengan cara mengolesi krim *depilatories* sehingga diperoleh luas area punggung mencit yang terpapar kurang lebih 15 cm<sup>2</sup> (3x5 cm). Mencit dibagi menjadi tiga kelompok dimana setiap kelompok terdiri dari 3 ekor mencit. Kelompok pertama yaitu kelompok kontrol negatif yang diaplikasikan basis krim tanpa zat aktif (tidak mengandung ekstrak biji Wali), kelompok kedua adalah kelompok perlakuan yang diaplikasikan krim tabir surya ekstrak etanol biji Wali 1 %, dan kelompok ketiga adalah kelompok kontrol ekstrak yang hanya diaplikasikan ekstrak etanol biji Wali dengan dosis 30 mg/15 cm<sup>2</sup>. Basis, krim, dan ekstrak biji Wali dibiarkan kontak selama 1 jam dengan kulit mencit. Setiap kelompok akan diberi radiasi menggunakan lampu UV B selama delapan jam.<sup>21</sup> Eritema yang terbentuk pada kulit mencit diamati setelah 12 jam.

### Analisis data

Luas eritema pada kulit mencit ditentukan menggunakan *ImageJ* untuk selanjutnya dianalisis dengan metode *one way anova* menggunakan SPSS v23.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Ekstrak etanol biji Wali

Biji Wali diperoleh dari daerah Sesaot, Lombok Barat pada koordinat 8°32'44"S 116°14'27"E. Identifikasi sampel tumbuhan Wali dilakukan di Laboratorium Biologi Dasar, Universitas Mataram dengan nomor surat 46/UN18.7/LB/2018.

Proses ekstraksi biji Wali menggunakan etanol 96 % karena senyawa utama yang diinginkan dalam penelitian ini adalah kelompok senyawa fenol dan flavonoid dimana keduanya memiliki kelarutan yang baik dalam pelarut campuran polar seperti campuran akuades dan etanol.<sup>22</sup> Rendemen ekstrak etanol biji Wali yang diperoleh sebanyak 7,4%. Rendemen yang diperoleh lebih besar dari penelitian sebelumnya sebesar 2,7 %.<sup>13</sup> Perbedaan hasil tersebut dapat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan yang berbeda seperti adanya perbedaan suhu, alkalinitas, salinitas, radiasi UV, dan infeksi patogen.<sup>23</sup>

### Skrining fitokimia

Hasil pengujian skrining fitokimia ekstrak etanol biji Wali positif mengandung fenol dan flavonoid (Tabel 2).

**Tabel 2. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol biji Wali**

Senyawa	Hasil	Keterangan
Fenol	+	Hasil positif ditandai dengan perubahan warna larutan menjadi hitam
Flavonoid	+	Hasil positif ditandai dengan perubahan warna larutan menjadi orange

Kelompok senyawa fenol dan flavonoid pada ekstrak biji Wali tersebut sesuai dengan hasil skrining fitokimia yang

telah dilakukan sebelumnya oleh Helmi dkk., Rahayu dkk., dan Hasni dkk.<sup>12,24,25</sup> Selain positif mengandung senyawa fenol dan flavonoid, ekstrak biji Wali juga positif mengandung senyawa seperti alkaloid, tanin, dan triterpenoid.<sup>12,26</sup>

### Formulasi krim ekstrak etanol biji Wali

Pembuatan krim dilakukan dengan metode peleburan dimana semua bahan akan dilebur menjadi satu pada penangas air dan peleburan setiap bahan didasarkan atas penurunan titik leleh. Hal tersebut dilakukan untuk mencegah paparan panas yang berlebihan bagi bahan dengan titik leleh yang lebih rendah sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan bahan.<sup>27</sup>

Pembuatan krim menggunakan konsentrasi ekstrak biji Wali 1 %. Pemilihan konsentrasi tersebut berdasarkan perbandingan nilai  $IC_{50}$  Vitamin E dengan nilai  $IC_{50}$  dari ekstrak biji Wali. Penggunaan vitamin E sebagai pembanding dilakukan karena vitamin E seringkali digunakan dalam kosmetik dengan tujuan mencegah timbulnya eritema/antiinflamasi.<sup>28</sup> Dasar pemilihan konsentrasi tersebut digunakan karena belum ada penelitian sebelumnya yang menunjukkan konsentrasi efektif dari ekstrak etanol biji Wali sebagai krim tabir surya.

### Evaluasi sediaan krim ekstrak etanol biji Wali

Evaluasi pertama adalah evaluasi organoleptis meliputi bau dan warna serta homogenitas dari basis dan krim ekstrak etanol biji Wali 1 %. Evaluasi terakhir yang dilakukan adalah evaluasi stabilitas dari basis dan krim ekstrak biji Wali 1 %. Keduanya disimpan pada suhu berbeda yaitu suhu  $40 \pm 2$  °C dan suhu  $4 \pm 2$  °C selama 24 jam (satu siklus). Tujuan dari perlakuan tersebut adalah untuk mengetahui efek perubahan suhu terhadap stabilitas sediaan krim. Keadaan basis maupun krim ekstrak biji Wali 1 % setelah dilakukan penyimpanan dipercepat tidak menunjukkan adanya pemisahan fase maupun perubahan organoleptis dari segi

warna maupun bau (Tabel 3). Hal tersebut menunjukkan bahwa keduanya bersifat stabil dan tidak mengalami reaksi kimia yang menimbulkan perubahan warna dan bau selama proses penyimpanan dipercepat.<sup>30</sup>

Nilai pH setelah penyimpanan dipercepat tetap menunjukkan bahwa basis maupun krim ekstrak biji Wali 1 % masih mempertahankan nilai pH diangka 6 (Tabel 4). Hasil pengamatan dan pengujian kembali terhadap basis dan krim ekstrak etanol biji Wali 1 % setelah penyimpanan dipercepat, maka dapat dikatakan basis maupun krim ekstrak biji Wali dapat mempertahankan kestabilannya setelah dilakukan uji penyimpanan dipercepat.

**Tabel 3. Hasil pengamatan organoleptis dan homogenitas basis dan krim ekstrak biji Wali 1 %**

Parameter	Basis	Krim
Bau	Bau khas basis	Bau khas ekstrak biji Wali (berbau kacang tanah)
Warna	Putih	Putih tulang
Homogenitas	Homogen	Homogen

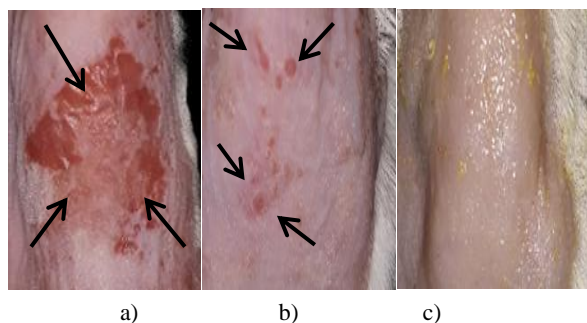
**Tabel 4. Hasil pengukuran pH, daya sebar, dan daya lekat basis dan krim ekstrak etanol biji Wali 1 %**

Parameter	Basis	Krim	Persyaratan
pH	$6,00 \pm 0,00$	$6,00 \pm 0,00$	$4-7,5^{18}$
Daya sebar ( $cm^2$ )	$6,20 \pm 0,08$	$6,04 \pm 0,08$	$5-7^{29}$
Daya lekat (detik)	$8,67 \pm 1,25$	$7,67 \pm 2,62$	$>4^{29}$

### Uji efektivitas krim ekstrak etanol biji Wali secara in vivo

Kelompok mencit pada penelitian ini disinari dengan lampu UV B yang memiliki panjang gelombang 294 nm selama 8 jam. Lampu UV B dipilih karena sinar UV B bersifat 1000 kali lebih poten dalam menimbulkan eritema jika dibandingkan dengan UV A.<sup>31</sup> Timbulnya eritema diamati setelah 12 jam penyinaran. Pemilihan waktu pengamatan setelah 12

jam karena eritema yang ditimbulkan oleh sinar UV B bersifat *delayed erythema*. Biasanya eritema muncul 6 jam setelah paparan sinar UV B dan mencapai puncaknya setelah 12-24 jam.<sup>32</sup> Setelah dilakukan penyinaran dan dilakukan pengamatan setelah 12 jam penyinaran, diperoleh hasil berupa munculnya eritema pada kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan. Sementara itu, kelompok kontrol ekstrak tidak didapati munculnya eritema (Gambar 1).



**Gambar 1. Efektivitas perlindungan krim ekstrak biji Wali pada kulit mencit terhadap paparan sinar UV B a) Kontrol negatif (mencit diolesi basis krim tanpa ekstrak biji Wali) ; b) Perlakuan (Diolesi krim ekstrak biji Wali) ; c) Kontrol ekstrak (hanya diolesi ekstrak biji Wali)**

Luas eritema yang muncul pada kulit mencit tersebut diolah menggunakan *imageJ*. Analisis data menggunakan SPSS v23 menunjukkan data luas eritema bersifat normal dan homogen ( $p > 0.05$ ). Uji *one way anova* dan diperoleh nilai  $p = 0.032$  yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada kelompok data tersebut. Analisis *post hoc* selanjutnya dilakukan untuk mengetahui kelompok yang berbeda secara signifikan. Hasil analisis *post hoc* menunjukkan bahwa rata-rata luas eritema pada kelompok kontrol negatif berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol ekstrak, sedangkan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ekstrak menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan (Tabel 5).

**Tabel 5. Luas eritema berdasarkan *imageJ***

Replikasi ke -	Luas Eritema (cm <sup>2</sup> )		
	Kontrol Negatif	Perlakuan	Kontrol Ekstrak
1	1.079	0.325	0
2	4.833	0.257	0
3	2.677	0.017	0
<b>Rata-rata</b>	<b>2.863 ± 1,538<sup>a</sup></b>	<b>0.199 ± 0,132<sup>b</sup></b>	<b>0 ± 0,000<sup>b</sup></b>

**Ket:** Huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan signifikan ( $p < 0.05$ )

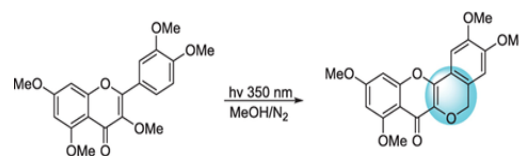
Hasil uji lua eritema menunjukkan bahwa basis krim yang diolesi pada mencit kelompok kontrol negatif tidak dapat memberikan efek perlindungan terhadap kulit mencit yang disinari dengan lampu UV B. Eritema tersebut muncul dikarenakan pada basis tidak terdapat senyawa aktif yang mampu menyerap sinar UV B yang dipaparkan ke kulit mencit, akibatnya sinar UV B tersebut akan menginisiasi pelepasan mediator-mediator inflamasi pada daerah kulit seperti histamin dan prostaglandin (PG) yang menyebabkan terjadinya vasodilatasi. Terjadinya vasodilatasi menyebabkan aliran darah dan infiltrasi leukosit ke jaringan kulit meningkat dan akhirnya terjadi eritema pada kulit.<sup>33</sup> Pada fase awal terjadinya eritema baik pada manusia maupun hewan uji seperti mencit, histamin diduga berperan dalam menimbulkan eritema tersebut akibat destabilisasi sel mast.<sup>34</sup> Selain histamin, terdapat pula mediator lain yang diduga berperan dalam menimbulkan dan mempertahankan eritema hingga 48-72 jam. Mediator inflamasi tersebut adalah prostaglandin yang disintesis oleh enzim siklooksigenase (COX) dari asam arakidonat. Peranan prostaglandin pada *late phase erythema* dibuktikan melalui penelitian berupa pemberian indometasin yang merupakan obat golongan NSAID (*Non Steroid Antiinflammatory Drug*) secara berulang pada beberapa responden dapat menekan kemunculan eritema setelah 24 jam pemaparan dengan sinar UV B.<sup>35</sup> Kadar prostaglandin akan mencapai puncaknya pada 18-24 jam setelah terpapar sinar UV



