

jfi Jurnal Farmasi Indonesia



Vol. 12 No. 1, Januari 2020

e-ISSN: 2355-696x

p-ISSN: 1412-1107

Editorial Team**Editor-in-Chief**

Prof. Dr. apt. Abdul Mun'im, M.Si.

Universitas Indonesia

Managing Editors

Dr. apt. Fauzan Zein

Universitas Bhakti Kencana

Dr. apt. Rudi Hendra

Universitas Riau

Editorial Members

Prof.Dr. apt. Arry Yanuar, M.Si.

Universitas Indonesia

Prof. Dr. apt. Shirly Kumala, M.Biomed.

Universitas Pancasila

Dr. apt. Christina Avanti, M.Si.

Universitas Surabaya

apt. Hilwan Yuda Teruna, Ph.D.

Universitas Riau

Editor-in-Chief:

Prof. Dr. apt. Abdul Mun'im, M.Si. (Universitas Indonesia; Orcid ID: [0000-0002-6681-9196](#))

Managing Editors:

Dr. apt. Fauzan Zein (Universitas Bhakti Kencana; [0000-0002-7977-488X](#))

Dr. apt. Rudi Hendra (Universitas Riau; Orcid ID: [0000-0002-1103-8261](#))

Editorial Members:

Prof.Dr. apt. Arry Yanuar, M.Si. (Universitas Indonesia; Orcid ID: [0000-0001-8895-9010](#))

Prof. Dr. apt. Shirly Kumala, M.Biomed. (Universitas Pancasila)

Dr. apt. Christina Avanti, M.Si. (Universitas Surabaya; Orcid ID: [0000-0002-1770-8684](#))

apt. Hilwan Yuda Teruna, Ph.D. (Universitas Riau; Orcid ID: [0000-0001-6363-5239](#))

Articles

- **Aktivitas Antikolesterol Kombinasi Ekstrak Eksokarp Buah Semangka (Citrullus Lanatus (Thunb.) dan Ekstrak Daun Salam (Syzygium Polyanthum) pada Mencit Jantan Galur balb/c** ANTICHOLESTEROL ACTIVITY OF WATERMELON EXOCARP EXTRACT (Citrullus Lanatus (Thunb.)) AND BAY LEAF EXTRACT (Syzygium Polyanthum) IN MALE MICE OF balb/c STRAIN **1-7**
Ikhwan Yuda Kusuma, Noryana, Peppy Octaviani
- **Analisis Outcome Terapi Amikasin Terhadap Penurunan Sesak Nafas Pada Pneumonia Pediatrik di Instalasi Rawat Inap RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau** **8-20**
Septi Muharni, Sulastri, Nesa Agistia, Husnawati, Fina Aryani, Meiriza Djohari
- **Potensi Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit Hitam (Curcuma caesia) dalam Melindungi Fungsi dan Struktur Ginjal Tikus yang Diinduksi Paracetamol Dosis Toksik**..... **21-28**
Yulia Yusrini Djabir, Farid Fani Temarwut, Peter Kabo
- **Studi Interaksi Obat Antidiabetes Metformin dan Glibenklamid dengan Jamu pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan** **29-37**
Elza Sundhani, Diniatik, Zainur Rahman Hakim, Ika Nurzijah, Ardiasa Prakoso, Nur Fajrina, Muhamad Rifki, Zaenal Arifin Misgi Candra Dasa
- **Evaluasi Mutu Tablet Paracetamol Generik yang Beredar di Wilayah Purwokerto**
Fitri Herline, Sri Sutji Susilowati, Dhadhang Wahyu Kurniawan **38-47**
- **Penentuan Total Fenolik, Flavonoid dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak dan Fraksi Daun Kedabu (Sonneratia ovata Backer)** **48-59**
Mustika Furi, Nursinta Al Basit, Ihsan Ikhtiarudin, Rahayu Utami
- **The Relationship of Secretory Phospholipase A2 Type IIa Levels with Glomerulus Filtration Rate in Type 2 DM Patients** **60-67**
Nadifa Kartika Dewi, Mila Citrawati, Dhigna Luthfiyani, Harli Amir Mahmudji