B.<sup>36</sup> Sintesis prostaglandin pada kasus eritema didominasi COX-2 dikarenakan radiasi UV merupakan salah satu stimulus yang dapat menginisiasi kerja COX-2 di epidermis.<sup>37</sup> Ekspresi dari COX 2 juga akan meningkat 24 jam setelah paparan sinar UV B.<sup>32</sup> Aktifnya COX-2 akan meningkatkan sintesis prostaglandin beserta metabolitnya terutama PGE<sub>2</sub> dan PGD<sub>2</sub>.<sup>36</sup>

Hasil penyinaran juga membuktikan bahwa krim ekstrak biji Wali 1 % dan ekstrak biji Wali mampu memberikan perlindungan terhadap kulit mencit yang ditunjukkan dengan tidak terbentuknya eritema pada kulit mencit yang diolesi ekstrak biji Wali dan muncul eritema minimal pada kulit mencit yang diolesi krim ekstrak biji Wali. Kemampuan formula krim ekstrak biji Wali 1 % dalam melindungi kulit mencit dari paparan sinar UV B secara statistik tidak berbeda signifikan dengan ekstrak biji Wali. Apabila dihitung secara matematis, pengolesan krim ekstrak biji Wali 1 % mampu menghambat munculnya eritema sebesar 93 %. Nilai tersebut diperoleh dengan cara membandingkan selisih rata-rata luas eritema pada kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan dengan rata-rata luas dari eritema yang muncul pada mencit kelompok kontrol negatif. Namun, ketika dilihat secara visual, kulit mencit yang diolesi krim ekstrak biji Wali masih menimbulkan eritema dengan luas rata-rata sebesar  $0.199 \pm 0.132 \text{ cm}^2$ . Salah satu faktor yang memungkinkan eritema masih timbul adalah jumlah dosis zat aktif yang terlalu kecil (*underdosage*).

Kemampuan ekstrak maupun formula dalam melindungi kulit mencit dari munculnya eritema setelah paparan sinar UV B disebabkan karena keduanya mengandung senyawa metabolit sekunder fenol dan flavonoid. Hampir seluruh kelompok senyawa fenol dan flavonoid dilaporkan memiliki kemampuan fotoproteksi karena dapat menyerap radiasi UV.<sup>38</sup> Penyerapan sinar UV oleh flavonoid akan menyebabkan terjadinya perubahan struktur dari flavonoid tersebut (Gambar 2).



**Gambar 2. Penyerapan sinar UV oleh quersetin pentametil eter<sup>39</sup>**

Mekanisme flavonoid dalam melindungi kulit dari paparan sinar UV adalah dengan cara menyerap sinar UV yang berpenetrasi ke kulit. Flavonoid memiliki struktur berupa ikatan rangkap terkonjugasi sehingga hampir seluruh flavonoid dapat berperan sebagai kromofor.<sup>40</sup> Flavonoid akan menyerap sinar UV dan menyebabkan terjadinya eksitasi elektron dari keadaan *ground state* menuju orbital dengan energi yang lebih tinggi.<sup>37</sup> Ketika mencit disinari dengan lampu UV B, maka flavonoid pada ekstrak maupun pada formula krim, akan menyerap sinar UV B yang memapar kulit mencit tersebut, dan ketika elektron kembali ke keadaan semula, sinar UV B yang diserap selanjutnya akan diemisikan namun dengan energi yang jauh lebih kecil. Sebagian besar energi sinar UV B, oleh flavonoid diubah menjadi energi panas yang tidak berbahaya untuk kulit. Mekanisme tersebut selanjutnya akan menghambat atau meminimalkan munculnya eritema akibat paparan dari sinar UV.

Flavonoid juga diperkirakan memiliki aktivitas antiinflamatori yang bekerja pada jalur arakidonat. Flavonoid dapat menghambat ekspresi dari COX-2 sehingga sintesis prostaglandin seperti PGI<sub>2</sub> dan PGE<sub>2</sub>, yang berperan penting dalam patogenesis eritema yang diinduksi oleh sinar UV juga akan terhambat.<sup>36</sup>

## KESIMPULAN

Formula krim tabir surya ekstrak biji Wali 1 % dapat diformulasi menjadi sediaan krim dan mampu memberikan perlindungan terhadap kulit mencit dari terbentuknya eritema setelah dipaparkan dengan sinar lampu UV B.

## DAFTAR RUJUKAN

- Ahmad, Shamim I, editors. Ultraviolet light in human health, diseases, and environment. Switzerland: Springer; 2017.
- McKenzie R. UV radiation in the melanoma capital of the world: What makes New Zealand so different? *American Institute of Physics Conferency Proceedings*. 2017;1810(1):1–8.
- Saewan N, Jimtaisong A. Photoprotection of natural flavonoids. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2013;3(9):129–41.
- Isfardiyana S, Safitri S. Pentingnya melindungi kulit dari sinar ultraviolet dan cara melindungi kulit dengan sunblock buatan sendiri. *Jurnal Inovasi dan Kewirausahaan*. 2014;3(2):126–33.
- Ahmad I, Agus ASR. Uji stabilitas formula krim tabir surya ekstrak umbi bawang dayak (*Eleutherine americana* L. Merr.). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*. 2013; 2(3):159–65.
- Latha MS, Martis J, Shobha V, Sham SR, Bangera S, Krishnankutty B, et al. Sunscreening agents: A review. *The Journal of Clinical Aesthetic Dermatology*. 2013; 6(1):16–26.
- Fauzi AR, Rina N. Merawat kulit dan wajah. Jakarta: Gramedia; 2012.
- Gadri A, Darijono ST, Mauludin R, Iwo MI. Formulasi sediaan tabir surya dengan bahan aktif nanopartikel cangkang telur ayam broiler. *Jurnal Matematika dan Sains*. 2012;17(3):89–97.
- Hogade MG, Patil B, Prashant D. Comparative sun protection factor determination of fresh fruits extract of cucumber vs marketed cosmetic formulation. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*. 2010;1(3):55–9.
- Hamdin CD, Muliasari H, Ihsan M. Efek hipoglikemis suspensi biji buah Wali (*Brucea javanica* (L.) Merr pada tikus Diabetes. *BioWallace JIIB*. 2017;3(2):88–93.
- Ablat A, Mohamad J, Awang K, Shilpi JA, Arya A. Evaluation of antidiabetic and antioxidant properties of *Brucea javanica* seed. *The Scientific World Journal*:2014:1–8.
- Helmi H, Susanti I, Agung NA, Kusen S. Antibacterial activity of belilik (*Brucea javanica* (L.) Merr) growth of enteropathogenic bacteria. *Journal of Biological Research*. 2015. 21(1):35–40.
- Bagheri E, Hajiaghaalipour F, Nyamathulla S, Salehen N. The apoptotic effects of *Brucea javanica* fruit extract against HT29 cells associated with p53 upregulation and inhibition of NF-κB translocation. *Dovepress*. 2018;12:657–71.
- Alhabsyi DF, Suryanto E, Wewengkang DS. Aktivitas antioksidan dan tabir surya pada ekstrak kulit buah pisang goroho (*Musa acuminata* L.). *Pharmacon*. 2014;3(2):107-14.
- Achmad, SA, Hakim EH, Makmur L, Syah YM, Juliawaty LD, Mujahidin D. Ilmu kimia dan kegunaan tumbuh-tumbuhan obat indonesia jilid 1. Bandung: Penerbit ITB; 2009.
- Muliasari H, Hamdin CD, Ananto AD IM. Hypoglycemic effect of *Brucea javanica* (L) Merr leaves and seed extract in alloxan-induced diabetic rats. *Proceeding of 2<sup>nd</sup> International Conference on Science and Technology*. 2017:62–7.
- Dewi R, Anwar E, Yunita KS. Uji stabilitas fisik formula krim yang mengandung ekstrak kacang kedelai (*Glycine max*). *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014. 1(3):194–208.
- Yumas M. Formulasi sediaan krim wajah berbahan aktif ekstrak metanol biji kakao non fermentasi (*Theobroma cacao* L) kombinasi madu lebah. *Jurnal Industri Hasil Perkebunan*. 2016; 11(2):75–87.
- Azkiya Z, Ariyani H, Nugraha T. Evaluasi sifat fisik krim ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. var. rubrum) sebagai antinyeri. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*. 2017;1(1):12–8.
- Oktaviasari L, Zulkarnain A. Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan lotion o/w pati kentang (*Solanum Tuberosum* L.) serta aktivitasnya sebagai tabir surya. *Majalah Farmaseutik*. 2017;13(1):9–27.
- Eff ARY, Pertiwi RD, Rakhmawati I, Utami TP. In-vitro and in-vivo sunscreen activity of active compounds isolated from fruits of *Phaleria marcocarpha* (Scheff.) Boerl. *Journal of Young Pharmacist*. 2018;10(2s):S106–10.



22. Rao USM, Abdurrazak M, Mohd KS. Phytochemical screening, total flavonoid and phenolic content assays of various solvent extracts of tepal of musa paradisiaca penyaringan fitokimia, jumlah asai kandungan flavonoid dan fenolik pelbagai ekstrak pelarut tepal Musa paradisiaca. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*. 2016; 20(5):1181–90.
23. Ramakrishna A, Ravishankar G. Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. *Plant Signaling & Behavior*. 2011;6(11):1720–31.
24. Rahayu MP, Wiryoendjoyo K, Prasetyo A. Uji aktivitas antibakteri ekstrak soxhletasi dan maserasi buah makassar (*Brucea javanica* L. Merr) terhadap bakteri *Shigella dysenteriae* ATCC 9361 secara *in-vitro*. *Jurnal Biomedika*. 2012. 2(1).
25. Hasni KU, Lubees ZIZ, Mohamad J, Varman M. *Brucea javanica* seeds as source of potential natural antioxidants to improve biodiesel thermal and oxidative stability. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*. 2017;13(3):207-12.
26. Pandiangan CPP. Aktivitas buah makassar (*Brucea javanica* (L.) Merr) sebagai antikanker. *Journal of agromedicine unila*. 2015;2(2):113-7.
27. Agarwal P. Pharmaceutical calculations. New York: Jones & Bartlett Learning; 2016.
28. Butler H. *Poucher's perfumes, cosmetics and soaps* 10<sup>th</sup> edition. Dordrecht. Kluwer Academic Publisher; 2000.
29. Ulaen SPJ, Banne Y SR. Pembuatan salep anti jerawat dari ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2012;3(2):45–9.
30. Shankar R, Sarangi B, Gupta R, Pathak K. Formulation and characterization of polyherbal cream for skin manifestations. *Journal of Asian Association of Schools of Pharmacy*. 2016;1:360–6.
31. Roberths SM, James RC, Williams PL. Principles of toxicology environmental and industrial applications third edition, New Jersey: John Wiley & Sons; 2015.
32. Grimes PE. Aesthetic and cosmetic surgery for darker skin type. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2008.
33. Rhodes L, Gledhill K, Masoodi M, Haylett A, Brownrigg M, Thody A, et al. The sunburn response in human skin is characterized by sequential eicosanoid profiles that may mediate its early and late phases. *The Federation of American Scienties for Experimental Biology Journal*. 2009; 23(11):3947–56.
34. Ruzicka, T. Eicosanoids and the Skin. Florida. CRC Press; 2000.
35. Rhodes L, Belgi G, Parslew R, McLoughlin L, Clough G, Friedmann P. Ultraviolet-B-induced erythema is mediated by nitric oxide and prostaglandin E2 in combination. *Journal of Investigate Dermatology*. 2001;117(4):880–5.
36. Auerbach, P, Cushing T, Harris NS. Auerbach's wilderness medicine seventh edition. New York: Elsevier Health Sciences; 2016.
37. Elmetts CA, Ledet J, Athar M. Cyclooxygenases: Mediators of UV-induced skin cancer and potential targets for prevention. *Journal of Investigate Dermatology*. 2014;134(10):2497-502.
38. Afaq S, Katiyar SK. Polyphenols: skin photoprotection and inhibition of photocarcinogenesis. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2011;11(14):1200–15.
39. Cetinkaya H, Kulak M, Karaman M, Karaman HS, Kocer F. Flavonoid accumulation behavior in response to the abiotic stress: can a uniform mechanism be illustrated for all plants ?. *Intech Open Scienc*. 2017. 151-65.
40. Sisa M, Bonnet SL, Ferreira D, Van Der Westhuizen JH. Photochemistry of flavonoids. *Molecules*. 2010; 15(8):5196–245.

## Aktivitas Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Kombinasi (-)-Epigallocatechin-Gallate (EGCG) dan Obat Antituberkulosis Lini Pertama

### Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Activity of (-)-Epigallocatechin-gallate (EGCG) and First-line Antituberculosis Drugs Combination

Anggita Mirzautika<sup>1\*</sup>, Isnaeni<sup>2</sup>, Djoko Agus Purwanto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Magelang, Magelang, Jawa Tengah, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

\*E-mail: anggita.mz@gmail.com

Diterima: 24 April 2019

Direvisi: 16 Oktober 2019

Disetujui: 13 Februari 2020

#### Abstrak

Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan global, bahkan terdapat peningkatan kasus *multidrug-resistant tuberculosis* di dunia. Oleh karena itu, diperlukan penelitian yang dapat menemukan obat antituberkulosis (OAT) yang lebih efektif untuk pengobatan tuberkulosis. Pada penelitian ini, efek (-)-epigallocatechin-gallate (EGCG) dari daun teh (*Camellia sinensis*) yang dikombinasikan dengan OAT lini pertama akan diamati dengan tujuan untuk mengetahui apakah EGCG memiliki aktivitas antituberkulosis dan dapat meningkatkan potensi OAT lini pertama secara *in vitro*. Aktivitas antituberkulosis EGCG ditentukan dengan metode *broth dilution* menggunakan media Middlebrook 7H9 pada konsentrasi 50, 100, 150, dan 200 ppm, kemudian ditentukan potensi OAT lini pertama sebelum dan setelah dikombinasikan dengan EGCG. Hasil penelitian menunjukkan aktivitas antituberkulosis EGCG pada konsentrasi 50 ppm dan 100 ppm sebesar 80%, konsentrasi 150 ppm sebesar 90%, dan konsentrasi 200 ppm sebesar 100%. Aktivitas OAT lini pertama sebelum dikombinasikan dengan EGCG tercapai  $\geq 90\%$  pada konsentrasi rifampisin 5 ppm, isoniazid 0,5 ppm, pirazinamid 50 ppm, dan etambutol 5 ppm. Sedangkan setelah dikombinasikan dengan EGCG, potensi masing-masing obat tersebut meningkat ditandai dengan aktivitas antituberkulosis tercapai  $\geq 90\%$  pada konsentrasi yang lebih rendah, yaitu rifampisin 0,5 ppm, isoniazid 0,25 ppm, pirazinamid 20 ppm, dan etambutol 2 ppm. Hasil tersebut menunjukkan bahwa potensi masing-masing OAT lini pertama meningkat setelah dikombinasikan dengan EGCG, serta EGCG memberikan efek potensiasi. Kesimpulan, EGCG dapat meningkatkan aktivitas OAT lini pertama.

**Kata kunci:** (-)-Epigallocatechin-gallate; Obat antituberkulosis lini pertama; Anti-*Mycobacterium tuberculosis*; Efek sinergis

#### Abstract

Tuberculosis is a global health problem, and there is even an increase in cases of *multidrug-resistant tuberculosis* in the world. Therefore, research is needed that can find new anti-tuberculosis drugs (OAT) that are more effective for tuberculosis treatment. In this study, the effect of (-)-epigallocatechin-gallate (EGCG) of tea leaves (*Camellia sinensis*) combined with the first-line OAT will be observed, in order to find out whether EGCG has anti-tuberculosis activity and can increase the potential of first-line OAT *in-vitro*. The anti-tuberculosis activity of EGCG was determined by *broth dilution* method using Middlebrook 7H9 media at concentration of 50, 100, 150, dan 200 ppm, then the potential of first-line OAT before and after combined with the EGCG was observed. The results showed that the activity of EGCG at concentration 50 ppm and 100 ppm could inhibit the *Mycobacterium tuberculosis* growth by 80%, at concentration 150 ppm by 90%, and at concentration 200 ppm by 100%. First-line OAT activity before combined with EGCG was  $\geq 90\%$  at 5 ppm rifampicin, 0.5 ppm isoniazid, 50 ppm pyrazinamide, and 5 ppm ethambutol. Whereas after combined with EGCG, the potential of each drug increased, marked by anti-tuberculosis activity achieved  $\geq 90\%$  at lower concentrations, i.e. rifampicin 0.5 ppm, isoniazid 0.25 ppm, pyrazinamide 20 ppm, and ethambutol 2 ppm. These results indicated that the potential of each first-line OAT increases after being combined with EGCG, and EGCG has potentiation effect when combined with those drugs. In conclusion, EGCG can increase the first-line OAT activity.

**Keywords:** (-)-Epigallocatechin-gallate; First-line antituberculosis drugs; Anti-*Mycobacterium tuberculosis*; Synergism effect

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan global. Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO), terdapat 8,6 juta kasus TB baru pada tahun 2012 dan sebanyak 1,3 juta meninggal dunia.<sup>1</sup> Pada tahun 2017, kasus TB yang tercatat di Indonesia ada sejumlah 442.000.<sup>2</sup> Permasalahan lain yang timbul kemudian adalah *multidrug-resistance* TB (MDR-TB), yaitu *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) yang telah resisten terhadap sedikitnya dua obat antituberkulosis (OAT) yang paling efektif, yaitu isoniazid (INH) dan rifampisin (RIF).<sup>3</sup> Dari 442.000 kasus TB di Indonesia, diperkirakan ada 8.600-15.000 kasus MDR-TB.<sup>2</sup> Pengobatan yang tidak adekuat merupakan salah satu faktor resiko MDR-TB. Penyebab pengobatan yang tidak adekuat antara lain lambatnya diagnosis, terlambat diketahui adanya resistensi obat, regimen kemoterapi yang tidak sesuai, penyediaan obat yang tidak adekuat dan tidak teratur, serta kepatuhan yang kurang, baik dari pihak pasien maupun klinisi.<sup>4</sup>

Pengobatan yang tidak adekuat merupakan salah satu faktor kegagalan dalam terapi, namun ada beberapa faktor lain ikut berperan yaitu kualitas obat yang kurang bagus, kegagalan pengobatan, perawatan penyakit sebelumnya, infeksi HIV dan penyakit diabetes. Dari hal tersebut, prediktor paling kuat untuk timbulnya kasus MDR-TB yaitu karena kesalahan dalam manajemen TB seperti penggunaan *single drug* untuk pengobatan TB, regimen yang gagal, kegagalan mengidentifikasi resistensi awal, inisiasi regimen yang tidak adekuat menggunakan OAT lini pertama, serta variasi bioavailabilitas OAT.<sup>5</sup>

Penelitian intensif diperlukan untuk mencapai pengobatan TB yang efektif, memperpendek durasi pengobatan, dan meminimalkan efek samping pengobatan TB. (-)-*Epigallocatechin-gallate* (EGCG) merupakan senyawa polifenol yang

ditemukan dalam teh hijau (*Camellia sinensis*), dan dilaporkan memiliki efek antimikroba. Penelitian sebelumnya tentang aktivitas antimikroba dari ekstrak teh dapat terjadi karena adanya ikatan kuat antara muatan negatif pada EGCG dengan muatan positif pada lapisan *lipid bilayer* bakteri Gram-positif. Senyawa katekin berpartisipasi ke dalam membran *lipid bilayer* yang menyebabkan struktur dan fungsi sel bakteri menurun, sehingga mengakibatkan kematian sel bakteri.<sup>6</sup> Penelitian yang dilakukan Anand dkk menunjukkan bahwa komponen utama polifenol teh hijau, yaitu EGCG memiliki kemampuan inheren untuk menurunkan transkripsi gen *Tryptophan-Aspartate-containing Coat Protein* (TACO) dalam makrofag manusia melalui kemampuannya menghambat faktor transkripsi SP1. Penurunan ekspresi gen TACO oleh EGCG dibarengi dengan penghambatan hidup *mycobacterium* dalam makrofag.<sup>7</sup>

EGCG mempunyai fungsi lain yaitu sebagai antioksidan yang dapat berperan menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*. Induksi dan aktivasi *reactive oxygen species* (ROS) dan sitokin *pro-inflammatory* TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor*) berperan penting dalam proliferasi *M. tuberculosis* pada sel *host* (*human monocytes*).<sup>8</sup> Fatima dkk telah melakukan penelitian secara *in vitro* dan menunjukkan berdasarkan potensi antioksidannya, EGCG dapat menghambat jalur ROS dan *reactive nitrogen intermediates* (RNI), selain itu EGCG juga memberikan hasil yang lebih baik dalam penghambatan ekspresi gen TNF- $\alpha$  dan MTB 85B dibandingkan OAT lini pertama lain.<sup>9,10</sup>

EGCG mempunyai aktivitas sebagai antituberkulosis, sehingga jika dikombinasikan dengan OAT lini pertama akan dapat meningkatkan potensi OAT tersebut. Kombinasi EGCG dengan OAT lini pertama dapat meningkatkan potensi antituberkulosis, maka pengobatan TB akan lebih efektif dan mencegah resiko resistensi obat.

## METODE

Metode yang digunakan pada penelitian ini menggunakan metode *broth dilution* dengan media Middlebrook 7H9 untuk menentukan aktivitas anti-tuberkulosis, mengacu pada metode standar yang digunakan untuk menguji aktivitas antituberkulosis di Institute of Tropical Disease, Universitas Airlangga, Surabaya, dan sesuai dengan metode yang digunakan pada penelitian Peñuelas-Urquides dkk dengan sedikit modifikasi.<sup>11</sup>

Tahap pertama yang dilakukan pada yaitu menentukan aktivitas anti-tuberkulosis masing-masing OAT lini pertama dan EGCG dengan metode *broth dilution* menggunakan media Middlebrook 7H9, kemudian diukur *optical density*-yang dihasilkan dengan Nephelometer.

Dipilih metode *broth dilution* tersebut karena pada penelitian yang telah dilakukan oleh Chen dkk menggunakan metode *broth dilution* dengan media Middlebrook 7H9 untuk menentukan aktivitas senyawa yang menghambat *M. tuberculosis*. Klancnik dkk juga menyarankan untuk evaluasi penentuan aktivitas antibakteri dari ekstrak tanaman sebaiknya menggunakan metode *broth dilution*.<sup>12,13</sup>

Penentuan aktivitas OAT lini pertama dilakukan untuk mengevaluasi potensi OAT terhadap *M. tuberculosis* H37Rv sebelum dikombinasikan dengan EGCG, sedangkan observasi aktivitas anti-tuberkulosis EGCG dilakukan untuk menentukan konsentrasi EGCG yang akan dikombinasikan dengan OAT.

Angka pertumbuhan adalah selisih *optical density* masing-masing campuran uji tiap waktu terhadap hari ke-0, sedangkan persentase hambatan pertumbuhan adalah persentase selisih angka pertumbuhan masing-masing campuran uji terhadap kontrol positif

dibandingkan angka pertumbuhan kontrol positif. Obat anti-tuberkulosis lini pertama dan EGCG memiliki aktivitas dalam menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* H37Rv jika masing-masing mampu menghasilkan hambatan pertumbuhan  $\geq 90\%$  terhadap kontrol positif.<sup>14</sup>

## Alat dan bahan

Bahan yang digunakan yaitu standar EGCG (kemurnian 98%) dari *Xi'an Rongsheng Biotechnology Co., Ltd.*, China, standar isoniazid (INH) dari *Second Pharma Co., Ltd.*, standar rifampisin (RIF) dari *Shenyang Antibiotic Manufacturer*, standar pirazinamid (PZA) dari *DIFC Co., Ltd.*, standar etambutol (EMB) dari *LUPIN Ltd.*, Dimethyl Sulfoxide (DMSO) p.a., Dimethyl Formamide (DMF) p.a., Aquadest, media Middlebrook 7H9 (Difco<sup>TM</sup>), media Lowenstein-Jensen (Difco<sup>TM</sup>). *M. tuberculosis* H37Rv ATCC strains diperoleh dari Institute of Tropical Disease, Universitas Airlangga Surabaya.