- **Faktor-faktor yang Memengaruhi Efektivitas Hematinik pada Pasien Hamil di Puskesmas Kecamatan Matraman** **68-75**
Nadia Farhanah Syafhan, Meiliani Shara Suria L, Azizahwati
- **Pengaruh Penggunaan Medication Aids terhadap Tingkat Ketaatan Pasien Peptik Ulkus di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau** **76-85**
Fina Aryani, Septi Muharni, Yudina Awaliyah Harahap
- **Monitoring Efek Samping Obat Antituberkulosis Fase Intensif dan Lanjutan Pasien Dewasa Tuberkulosis di RSUD Kota Bandung.....** **86-93**
Siti Thannisa Aisyah Gumanti, Dhigna L. C. P., Via Rifkia
- **Potensi Daun Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai Agen Anti-Hipergikemia: Studi Literatur POTENTIAL OF MORINGA LEAF (*Moringa oleifera*) AS ANTI-HYPERGLICEMIC AGENT: A LITERATUR REVIEW** **94-99**
Ikhwan Yuda Kusuma, Yuyun Pujiarti, Galih Samodra
- **Penetapan Kadar Fenolik Ekstrak Metanol Rumput Polygala (*Polygala paniculata L.*) dengan Metode KLT-Densitometri** **100-104**
Aktsar Roskiana ahmad, Dwiyanti Puspitasari, Virsa Handayani

Aktivitas Antikolesterol Kombinasi Ekstrak Eksokarp Buah Semangka (*Citrullus Lanatus (Thunb.)* dan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) pada Mencit Jantan Galur balb/c

Ikhwan Yuda Kusuma¹, Noryana¹, Peppy Octaviani¹

Artikel Penelitian

Abstract: Watermelon fruit exocarp (*Citrullus lanatus Thunb.*) and bay leaf (*Syzygium polyanthum*) are both known to contain flavonoid compounds with anticholesterol properties. This study aims to determine the comparison of the effects of watermelon fruit exocarp extract with bay leaf extract in single, and the combination of both in reducing cholesterol levels. Hypercholesterolemia induction was done by giving propylthiouracil (PTU) suspension. This research method was conducted experimentally with a pre-test and post-test design with a control group. Mice were divided into 6 groups, i.e., experimental groups (1, 2, and 3) with negative control (K-), positive control (K+), and normal control (KN). The doses used were (K1) watermelon fruit exocarp extract 500 mg/kg, (K2) bay leaf extract 400 mg/kg, and (K3) combination of watermelon fruit exocarp extract and bay leaf extract 500: 400 mg/kg, all treatment was given for 14 days. The (K-) group was given 1% Na-CMC, K+ was given Simvastatin 10 mg/kgBB, and (KN) without treatment. The results of this study showed a reduction in total cholesterol levels in mice in the K+, K-, and KN groups, i.e., 50.67 ± 35.82 mg/dL, 2.67 ± 1.89 mg/dL, and 6.66 ± 4.70 mg/dL, respectively. While in the K1, K2, and K3 test groups, cholesterol levels decreased, i.e., 51 ± 36.06 mg/dL, 50.33 ± 35.59 mg/dL, and 86.67 ± 61.28 mg/dL, respectively. Regarding to our result, the three groups showed an effect in lowering the total cholesterol level in mice with the average cholesterol level in the pre-test and post-test. The highest decrease showed on the combination group compared to the single group.