Alat yang digunakan yaitu Bio Safety Cabinet (Lab Gard), autoklaf (Biolab), inkubator (Mettler), dan Nephelometer (BD Phoenix Spec).

## Pembuatan inoculum dan larutan baku

Inokulum dibuat dari *M. tuberculosis* strain H37Rv yang telah ditumbuhkan pada media Lowenstein-Jensen, lalu dimasukkan ke dalam tabung berisi media *broth* Middlebrook 7H9, selanjutnya kekeruhannya dibandingkan dengan standar McFarland 0,5.

Larutan baku induk INH dan EMB dibuat dalam pelarut akuades, RIF dibuat dalam pelarut DMF, PZA dibuat dalam pelarut DMSO, dan EGCG dibuat dalam pelarut akuades panas. Larutan baku induk diencerkan ke dalam media *broth* Middlebrook 7H9 untuk membuat larutan

$$\text{Persentase hambatan} = \frac{\text{Angka pertumbuhan kontrol positif} - \text{angka pertumbuhan campuran uji}}{\text{Angka pertumbuhan kontrol positif}} \times 100\%$$

baku kerja INH, EMB, RIF, PZA dan EGCG dengan kadar yang diinginkan.<sup>11</sup>

### Penentuan aktivitas antituberkulosis OAT lini pertama dan EGCG

Campuran uji terdiri dari larutan baku kerja OAT dan EGCG dipipet sebanyak 1 mL, kemudian dimasukkan ke dalam tabung uji (kuvet) yang telah berisi 4 mL media Middlebrook 7H9 yang mengandung 0,5 mL inokulum *M. Tuberculosis strain* H37Rv setara dengan McFarland 0,5 ( $1,5 \times 10^8$  cfu/mL), dicampur hingga homogen.

Kontrol positif dibuat dengan menambahkan 0,5 mL inokulum *M. Tuberculosis strain* H37Rv yang setara dengan McFarland 0,5 ( $1,5 \times 10^8$  cfu/mL) ke dalam tabung uji (kuvet) yang telah berisi 4,5 mL media Middlebrook 7H9, dan dicampur homogen. Setiap sampel dilakukan replikasi sebanyak 2 kali (duplo).

Media Middlebrook 7H9 (kontrol negatif), kontrol positif, dan campuran larutan uji, masing-masing diinkubasi pada suhu 37°C selama 28 hari. Pengamatan *optical density* pada tiap sampel dilakukan dengan menggunakan Nephelometer.<sup>11</sup>

### Penentuan aktivitas antituberkulosis kombinasi OAT lini pertama dan EGCG

Konsentrasi EGCG yang dikombinasikan dengan masing-masing OAT lini pertama yaitu 150 ppm, merupakan konsentrasi dengan aktivitas antituberkulosis EGCG mencapai 90%.. Campuran uji terdiri dari larutan kombinasi OAT dan EGCG dengan konsentrasi OAT yang berbeda. Larutan

OAT dan EGCG masing-masing dipipet sebanyak 1 mL, kemudian dimasukkan ke dalam tabung uji yang telah berisi 3,5 mL media Middlebrook 7H9 yang mengandung 0,5 mL inokulum *M. tuberculosis strain* H37Rv setara dengan McFarland 0,5 ( $1,5 \times 10^8$  cfu/mL), selanjutnya dicampur homogen. Masing-masing sampel dilakukan replikasi sebanyak 2 kali (duplo).

Kontrol obat dibuat dengan memipet larutan baku kerja OAT pada konsentrasi yang digunakan sebanyak 1 mL dan kontrol uji dengan memipet larutan baku kerja EGCG 150 ppm sebanyak 1 mL, kemudian setiap sampel dimasukkan ke dalam tabung uji (kuvet) yang telah berisi 4 mL media Middlebrook 7H9 yang mengandung 0,5 mL inokulum *M. Tuberculosis strain* H37Rv setara dengan McFarland 0,5 ( $1,5 \times 10^8$  cfu/mL), lalu dicampur homogen. Tiap sampel dilakukan replikasi sebanyak 2 kali (duplo).

Kontrol positif dibuat sama seperti pada penentuan aktivitas antituberkulosis sebelumnya. Media Middlebrook 7H9 (kontrol negatif), kontrol positif, kontrol obat, kontrol uji dan campuran uji, masing-masing diinkubasi pada suhu 37°C selama 28 hari. Pengamatan *optical density* masing-masing sampel dilakukan menggunakan nephelometer.<sup>11</sup>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Obat anti-tuberkulosis lini pertama dan EGCG memiliki aktivitas dalam menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* H37Rv jika masing-masing mampu menghasilkan hambatan pertumbuhan  $\geq 90\%$  terhadap kontrol positif.<sup>14</sup>

**Tabel 1. Rerata angka pertumbuhan dan persentase hambatan pertumbuhan *M. tuberculosis* oleh EGCG (n=2)**

Sampel	Angka pertumbuhan (NTU)	Hambatan pertumbuhan (%)
Kontrol positif	$0,10 \pm 0,007$	$0 \pm 0,007$
EGCG 200 ppm	$0,00 \pm 0,000$	$100 \pm 0,000$
<u>EGCG 150 ppm</u>	$0,01 \pm 0,007$	$90 \pm 0,007$
EGCG 100 ppm	$0,02 \pm 0,007$	$80 \pm 0,007$
EGCG 50 ppm	$0,02 \pm 0,007$	$80 \pm 0,007$

EGCG = (-)-Epigallocatechin-gallate

Data awal yang yang diperoleh dalam riset ini adalah rerata angka pertumbuhan dan persentase hambatan pertumbuhan *M. tuberculosis* oleh EGCG (Tabel 1). Konsentrasi EGCG yang mampu menghasilkan hambatan pertumbuhan 90% adalah 150 ppm, yang selanjutnya digunakan untuk kombinasi dengan OAT lini pertama. Rerata angka pertumbuhan dan persentase hambatan pertumbuhan *M. tuberculosis* oleh masing-masing OAT

sebelum dan setelah dikombinasikan dengan EGCG menunjukkan bahwa potensi masing-masing OAT lini pertama meningkat jika dikombinasikan dengan EGCG. Hal ini ditandai dengan konsentrasi OAT yang mampu menghasilkan hambatan pertumbuhan  $\geq 90\%$  setelah dikombinasikan dengan EGCG 150 ppm lebih rendah dari pada konsentrasi OAT sebelum dikombinasikan (Tabel 2,3,4,5).

**Tabel 2. Rerata persentase hambatan pertumbuhan *M. tuberculosis* oleh RIF sebelum dan setelah kombinasi dengan EGCG 150 ppm (n=2)**

Konsentrasi	Hambatan pertumbuhan <i>M. tuberculosis</i> (%)	Hambatan pertumbuhan <i>M. tuberculosis</i> (+ EGCG 150 ppm) (%)
	RIF	RIF
20 ppm	100 $\pm$ 0,000	-
10 ppm	100 $\pm$ 0,000	-
5 ppm	90 $\pm$ 0,014	90 $\pm$ 0,000
1 ppm	-	90 $\pm$ 0,000
0,5 ppm	-	90 $\pm$ 0,000
0,25 ppm	-	70 $\pm$ 0,007
0,2 ppm	80 $\pm$ 0,000	-

RIF = Rifampisin; EGCG = (-)-Epigallocatechin-gallate

**Tabel 3. Rerata persentase hambatan pertumbuhan *M. tuberculosis* oleh INH sebelum dan setelah kombinasi dengan EGCG 150 ppm (n=2)**

Konsentrasi	Hambatan pertumbuhan <i>M. tuberculosis</i> (%)	Hambatan pertumbuhan <i>M. tuberculosis</i> (+ EGCG 150 ppm) (%)
	INH	INH
5 ppm	100 $\pm$ 0,000	-
1 ppm	100 $\pm$ 0,000	90 $\pm$ 0,000
0,5 ppm	90 $\pm$ 0,000	90 $\pm$ 0,000
0,25 ppm	80 $\pm$ 0,000	90 $\pm$ 0,000
0,1 ppm	-	80 $\pm$ 0,014

INH = Isoniazid; EGCG = (-)-Epigallocatechin-gallate

**Tabel 4. Rerata persentase hambatan pertumbuhan *M. tuberculosis* oleh PZA sebelum dan setelah kombinasi dengan EGCG 150 ppm (n=2)**

Konsentrasi	Hambatan pertumbuhan <i>M. tuberculosis</i> (%)	Hambatan pertumbuhan <i>M. tuberculosis</i> (+ EGCG 150 ppm) (%)
	PZA	PZA
100 ppm	100 $\pm$ 0,000	-
50 ppm	90 $\pm$ 0,000	90 $\pm$ 0,000
25 ppm	80 $\pm$ 0,007	90 $\pm$ 0,000
20 ppm	70 $\pm$ 0,000	90 $\pm$ 0,000
10 ppm	-	80 $\pm$ 0,014

PZA = Pirazinamid; EGCG = (-)-Epigallocatechin-gallate

**Tabel 5. Rerata persentase hambatan pertumbuhan *M. tuberculosis* oleh EMB sebelum dan setelah kombinasi dengan EGCG 150 ppm (n=2)**

Konsentrasi	Hambatan pertumbuhan <i>M. tuberculosis</i> (%)	Hambatan pertumbuhan <i>M. tuberculosis</i> (+ EGCG 150 ppm) (%)
	EMB	EMB
10 ppm	100 ± 0,000	90 ± 0,007
5 ppm	90 ± 0,007	90 ± 0,000
2 ppm	-	90 ± 0,000
1 ppm	80 ± 0,014	80 ± 0,007
0,5 ppm	70 ± 0,007	-

EMB = Etambutol; EGCG = (-)-Epigallocatechin-gallate

Potensi masing-masing OAT lini pertama bisa meningkat setelah dikombinasikan dengan EGCG disebabkan oleh mekanisme penghambatan pertumbuhan *M. tuberculosis* oleh OAT tersebut dengan EGCG berbeda, sehingga terjadi efek potensiasi. Mekanisme EGCG dalam menghambat pertumbuhan bakteri belum benar-benar dijelaskan. Penelitian yang dilakukan oleh Anand dkk menunjukkan bahwa komponen utama dari polifenol teh hijau, yaitu EGCG memiliki kemampuan inherent untuk menurunkan transkripsi gen *host tryptophan-aspartate containing-coat protein* (TACO) dalam makrofag manusia. Gen TACO tersebut telah menunjukkan peran penting pada penahanan proses pematangan fagosom yang mengandung *M. tuberculosis* patogen dalam makrofag. Penurunan ekspresi gen TACO oleh EGCG dibarengi dengan penghambatan hidup *M. tuberculosis* dalam makrofag. Berdasarkan hasil tersebut, EGCG berpotensi digunakan sebagai pencegahan infeksi tuberkulosis.<sup>7</sup>

Beberapa penelitian juga menyatakan hipotesis tentang aktivitas antimikroba dari ekstrak teh dapat terjadi karena adanya ikatan kuat antara muatan negatif dari EGCG dengan muatan positif pada lapisan *lipid bilayer* pada bakteri Gram-positif. Senyawa katekin berpartisipasi ke dalam membran *lipid bilayer* yang menyebabkan struktur dan fungsi sel bakteri menurun, sehingga akhirnya mengakibatkan kematian sel bakteri tersebut.<sup>6</sup>

EGCG mempunyai fungsi yang berbeda selain fungsi sebagai antimikroba, yaitu sebagai antioksidan yang juga dapat berperan menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*. Fatima dkk telah melakukan penelitian secara *in vitro* mengenai hal tersebut, dan menunjukkan bahwa karena sifat antioksidannya, EGCG dapat menghambat jalur ROS dan RNI, selain itu EGCG juga memberikan hasil yang lebih baik dalam penghambatan ekspresi gen TNF- $\alpha$  dan MTB 85B dibandingkan dengan OAT lini pertama lain.<sup>9,10</sup>

Mekanisme penghambatan dari pertumbuhan *M. tuberculosis* oleh OAT berbeda dengan EGCG yaitu, RIF dapat menghambat *DNA-dependent RNA polymerase* dari mikobakteri, INH dapat mengganggu sintesis asam mikolat sehingga dinding *M. tuberculosis* tidak terbentuk, PZA mengganggu energetika membran bakteri dan menghambat transportasi membran, serta EMB mengganggu biosintesis dinding sel arabinogalactan.<sup>15,16</sup>

EGCG memiliki aktivitas antituberkulosis dan dapat meningkatkan potensi OAT lini pertama (RIF, INH, PZA dan EMB). Jika terapi penyakit TB menggunakan EGCG sebagai komplemen, diharapkan dapat menurunkan dosis OAT yang digunakan, dan meminimalkan efek samping OAT tersebut serta menurunkan toksisitas OAT, sehingga terapi akan lebih efektif, serta timbulnya resistensi obat dapat dicegah dan ditangani.

## KESIMPULAN

(-)-Epigallocatechin-gallate (EGCG) memiliki aktivitas antituberkulosis dan secara potensiasi dapat meningkatkan potensi OAT lini pertama jika dikombinasikan bersama.

## SARAN

Penelitian ini menyarankan adanya penelitian lebih lanjut mengenai penentuan aktivitas OAT lini pertama yang dikombinasikan dengan EGCG terhadap MDR-TB, serta penelitian mengenai penentuan regimen dosis EGCG dan teh hijau untuk terapi komplemen pasien TB sehingga terapi menjadi lebih efektif.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi atas pendanaan riset ini dan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya atas bantuan sarana dan prasarana selama pelaksanaan penelitian.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Global Tuberculosis Report 2013. Geneva: World Health Organization; 2013.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi TBC di Indonesia. Diperoleh dari: <https://www.tbindonesia.or.id/page/view/11/situasi-tbc-di-indonesia> [Diakses 2019 Oktober 15].
3. World Health Organization. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) October 2013 Update. Diperoleh dari: [www.who.int/tb/challenges/mdr](http://www.who.int/tb/challenges/mdr) [Diakses 2013 November 27].
4. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006 Oct;61:158-163.
5. Mulu W, Mekonnen D, Yimer M, Admassu A, Abera B. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. *African Health Sciences*. 2015 June;15(2):368-377.
6. Koech KR, Wachira FN, Ngure RM, Wanyoko JK, Bii CC, Karori SM, et al. Antimicrobial, synergistic and antioxidant activities of tea polyphenols. In: A. Méndez-Vilas, Ed. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. Badajoz: Formatex Research Center; 2013. p. 971-981.
7. Anand PK, Kaul D, Sharma M. Green tea polyphenol inhibits *Mycobacterium tuberculosis* survival within human macrophages. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2006 Nov;38:600-609.
8. Das S, Tanwar J, Hameed S, Fatima Z. Antimicrobial potential of epigallocatechin-3-gallate(EGCG): a green tea polyphenol. *Journal of Biochemical and Pharmacological Research*. 2014 September;2(3):167-174.
9. Fatima Z, Hameed S, Islam N. Epigallocatechin-3-gallate(EGCG), a green tea polyphenol suppresses bacilli-induced augmented expression of *Mycobacterium tuberculosis* 85B and proinflammatory TNF- $\alpha$  in human monocytes. *International Journal of Scientific and Research Publications*. 2012 February;2(2):1-6.
10. Fatima Z, Hameed S, Islam N. Green tea polyphenol (EGCG) is a better inhibitor of TNF- $\alpha$  and MTB 85B antigen in human monocytes than known antioxidants and antibiotics. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013 March;112:131-137.
11. Peñuelas-Urquides K, Villarreal-Treviño L, Silva-Ramírez B, Rivasdeneyra-Espinoza L, Said-Fernández S, Bermúdez de León M. Measuring of *Mycobacterium tuberculosis* growth. A correlation of the optical measurements with colony forming units. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2013 Mei;44(1):287-290.
12. Chen C, Song F, Wang Q, Abdel-Mageed WM, Guo H, Fu C, et al. A marine-derived *Streptomyces* sp. MS449 produces high yield of actinomycin X2 and actinomycin D with potent anti-tuberculosis activity. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2012 April;95:919-927.
13. Klancnik A, Piskernik S, Jersek B,



- Mozina SS. Evaluation of diffusion and dilution methods to determine the antibacterial activity of plant extracts. *Journal of Microbiological Methods*. 2010 May;81(2):121-126.
14. Gupta R, Thakur B, Singh P, Singh HB, Sharma VD, Katoch VM, et al. Anti-tuberculosis activity of selected medicinal plants against multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Indian Journal of Medical Research*. 2010 June;131:809-813.
15. Sulistia GG. *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
16. Silva PEAD, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *M. tuberculosis*: classical and new drugs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011 May;66:1417-1430.

## Perdagangan Bebas Produk Farmasi dan Alat Kesehatan serta Kesiapan Memenuhi Persyaratan Cetak Biru Masyarakat Ekonomi ASEAN

### *Free Trade in Pharmaceutical Products and Medical Devices as well as Readiness to Meet the ASEAN Economic Community Blueprint Requirements*

Lukman Prayitno,<sup>1</sup>\* Max Joseph Herman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pusat Penelitian dan Pengembangan Humaniora dan Manajemen Kesehatan, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Pusat Penelitian dan Pengembangan Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan, Jakarta, Indonesia

\*E-mail: yohaneslukman@gmail.com

Diterima: 10 Juli 2019

Direvisi: 11 November 2019

Disetujui: 3 Februari 2020

#### Abstrak

Implementasi Masyarakat Ekonomi ASEAN (MEA) sebagai langkah strategis Pemerintah Indonesia berdampak terhadap globalisasi ekonomi. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu studi tentang perdagangan bebas produk farmasi dan alat kesehatan (alkes) terutama kesiapan untuk memenuhi persyaratan cetak biru MEA. Penelitian ini menggunakan metode kualitatif dan kuantitatif. Data diperoleh dari hasil *round table discussion* (RTD) “Perdagangan Bebas Barang dan Jasa Kesehatan di ASEAN” yang melibatkan Kemenkes, Kemendag, dan BPOM. RTD bertujuan mendapatkan informasi kesiapan memenuhi cetak biru MEA. Data sekunder ekspor dan impor produk farmasi dan alat kesehatan diperoleh dari Kemendag. Hasil kajian menunjukkan antara tahun 2013 sampai 2017 terdapat 70–72 jenis produk yang diekspor ke 9 negara ASEAN dan nilainya jauh di atas nilai impor. Persyaratan terkait *tariff measure* (TM) meliputi pengkajian otomatis *Most Favored Nation* (MFN) dan pembuatan regulasi prosedur *trade remedies* oleh Kemenkes dan Kemendag. Beberapa persyaratan terkait *non-tariff measure* (NTM) seperti implementasi *ASEAN Common Technical Dossier* (ACTD), implementasi perjanjian pelaksanaan inspeksi *Good Manufacturing Practice*, finalisasi dan implementasi perjanjian pelaporan bioekivalensi, finalisasi perjanjian terkait obat tradisional dan suplemen kesehatan sudah dilaksanakan oleh BPOM dan industri. Persyaratan penyederhanaan *certificate of origin* formulir D, penyederhanaan prosedur sertifikasi operasi dan realisasi sertifikasi mandiri ASEAN masih belum spesifik Kemenkes perlu berkoordinasi dengan BPOM dan Kemendag dalam pembuatan dan pelaksanaan regulasi terkait cetak biru MEA.

**Kata kunci:** Masyarakat Ekonomi ASEAN; Perdagangan bebas barang; Produk farmasi dan alat kesehatan; Cetak biru MEA

#### Abstract

The implementation of the ASEAN Economic Community (AEC) as an Indonesian Government's strategic step has an impact on economic globalization. The study on pharmaceutical products and medical devices free trade was done using qualitative and quantitative methods. The data were collected from a round table discussion about "Free Trade in Health Goods and Services in ASEAN" which involved the Ministry of Health (MoH), Ministry of Trade (MoT), and National Agency for Drug and Food Control (NADFC). The discussion aimed to obtain information on the readiness to meet the AEC blueprint. Secondary data on export and import of pharmaceutical products and medical devices were obtained from the MoT. The results of the study show that between 2013 and 2017 there were 70-72 product items exported to 9 ASEAN countries with a value much greater than the import. The tariff measure (TM) requirements included the Most Favored Nation (MFN) assessment and regulation of the trade remedy procedure by MoH and MoT. The implementation of ASEAN Common Technical Dossier (ACTD) and Good Manufacturing Practice inspection agreements, Bioequivalence reporting agreements, agreements related to traditional medicines and health supplement have been done by NADFC and industry. The simplification of Certificate of Origin, operation certification procedures and realization of ASEAN self-certification have to be specified. MoH must coordinate with NADFC and MoT in deciding and implementing regulations.

**Keywords:** ASEAN Economic Community; Free trade in goods; Pharmaceutical products and medical devices; AEC blueprint

## PENDAHULUAN

Masyarakat Ekonomi ASEAN (MEA) merupakan bentuk integrasi ekonomi di kawasan ASEAN. MEA bertujuan untuk membentuk kawasan ekonomi yang berdaya saing tinggi dan mendorong terjadi pemerataan pembangunan ekonomi yang terintegrasi ke dalam ekonomi global. Dalam upaya perwujudannya, MEA mengacu pada Cetak Biru Masyarakat Ekonomi ASEAN (*AEC Blueprint*). Secara umum *AEC Blueprint 2025* mempunyai 5 karakteristik, yaitu ekonomi yang terintegrasi dan terpadu, kompetitif, inovatif dan dinamis dengan peningkatan hubungan dan kerjasama sektoral serta terintegrasi dengan ekonomi global.<sup>1</sup>

Sesuai dengan prinsip *World Trade Organization (WTO)*, proses perdagangan bebas barang dan jasa di ASEAN bersifat progresif, yakni setiap negara Anggota ASEAN tidak diperkenankan untuk menarik kembali komitmen yang telah disepakati (*no backtracking*). Oleh karena itu, hal-hal yang dibahas dalam perdagangan bebas barang adalah penghapusan tarif barang masuk, penghapusan hambatan non tarif, penerapan ketentuan asal barang, fasilitasi perdagangan, integrasi kepabeanan, penerapan *ASEAN Single Window (ASW)*, penyelarasan standar, regulasi teknis dan prosedur penilaian kesesuaian.<sup>2</sup>

Industri farmasi Indonesia saat ini berjumlah 206 industri yang terdiri dari 4 BUMN, 178 industri swasta, dan 24 industri multinasional.<sup>3</sup> Saat ini kurang lebih 70% kebutuhan obat sudah dapat diproduksi industri farmasi di dalam negeri walaupun masih sangat tergantung dengan bahan baku impor. Lebih dari 90% bahan baku yang digunakan diimpor terutama dari China dan India.<sup>4</sup> Nilai total impor bahan baku farmasi tahun 2014 mencapai Rp. 14,8 triliun. Sumber daya manusia yang ahli dan profesional untuk memproduksi bahan baku obat jumlahnya masih sangat terbatas, keadaan infrastruktur juga masih terbatas, serta belum ada kebijakan kuat dan sistematis

yang dapat mengadvokasi, mengendalikan, dan mengarahkan seluruh pemangku kepentingan.<sup>4</sup>

Data perizinan yang diterbitkan oleh Kemenkes, per 30 April 2017 menunjukkan ada pertumbuhan industri alat kesehatan dalam negeri. Jumlah sarana produksi alat kesehatan meningkat dari 202 sarana pada tahun 2015 menjadi 489 dan 615 sarana pada tahun 2016 dan 2017.<sup>5</sup> Akan tetapi, peningkatan jenis alkes yang diproduksi di Indonesia kurang signifikan karena kebanyakan industri baru cenderung memilih untuk memproduksi jenis alkes yang memiliki pangsa pasar besar di Indonesia meskipun sudah ada pesaingnya.