Keywords: dyslipidemia, total cholesterol, bay leaf extract, watermelon exocarp extract

Abstrak: Eksokarp buah semangka (*Citrullus Lanatus Thunb.*) dan daun salam (*Syzygium polyanthum*) diketahui mengandung senyawa flavonoid yang memiliki efek sebagai antikolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efek ekstrak eksokarp buah semangka dengan ekstrak daun salam tunggal, dan kombinasi keduanya dalam menurunkan kadar kolesterol. Induksi hiperkolesterol dilakukan dengan pemberian suspensi propiltiourasil (PTU). Metode penelitian ini dilakukan secara eksperimental dengan rancangan *Pre-test* dan *Post-test with control group*. Mencit dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok perlakuan (1, 2, dan 3) dan kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), dan kontrol normal (KN). Dosis yang digunakan yaitu K1 ekstrak eksokarp buah semangka 500 mg/kgBB, K2 ekstrak daun salam 400 mg/kgBB, dan K3 kombinasi ekstrak eksokarp buah semangka dan ekstrak daun salam 500 : 400 mg/kgBB perlakuan diberikan selama 14 hari. Kelompok (K-) diberikan Na-CMC 1%, (K+) diberikan Simvastatin 10 mg/kgBB, dan (KN) tanpa perlakuan. Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan kadar kolesterol total mencit pada, kelompok K+, K-, dan KN yaitu $50,67 \pm 35,82$ mg/dL, $2,67 \pm 1,89$ mg/dL, dan $6,66 \pm 4,70$ mg/dL. Sedangkan pada kelompok uji K1, K2, dan K3 kadar kolesterol menurun yaitu $51 \pm 36,06$ mg/dL, $50,33 \pm 35,59$ mg/dL, dan $86,67 \pm 61,28$ mg/dL. Berdasarkan hasil dari tiga kelompok tersebut menunjukkan adanya pengaruh dalam menurunkan kadar kolesterol total pada

¹ Fakultas Kesehatan, Program Studi Farmasi, Universitas Harapan Bangsa

Korespondensi:

Ikhwan Yuda Kusuma
ikhwanyudakusuma@uhb.ac.id

mencit dengan nilai rata-rata kadar kolesterol pada Pre Test dan Post Test. Penurunan kadar kolesterol terbanyak terjadi pada kelompok kombinasi dibandingkan kelompok tunggal.

Kata kunci: dislipidemia, kolesterol total, Ekstrak daun salam, ekstrak eksokarp buah semangka

Pendahuluan

Dislipidemia adalah penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL), peningkatan kadar *low density lipoprotein* (LDL), peningkatan kadar kolesterol total dan peningkatan trigliserida. Kolesterol dalam jangka waktu panjang dapat menjadi pemicu terjadinya aterosklerosis sehingga menyebabkan penyakit jantung koroner (1,3). Menurut AHA (*American Heart Association*), sekitar 45% orang dewasa Amerika yang berusia ≥ 20 tahun memiliki kadar kolesterol total melebihi 200 mg/dL (5,17 mmol / L) (1). Dari seluruh kematian akibat penyakit kardiovaskular sebanyak 7,4 juta (42,3%) diantaranya disebabkan oleh penyakit jantung koroner. Menurut Riset Kesehatan Dasar, proporsi kadar kolesterol total pada penduduk umur ≥ 15 tahun pada laki-laki sebesar 5,4% sedangkan pada wanita sebanyak 9,9% (3). Berdasarkan prevalensi yang terus meningkat maka perlu optimalisasi dalam pengobatan kolesterol, salah satunya adalah menggunakan obat oral antikolesterol. Obat oral antikolesterol sintetik yang sering dikonsumsi oleh masyarakat adalah golongan statin diantaranya simvastatin, namun penggunaan statin dalam jangka panjang berpotensi munculnya efek samping yang tidak diinginkan yaitu miopati dan gagal ginjal, sehingga potensial alternatif dapat direkomendasikan untuk menurunkan kadar kolesterol (4).