Implementasi MEA merupakan salah satu langkah strategis yang diambil oleh pemerintah Indonesia dalam memanfaatkan globalisasi ekonomi. Pemberlakuan MEA dapat meningkatkan perdagangan intra-regional serta meningkatkan persaingan untuk mendapatkan investasi, produksi, dan perdagangan di kawasan ASEAN. Posisi sebuah negara pada perdagangan bebas dapat diketahui melalui data sekunder ekspor dan impor. Aktivitas perdagangan berguna untuk mengukur daya saing. Pada umumnya pasar ekspor memiliki tingkat persaingan yang tinggi sehingga secara tidak langsung ekspor juga merupakan indikator efisiensi sektor industri saat menghadapi kompetisi lebih ketat dan lebih intensif. Data perdagangan bebas produk farmasi di lingkup ASEAN penting untuk mengetahui kesiapan Indonesia dalam berkompetisi di tingkat global. Untuk mengantisipasi semakin cepatnya proses perdagangan bebas barang, khususnya produk farmasi dan alat kesehatan, diperlukan data dan kajian kebijakan mengenai perdagangan bebas produk farmasi dan alat kesehatan serta kesiapan memenuhi persyaratan cetak biru MEA.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif dan kuantitatif yang bertujuan untuk memberikan pemahaman mengenai kesiapan memenuhi persyaratan cetak biru MEA. Secara garis besar dalam konteks perdagangan bebas barang, persyaratan cetak biru MEA adalah *Tariff Measure* (TM) dan *Non-Tariff Measure* (NTM). Data diperoleh melalui *round table discussion* (RTD) dengan peserta mencakup perwakilan dari Kementerian Kesehatan, Kementerian Perdagangan dan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Dalam RTD dibahas isu mengenai TM terkait kemungkinan penerapan *Most Favoured Nation* (MFN) otomatis dan peninjauan prosedur *trade remedies* yang berlaku. Isu terkait NTM adalah *ASEAN Common Technical Dossier* (ACTD)/*ASEAN Common Technical Requirements* (ACTR), *Mutual Recognition Arrangement* (MRA) on *Good Manufacturing Practice* (GMP), *MRA on Bioequivalence* (BE), payung hukum suplemen kesehatan dan obat tradisional, *Certificate of Origin* (CO), *Operation Certification Procedure* (OCP), sertifikasi mandiri ASEAN, fasilitasi perdagangan seperti *ASEAN Single Window* (ASW), *ASEAN Trade Repository* (ATR), dan *ASEAN Solution for Investment, Services and Trade* (ASSIST). Data sekunder

ekspor dan impor antara 9 negara ASEAN diperoleh dari Kemendag.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Data ekspor dan impor produk farmasi dan alat kesehatan

Data ekspor dan impor produk farmasi dan alat kesehatan antar 9 negara ASEAN yang diperoleh dari Kementerian Perdagangan mencakup Brunei, Kamboja, Laos, Malaysia, Myanmar, Filipina, Singapura, Thailand, dan Vietnam. Data tersebut berasal dari 99 jenis produk yang pernah diekspor dan atau diimpor oleh Indonesia tahun 2013-2017 (Tabel 1).

Nilai ekspor produk farmasi dan alat kesehatan Indonesia meningkat dari tahun 2013 hingga Agustus 2017 sedangkan nilai impor mengikuti pola gergaji (naik-turun). Perbandingan nilai ekspor terhadap impor menunjukkan nilai yang naik, yaitu nilai ekspor 2,35 kali hingga 3,2 kali dari nilai impor.

Data ekspor menunjukkan bahwa 9 negara ASEAN setiap tahun melakukan impor produk farmasi dan alat kesehatan dari Indonesia (Tabel 2), terutama Singapura, Filipina, dan Thailand. Ini menandakan produk farmasi dan alat kesehatan Indonesia bisa diterima di semua Negara ASEAN. Setiap tahun dari tahun 2013 sampai 2017 terdapat 70 – 72 item produk yang diekspor.

**Tabel 1. Nilai ekspor dan impor Indonesia tahun 2013-Agustus 2017**

No	Keterangan	Tahun				
		2013	2014	2015	2016	2017 (s/d Agustus)
1	Ekspor (USD)	163.628.057	196.600.114	246.546.713	287.176.639	209.186.542
2	Impor (USD)	69.515.716	84.585.118	97.918.636	93.612.304	65.327.616

**Tabel 2. Total prosentase ekspor produk farmasi dan alat kesehatan ke ASEAN**

No	Negara	Total prosentase ekspor				
		2013	2014	2015	2016	2017 (s/d agustus)
1	Brunei	0,29	0,29	0,18	0,15	0,16
2	Kamboja	4,11	3,49	3,5	3,04	2,71
3	Laos	0,01	0,08	0,03	0,04	0,03
4	Malaysia	9,79	7,26	15,66	10,84	6,33
5	Myanmar	7,72	9,69	8,51	7,21	6,39
6	Filipina	35,32	35,22	31,31	24,97	24,38
7	Singapura	6,7	7,42	11,17	23,58	36,96
8	Thailand	22,98	24,23	23,6	22,02	15,69
9	Vietnam	13,08	12,32	6,04	8,15	7,35

**Tabel 3. Total prosentase ekspor produk farmasi dan alat kesehatan  $\geq 1\%$** 

No	HS Code	Prosentase ekspor $\geq 1\%$				
		2013	2014	2015	2016	2017 (s/d Agustus)
1	3002.20.90.10				1,04	1,4
2	3002.30.00.00			1,91	3,28	4,8
3	3003.10.20.00	1,79		2,3	2,16	
4	3003.20.00.00	2,58	2,08	2,12	2,13	1,8
5	3004.10.16.00	1,38	1,96	1,02		
6	3004.10.21.00		1,82	18,36	3,98	
7	3004.10.29.00	26,22	31,98	16,03	27,32	28,8
8	3004.20.79.00	1,87				
9	3004.50.91.00	5,32	2,97			
10	3004.90.30.00				2,17	2,1
11	3004.90.59.10	1,49	2,29	1,96	1,01	
12	3004.90.81.00			2,42	4,48	3
13	3004.90.82.00			1,14	1,66	
14	3004.90.94.00	3,01	2	1,28	1,17	
15	3004.90.95.00	6,15	4,24	3,81	1,69	1,9
16	3004.90.98.00			2,46	3,61	6,1
17	3005.90.10.00	1,11	1,34	1,32	4,25	5,5
18	3006.10.10.00	21,46	21,42	11,9	5,19	4,8
19	3006.30.20.00				1,93	3,1
20	3006.40.10.00				1,08	1,2
21	3006.60.00.00	9,85	6,68	5,18	5,42	7,1
22	3006.70.00.00			1,42		
23	3504.00.00.00	1,77	2,25	2,01	1,84	1,6
24	3507.10.00.00	7	5,99	13,02	15,52	15,3
Total		91	87,02	89,66	90,93	88,5

Harmonized System (HS) Code adalah kode nomor yang tersusun sistematis dalam mengklasifikasikan produk perdagangan dan disepakati secara internasional. Indonesia menggunakan sistem penomoran 10-digit dalam Buku Tarif Bea Masuk Indonesia (BTBMI). Lima produk utama yang secara konstan di ekspor ke Negara ASEAN dari tahun 2013-Agustus 2017 adalah HS code: 3004.10.29.00;3006.10.10.00;3507.10.00.00;3006.60.00.00;3004.90.94.00 (Tabel 3).

Terdapat 5-6 negara ASEAN setiap tahun mengeksport produk farmasi dan alat kesehatan ke Indonesia. Dari tahun 2013–2017 nilai impor produk mempunyai kecenderungan tidak berpola. Mayoritas produk impor berturut-turut berasal dari Singapura, Thailand dan Malaysia (Tabel 4).

Thailand dan Singapura merupakan negara yang rutin melakukan ekspor produknya ke Indonesia. Dua negara ASEAN yang tidak pernah mengeksport produknya ke Indonesia adalah Kamboja dan Laos. Setiap tahun dari tahun 2013 sampai 2017 terdapat 59 – 64 item produk yang diimpor oleh Indonesia. Ada 21 produk dengan nilai impor lebih dari 1%

(Tabel 5). HS Code 5 jenis produk yang paling banyak di impor oleh Indonesia dari tahun 2013-Agustus 2017 adalah 3004.90.99.00;2936.90.00.00;3004.90.82.00;3004.90.91.00; dan 3507.90.00.00.

Perbandingan nilai ekspor terhadap impor menunjukkan nilai yang naik, yaitu nilai ekspor 2,35 kali hingga 3,2 kali dari nilai impor. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Elsa Yufani dan Syafri Harto yang menyimpulkan nilai perdagangan Indonesia dengan negara intra-ASEAN terutama Singapura semakin meningkat.<sup>6</sup> Kajian oleh Arianti, dkk tahun 2010 yang bertajuk “Kinerja Perdagangan serta Strategi Ekspor Produk-produk Pharmaceutical dan Kosmetik Berbasis Herbal Indonesia di Pasar Dunia” juga menunjukkan Indonesia merupakan pemasok utama bahan baku kosmetik berbasis herbal di pasar dunia dengan pangsa 13 persen pada tahun 2007, sementara untuk bahan baku farmasi Indonesia memasok 2 persen (peringkat 16 dunia). Sebagai pemasok produk farmasi herbal, Indonesia berada di urutan ke-54 dunia, sedangkan untuk produk kosmetik herbal Indonesia menduduki posisi ke-28 di dunia.<sup>7</sup>

**Tabel 4. Total prosentase impor produk farmasi dan alat kesehatan ke ASEAN**

No	Negara	Total prosentase impor				
		2013	2014	2015	2016	2017 (s/d Agustus)
1	Brunei	0	0,09	0,02	0	0
2	Kamboja	0	0	0,00	0	0
3	Laos	0	0	0,00	0	0
4	Malaysia	27,94	0	20,51	21,47	17,37
5	Myanmar	0	24,9	0,00	0	0
6	Filipina	0,52	0	0,06	0,11	0,37
7	Singapura	54,37	0,45	61,81	63,37	68,71
8	Thailand	17,07	62,4	17,42	14,92	12,63
9	Vietnam	0,1	12,17	0,17	0,14	0,92

**Tabel 5. Total Prosentase Impor Produk Farmasi dan Alat Kesehatan  $\geq 1\%$** 

No	HS Code	Prosentase Impor $\geq 1\%$					2017 (s/d Agustus)
		2013	2014	2015	2016		
1	2936.28.00.00	1,67	1,65				1,5
2	2936.29.00.00	3,28					
3	2936.90.00.00	27,86	25,73	22,43	19,63		8,25
4	2941.50.00.00	2,68					
5	3002.30.00.00	1,32					
6	3004.20.99.00	3,11	2,86	3,04	1,26		2,25
7	3004.39.00.00	10,48		1,81	2,42		3,6
8	3004.50.99.00	2,28	1,97	2,24	1,31		1,97
9	3004.90.10.00		7,56				
10	3004.90.30.00	1,11					
11	3004.90.59.10		1,15				
12	3004.90.59.90		1,15				
13	3004.90.82.00		3,79	26,74	23,9		25,06
14	3004.90.91.00	6,19	5,88	4,2	9,21		9,56
15	3004.90.98.00				3,12		5,07
16	3004.90.99.00	17,81	29,97	26,47	25,3		24,52
17	3006.10.10.00	4,93	2,83		1,68		3,18
18	3006.10.90.00	1,63	1,21	1,14	1,68		2,11
19	3006.30.20.00		1,28				
20	3006.70.00.00	1,91					
21	3507.90.00.00	5	1,95	3,31	3,52		5,36
Total		91,26	88,98	91,38	93,03		92,43

Produk farmasi Indonesia dapat diterima oleh semua negara anggota ASEAN karena standar industri farmasi Indonesia telah diakui. Direktur Eksekutif Gabungan Pengusaha Farmasi Indonesia Dorodjatun Sanusi mengatakan meskipun industri farmasi lokal sejatinya sudah lama melakukan penetrasi pasar di ASEAN, masih ada 3 negara yang belum yaitu Thailand, Brunei dan Laos.<sup>8</sup> Hal ini tidak berdampak terhadap kenaikan nilai ekspor produk farmasi Indonesia pasca penetapan kerjasama Masyarakat Ekonomi ASEAN.

Thailand belum menjadi anggota PIC/S dan ini akan berpengaruh terhadap standar kualitas produk farmasi yang dihasilkannya, namun menurut pendapat Dorodjatun Sanusi secara umum kondisi

Industri Farmasi ASEAN dapat dikatakan berada pada posisi yang hampir sama (*same level of playing field*).<sup>9</sup>

Daya saing produk farmasi dan alat kesehatan suatu negara dipengaruhi oleh banyak faktor. Dalam penelitian ini hanya membahas faktor terkait aktivitas perdagangan bebas. Secara garis besar ada 2 pembahasan yang berhubungan dengan perdagangan bebas yaitu terkait TM dan NTM.

Hasil RTD terkait penerapan otomatis MFN adalah tarif yang dikenakan terhadap bahan baku farmasi antara 0% - 5% dan hanya beberapa jenis yang masih dikenakan tarif tinggi. RTD juga mendiskusikan kemungkinan penerapan otomatis MFN untuk bea masuk belum

masuk dalam renstra Kemenkes tahun 2015-2019. Selain itu, sampai saat ini penyusunan tarif di BTKI untuk produk farmasi belum berkoordinasi dengan Kementerian Kesehatan. Oleh karena itu, Kemenkes perlu melakukan diskusi terkait implementasi otomatis MFN ini, terutama dengan BPOM dan Ditjen Bea dan Cukai, yakni perubahan tarif pada BTKI untuk sediaan farmasi. Sampai tahun 2025, penerapan otomatis MFN perlu dikaji kembali terutama terkait perubahan tarif sediaan farmasi karena sediaan farmasi sering terdiri dari beberapa produk inovatif yang diperoleh melalui impor hingga sangat rentan. Strategi inisiasi koordinasi penetapan tarif dalam BTKI dengan Kemenkes dibutuhkan agar Kemenkes dapat memitigasi perubahan tarif sediaan farmasi impor dan ekspor. Hal ini sangat diperlukan agar produk farmasi terutama produk sensitif atau produk lokal yang perlu diproteksi melalui kendali tarif lebih terjamin saat tarif impor turun/naik. Untuk itu, dibutuhkan kajian penerapan otomatis MFN terkait tarif sediaan farmasi.

Kemenkes berperan memberikan masukan dalam penyusunan BTKI meskipun peraturan ini ditetapkan oleh Menteri Keuangan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sari, dkk yaitu Bea Masuk merupakan pungutan negara untuk barang impor yang harus dibayarkan pada saat barang diimpor untuk dipakai atau sesuai dengan ketentuan Menteri Keuangan.<sup>10</sup>

Renstra Kemenkes 2015-2019 belum membahas kemungkinan peninjauan terhadap prosedur *trade remedies* di negara anggota ASEAN (*AMS/ASEAN Member States*) dan memantapkan persyaratan notifikasi. Pemerintah saat ini mendorong agar industri farmasi memproduksi bahan baku obat di dalam negeri guna mengurangi ketergantungan impor agar *trade remedies* bisa dilakukan. Meskipun sediaan jadi farmasi sebagian besar sudah dipenuhi oleh produksi dalam negeri, bila produk jadi ASEAN juga sudah dapat masuk ke Indonesia, perlu antisipasi terkait

mekanisme *trade remedies* ini ketika pasar dalam negeri sudah mendekati jenuh. Mekanisme e-catalog dan e-purchasing diharapkan dapat mendorong penggunaan produk lokal dalam situasi pasar yang telah jenuh. Selain itu, inisiasi dan dukungan untuk produksi sediaan farmasi yang inovatif di lingkup lokal sangat diperlukan. Perlu ada *workshop* tentang produksi sediaan farmasi termasuk riset dan hasilnya serta rencana pengembangan yang akan datang.

Penelitian oleh Alhayat menyimpulkan bahwa bila pemerintah ingin menurunkan laju impor maka diperlukan instrumen kebijakan selain tindakan pengamanan perdagangan (*trade remedies*) yang lebih efektif dan bersifat jangka panjang. Pengendalian impor dapat diarahkan kepada hal-hal yang sifatnya bukan tarif, seperti persyaratan keamanan, sanitasi dan standarisasi.<sup>11</sup>

Badan POM telah memiliki kebijakan terkait NTM. ACTD telah diterapkan oleh BPOM dalam inspeksi maupun penilaian pengajuan nomor izin edar (NIE) yang sesuai dengan kebijakan PICs (*Pharmaceutical Inspection Scheme*), optimasi ACTD dibutuhkan untuk mempercepat penetrasi pasar sediaan farmasi Indonesia ke pasar ASEAN. Sampai tahun 2025 beberapa kebijakan non-tarif seperti ACTD ini masih diperlakukan berbeda pada beberapa negara, misalnya Vietnam yang mensyaratkan juga sertifikat GMP FDA untuk impornya. Oleh karena itu perlu koordinasi penerapan MRA dan ACTD secara menyeluruh sebagai persyaratan ekspansi pasar sediaan farmasi ke ASEAN. Hal ini sesuai dengan penelitian Dinasari, dkk yang menyatakan dengan deklarasi AEC berarti *ASEAN Single Window* merupakan reformasi dari *rules of origin*, memberikan pengaruh positif arus barang bebas sehingga Indonesia sendiri membangun *Indonesia Single Window* yang merupakan *National Single Window* dengan tujuan untuk kelancaran



perdagangan ekspor-impor pada lingkup regional.<sup>12</sup>

Implementasi *MRA on Good Manufacturing Practice* (GMP) dan *on Bioequivalence* (BE) belum diatur oleh Renstra Kemenkes hingga tahun 2019. Walaupun demikian, BPOM telah menginisiasi dan memiliki kebijakan dalam pengaturan GMP dan melakukan supervisi pengujian BE yang dilaksanakan oleh *Clinical Research Organizations* (CROs) terlatih dan Kemenkes juga telah mendapatkan pelatihan MRA. Meskipun BPOM dan Kemenkes telah menginisiasi penerapan MRA GMP dan MRA BE *Study Report*, masih terdapat perbedaan penerapannya di negara ASEAN, terutama mengenai implementasi MRA.

Industri farmasi dan alat kesehatan Indonesia sudah mengikuti standar internasional dan ASEAN dan dalam hal jumlah sudah cukup untuk memenuhi kebutuhan dalam negeri. Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian Saragih yang menyatakan lemahnya posisi tawar Indonesia terutama disebabkan oleh tidak adanya strategi dan kebijakan industri yang komprehensif yang akan menjadi referensi bagi pemerintah. Strategi dan kebijakan industrialisasi nasional ini pula yang kemudian akan menjadi acuan bagi kesepakatan pemangkasan tarif bea masuk membuka atau membatasi impor suatu produk.<sup>13</sup>

Indonesia sudah terdaftar sebagai anggota PIC/S melalui Keputusan Presiden Nomor 35 Tahun 2012. Semua inspektur dari BPOM telah terlatih PIC/S dalam inspeksi ke industri farmasi sesuai standar PIC/S. Industri farmasi di Indonesia telah mengikuti standar CPOB yang diperbaharui setiap 5 tahun di bawah pengawasan inspektur BPOM. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Darmawan dan Irawan yang menyatakan agar suatu sediaan *blood product* dapat terjamin mutu, keamanan dan efikasinya maka pada setiap tahap prosesnya harus konsisten berpedoman CPOB yang sesuai dengan standar WHO.<sup>14</sup> Sementara itu, PIC/S

GMP Guide for Blood Establishments (July, 2004) merupakan salah satu buku panduan CPOB untuk produk darah yang disusun oleh tim PIC/S.

Implementasi perjanjian kerjasama pelaporan studi bioekivalensi terkendala karena berkaitan dengan kesiapan negara anggota ASEAN dalam melakukan studi bioekivalensi. Indonesia merupakan negara anggota ASEAN yang mempunyai laboratorium BA/BE (*Bioavailability/Bioequivalence*) terbanyak yaitu 12 laboratorium aktif. Hal ini sejalan dengan penelitian Rachmawati, dkk yang menyatakan bahwa persyaratan uji BA/BE bagi produk obat *copy* penting dalam rangka penjaminan mutu dan efektivitas obat, serta peningkatan daya saing global. Kewajiban uji BA/BE bagi produsen perlu diberlakukan sebagai upaya penjaminan mutu obat oleh pemerintah. Pedoman uji BA/BE yang telah dikeluarkan BPOM bisa menjadi acuan bagi produsen obat *copy*.<sup>15</sup>

Pelaksanaan notifikasi perjanjian terkait obat tradisional (OT) dan suplemen kesehatan tidak diatur dalam renstra Kementerian Kesehatan sampai 2019. Pelaksanaan notifikasi ini merupakan focal point di BPOM dengan optimalisasi peningkatan nilai tambah produksi dalam negeri, di antaranya koordinasi teknis penajaman fisibilitas kerjasama ekspansi OT dan suplemen kesehatan ke negara ASEAN.

Penyederhanaan CO form D oleh Kemenkes dengan implementasi sistem elektronik dalam penerbitan izin impor dengan CO (*Certificate of Origin*) yang dapat diunggah melalui sistem tersebut. Hal ini untuk memudahkan pemohon melaksanakan import dan memudahkan pemerintah mengendalikan pemasukan ke dalam wilayah Indonesia. Akan tetapi, penyederhaan form D yang spesifik untuk sediaan farmasi belum diatur. Selain untuk memastikan asal dari produk (termasuk bahan baku), form D sangat menentukan ketertelusuran produk farmasi yang diimpor mengingat akan diberlakukan label ASEAN di masa datang. Kemenkes

perlu melakukan koordinasi teknis penajaman terkait pemberlakuan CO dalam Form D bersama BPOM dan Ditjen Bea Cukai untukantisipasi mobilitas barang yang meningkat.

Prosedur Sertifikasi Operasi (OCP) tidak diatur dalam Renstra Kementerian Kesehatan, namun dalam dokumen impor ekspor pemohon diminta untuk menginisiasi implementasi OCP. Pelayanan impor/ekspor sediaan farmasi telah dilakukan secara *online* termasuk pembayaran PNBP melalui e-Payment. Kementerian Perdagangan telah menerbitkan ketentuan mengenai OCP tetapi dalam praktik tidak berhubungan dengan impor ekspor sediaan farmasi. Oleh karena itu, perlu penajaman prosedur OCP terkait penerapan sertifikasi OCP ini, terutama implementasi teknis di lapangan dan mitigasi yang diperlukan. Saat ini industri farmasi belum terpapar kebijakan dan mekanisme sertifikasi OCP ini, termasuk mitigasi yang harus dipersiapkan. Perlu pengkajian dan pemetaan mengenai hal-hal terkait teknis implementasi sertifikasi OCP.

Kementerian Perdagangan telah menerbitkan ketentuan mengenai Sertifikasi Mandiri ASEAN dalam dokumen ekspor impor, namun Renstra Kemenkes hingga tahun 2019 tidak mengatur hal ini. Penjajakan terkait mekanisme sertifikasi mandiri ini dalam bidang farmasi yang perlu disikapi melalui koordinasi teknis penajaman terkait pemberlakuan sertifikasi mandiri ASEAN.

Fasilitasi platform perdagangan sudah ada seperti ASW, ATR, dan ASSIST, Kemenkes telah mendorong pelaku bisnis kefarmasian seperti Industri farmasi, kosmetik dan obat tradisional untuk menginisiasi penyelesaian masalah terkait impor ekspor melalui ASW, ATR dan ASSIST. Beberapa industri kefarmasian yang mengalami kendala terkait *non-tarif barrier* telah mencoba melalui ASSIST. Akan tetapi masih belum diketahui sejauh mana dampak penggunaan platform ASW, ATR, dan ASSIST. Kebutuhan koordinasi

teknis dan asistensi dari pemerintah terhadap pelaku usaha yang menghadapi kendala diperlukan agar diketahui secara pasti dampak penggunaan platform ini dalam penyelesaian kendala tersebut.

BPOM merupakan HOD (*Head of Delegate*) Indonesia yang bertugas menangani harmonisasi ASEAN bidang obat tradisional dan suplemen kesehatan. Tujuan harmonisasi adalah meningkatkan kerjasama antar negara ASEAN untuk menjamin keamanan, mutu dan khasiat obat tradisional dan suplemen kesehatan serta memfasilitasi perdagangannya. Harmonisasi dilakukan terhadap standar/persyaratan/pedoman. Harmonisasi sudah dimulai sejak tahun 2004 dan menghasilkan ASEAN *guideline negative list* tumbuhan yang dibolehkan, pedoman tentang additif dan eksipien, GMP, serta batas kontaminan. Pedoman ini yang harus diimplementasikan oleh negara anggota ASEAN yang melakukan perdagangan bebas barang ke negara ASEAN lainnya.

Setiap negara anggota ASEAN mempunyai regulasi NTM masing-masing sehingga tidak mudah diharmonisasikan. Perlu upaya Kemenkes dan industri terkait untuk mengorganisir NTM dari tiap negara tersebut. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Dahar, dkk yang menyatakan bahwa *sanitary and phytosanitary* (SPS) dan *technical barriers to trade* (TBT) yang dikenakan oleh Negara ASEAN+3 (Negara ASEAN + Tiongkok, Jepang dan Korea Selatan) terutama Jepang pada seluruh produk hortikultura diberlakukan. Dari keempat kelompok hortikultura yang paling banyak terkena NTM adalah kelompok sayuran. NTM yang digunakan pada negara ASEAN+3 lebih banyak adalah SPS. Singapura merupakan negara yang tidak memberlakukan SPS dan TBT.<sup>13</sup> Penelitian lain yang juga sejalan dilakukan oleh Sari, dkk yang menyatakan jenis NTM yang digunakan yaitu SPS, TBT dan *trade remedy* (*antidumping, subsidy, safeguard*). Negara pengimpor utama yang paling banyak mengenakan NTM adalah Amerika

Serikat, dan kebijakan TBT lebih banyak diterapkan oleh negara pengimpor utamanya. Secara keseluruhan NTM dari negara tujuan ekspor menghambat arus perdagangan ekspor komoditi CPO Indonesia, tetapi pengaruhnya tidak nyata. Jika NTM diuraikan berdasarkan jenisnya yaitu SPS, TBT dan TR, hasilnya menunjukkan bahwa pengaruh NTM pada kebijakan SPS signifikan 5% dengan koefisien bernilai positif yaitu 0,34, sedangkan kebijakan TBT signifikan 1% dengan nilai koefisien -0,41 dan kebijakan TR juga signifikan 1% dengan koefisien 1,41. Oleh karena itu, kebijakan yang lebih dominan menghambat arus perdagangan ekspor komoditi CPO Indonesia adalah kebijakan TBT.<sup>10</sup>

Standardisasi masuk dalam kategori hambatan non tarif (*nontariff barrier*) yang dianggap sebagai upaya negara untuk melindungi kepentingan ekonomi domestiknya terhadap produk impor. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Alhayat yang menyatakan bahwa pengendalian impor dapat diarahkan kepada hal yang sifatnya bukan tarif, seperti persyaratan keamanan, sanitasi dan standarisasi. Hal ini dikarenakan tambahan pengenaan tarif melalui BMAD (Bea Masuk Anti Dumping) hanya memberikan dampak yang relatif kecil terhadap penurunan impor.<sup>11</sup> Kajian mengenai hambatan non tarif mengenai kebijakan standardisasi hingga saat ini sering dilakukan karena pengaruhnya pada penurunan angka ekspor bagi beberapa negara anggota WTO, khususnya negara berkembang, yang kesulitan memenuhi tingginya standardisasi pasar internasional. Standardisasi internasional memang diperlukan selama disepakati dan memungkinkan untuk dapat dipenuhi oleh negara anggota WTO lainnya. Sebaliknya, jika standar terlalu tinggi justru akan menghambat kegiatan perdagangan internasional suatu negara.

Tujuan regulasi standardisasi ini adalah sebagai unsur penunjang pembangunan,

yaitu optimalisasi pendayagunaan sumber daya, penunjang kemampuan produksi khususnya peningkatan perdagangan internasional, serta pengembangan industri dan perlindungan konsumen. Indonesia yang turut meratifikasi kerangka WTO harus tunduk pada aturan kesepakatan tersebut dan menyesuaikan peraturan perundang-undangannya dengan kerangka atau regulasi yang dikeluarkan oleh WTO.<sup>14</sup>

Sejauh ini ada dua regulasi terkait TM yang dikeluarkan oleh Indonesia yaitu Peraturan Pemerintah No. 44 Tahun 2014 tentang Daftar Bidang Usaha yang Tertutup dan Bidang Usaha yang Terbuka dengan Persyaratan di Bidang Penanaman Modal (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 97) dan Peraturan Menteri Keuangan No. 25/PMK.010/2017 tentang Penerapan Tarif Bea Masuk ASEAN Trade in Goods Agreement (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 341) yang mengatur prosentase investasi asing sebagai syarat pendirian suatu industri farmasi asing di Indonesia dan tarif produk sesuai kesepakatan ATIGA.

Selain itu, banyak regulasi terkait NTM yang dikeluarkan oleh Indonesia, yaitu Undang-Undang No. 20 Tahun 2014 tentang Standardisasi dan Penilaian Kesesuaian, Peraturan Pemerintah No. 14 Tahun 2015 tentang Rencana Induk Pembangunan Industri Nasional 2015-2035 (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 46, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5671), Instruksi Presiden Republik Indonesia No. 6 Tahun 2016 tentang Percepatan Pengembangan Industri Farmasi dan Alat Kesehatan, Permenkes No 10 Tahun 2013 tentang Impor dan Ekspor Narkotik, Psikotropik dan Prekursor Farmasi. Umumnya regulasi yang dikeluarkan oleh Kemenkes di atas masih kurang membahas perdagangan bebas dalam kerangka MEA.

## KESIMPULAN

Kemenkes harus berperan dalam sosialisasi ke industri terkait cetak biru MEA agar berdampak terhadap kenaikan nilai ekspor. Penerapan otomatis MFN masih belum siap karena belum ada koordinasi antara Kementerian Perdagangan dan Kementerian Kesehatan. Implementasi penyederhanaan CO formulir D oleh Kemenkes belum diatur untuk sediaan farmasi belum. Realisasi sertifikasi mandiri ASEAN sudah diterbitkan oleh Kementerian Perdagangan pada dokumen ekspor impor tetapi hal ini belum spesifik mencantumkan mengenai mekanisme sertifikasi mandiri bidang farmasi. Peninjauan prosedur *trade remedies* di negara Anggota ASEAN dan pemantapan persyaratan notifikasi juga belum sepenuhnya dilakukan oleh Kementerian Kesehatan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Pusat Penelitian dan Pengembangan Humaniora dan Manajemen Kesehatan yang telah mendanai kegiatan ini serta para peneliti yang terlibat dalam penyusunan tulisan ini.

## DAFTAR RUJUKAN

1. The ASEAN Secretariat. ASEAN economic community blueprint 2025 [internet]. Jakarta: The ASEAN Secretariat; 2015 Nov [cited 2019 Mar]. Available from: [https://www.asean.org/storage/2016/03/A\\_ECBP\\_2025r\\_FINAL.pdf](https://www.asean.org/storage/2016/03/A_ECBP_2025r_FINAL.pdf)
2. The ASEAN Secretariat. ASEAN trade in goods agreement [internet]. Cha-am: The ASEAN Secretariat; 2009 Feb 26 [cited 2019 Mar 3]. Available from: <https://www.asean.org/wpcontent/uploads/images/2012/Economic/AFTA/annex/ASEAN%20Trade%20in%20Goods%20Agreement,%20Chaam,%20Thailand,%2026%20February%202009.pdf>
3. Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 17 Tahun 2017 tentang Rencana Aksi Pengembangan Industri Farmasi dan Alat Kesehatan, Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2017.
4. Ardiyani, Ginting B, Nugraheni T, Sahara N, Yolandra R, et al, Upaya Kemandirian Produksi Bahan Baku Obat Indonesia. Buletin Infarkes. Edisi II Maret - April 2016  
[http://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilismedia/20171109/1723731/jumlah-alat-kesehatan-produksi-negeri-meningkat/](http://binfar.kemkes.go.id/?wpdmact=process&did=MzU1LmhvdGxpbms=[disitasi Mei 2019], 802, 3-6.</a></li><li>5. Primadi O. Jumlah Alat Kesehatan Produksi Dalam Negeri Meningkat, <a href=) [disitasi 10 Febr 2019]
6. Yufani E, Harto S. Implikasi ASEAN economic community blueprint terhadap perkembangan perdagangan Indonesia ke Singapura. Jurnal Online Mahasiswa Bidang Ilmu Sosial dan Ilmu Politik [internet]. 2014 Jun 17 [disitasi 2019 Feb];1(1):1-15.
7. Arianti RK, Hasni H. Kinerja perdagangan serta strategi ekspor produk-produk pharmaceutical dan kosmetik berbasis herbal Indonesia di pasar dunia. Buletin Ilmiah Litbang Perdagangan. 2010 Jul 31;4(1):14-30. <https://doi.org/10.30908/bilp.v4i1.149>
8. Eeyore. Unggul di produksi obat, kalah di tenaga kerja ahli [internet]. Jakarta: Utama Consulting Business & Tax Advisory; 2016 Jan 15 [disitasi 10 Febr 2019]. Diunduh dari: <https://pemeriksaanpajak.com/2016/01/15/unggul-di-produksi-obat-kalah-di-tenaga-kerja-ahli/>
9. Khamdi M. MEA 2015: Farmasi Indonesia bersaing ketat dengan Vietnam. Berita Online Ekonomi Bisnis.com [internet]. 2014 Apr 17 [disitasi 2019 Feb 10]. Diunduh dari: <https://ekonomi.bisnis.com/read/20140417/103/220100/mea-2015-farmasi-indonesia-bersaing-ketat-dengan-vietnam>
10. Sari TIP, Hidayat K, Setyawan A. Pengaruh bea masuk dan pajak dalam rangka impor (BM dan PDRI) terhadap total penerimaan. Jurnal Perpajakan (JEJAK). 2016;10(1):1-8.
11. Alhayat AP. Efektivitas tindakan anti dumping Indonesia 1996-2010. Buletin Ilmiah Litbang Perdagangan. 2014 Des 31;8(2):247-68. DOI:

- <https://doi.org/10.30908/bilp.v8i2.95>
12. Dinasari D, Widhiyanti HN, Ikaningtyas I. Kesesuaian aturan multilateral agreement on trade in goods WTO Dengan ATIGA (ASEAN trade in goods agreement). *Jurnal Hukum* [internet]. 2014 April:1-21.
  13. Saragih HM. Indonesia dan persaingan di era ASEAN economic community. *Jurnal Masharif Al-Syariah: Jurnal Ekonomi dan Perbankan Syariah*. 2017;2(2):117-152. DOI: <http://dx.doi.org/10.30651/jms.v2i2.1445>
  14. Darmawan A, Irawan R. Mengenal CPOB untuk produk darah. *Jambi Medical Journal: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2015 Nov;3(2):111-18. DOI: <https://doi.org/10.22437/jmj.v3i2.3087>
  15. Rachmawati E, Holidah D. Uji bioavailabilitas dan bioekuivalensi obat: urgensi dan pedoman pelaksanaannya. *Saintifika*. 2011 Jun;13(1):91-7.