Salah satu alternatif yang dapat diberikan adalah penggunaan terapi herbal. Secara empiris ada beberapa tanaman yang dikenal sebagai antikolesterol diantaranya yaitu eksokarp buah semangka dan daun salam. Menurut penelitian sebelumnya menyatakan bahwa Pemanfaatan kulit dalam buah semangka masih sangat tergolong kurang maksimal sedangkan lapisan kulit buah semangka tersebut banyak

mengandung zat-zat yang berguna bagi Kesehatan yang mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tannin dan polifenol, dimana efek antikolesterol diperoleh dari kandungan flavonoid (4). Selain itu daun salam juga memiliki potensi yang sama dalam menurunkan kadar kolesterol total. Penelitian lain menyatakan bahwa daun salam memiliki kandungan flavonoid yaitu kuersetin yang efektif menurunkan kadar kolesterol total (5).

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut ekstrak eksokarp buah semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.) dengan ekstrak daun salam (*syzygium polyanthum*) sama-sama memiliki efek antikolesterol. Tetapi penelitian terhadap perbandingan serta kombinasi keduanya belum pernah dilakukan sehingga peniliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan mengkombinasikan kedua tanaman tersebut. Kombinasi keduanya diharapkan dapat menghasilkan efek yang sinergis untuk meningkatkan efektivitas antikolesterol.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain alat-alat gelas laboratorium (*Pyrex®*), timbangan analitik (*KERN*), timbangan hewan (*Senzxopet*), blender, rotary evaporator (*ika*), waterbath (*MEMMERT*), talenan, pisau, kertas saring, saringan kain, cawan porselin (*Pyrex®*), pot krim, kanula/sonde oral, pisau bedah, *glucometer AutoCheck®*, *check strip kolesterol AutoCheck®*, latex, masker.

Bahan yang digunakan adalah kulit buah semangka merah yang diambil dari Desa Jetis, Kec. Nasawungu, Kab. Cilacap, dan daun salam yang diambil dari Desa Bojongsari, Kec. Bojongsari, Kab. Purbalingga, Na-CMC,

simvastatin, propiltiourasil (PTU), kuning telur, etanol 96 %, aquades dan alkohol 70%.

Cara Kerja

Tahap determinasi tanaman

Eksokarp buah semangka dan daun salam yang digunakan di determinasi di Laboratorium Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Tahap pembuatan ekstrak

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan metode maserasi.

1. Simplisia dimasukkan kedalam wadah yang bersifat innert dan tertutup rapat pada suhu kamar.
2. Simplisia kemudian direndam dengan pelarut yang cocok sambil sesekali diaduk
3. Setelah proses ekstraksi pelarut dipisahkan dari sampel dengan cara penyaringan.

Identifikasi kandungan flavonoid

Ekstrak buah semangka ditimbang sebanyak 0,5 gram ditambahkan dengan etanol 70%, kemudian ditambahkan serbuk magnesium dan ditambahkan 5-6 tetes HCl pekat, jika membentuk warna merah atau jingga menunjukkan adanya flavonoid [(6)].

Pembuatan suspensi simvastatin

Suspensi simvastatin dibuat dengan menimbang 3,9 mg lalu ditambahkan suspensi Na-CMC 1% sebanyak 100 mL dan diaduk hingga homogen [(7)].

Pembuatan suspensi propiltiourasil (PTU)

Propiltiourasil diberikan dalam bentuk cairan suspensi. Cara pembuatan larutan propiltiourasil adalah menimbang 26mg/g BB mencit, kemudian *propiltiourasil* disuspensikan dalam 50 ml suspensi Na-CMC 1 % [(8)].

Pembuatan makanan diet tinggi lemak (MDTL)

Komposisi dari MDTL yaitu kuning telur dengan pemberian 10mL/kg BB mencit, selanjutnya diberikan pada mencit secara peroral.

Pembuatan suspensi ekstrak eksokarp buah semangka

Ekstrak buah semangka ditimbang 19,5mg/g BB mencit, kemudian ekstrak dimasukkan kedalam lumpang dan ditambahkan sedikit demi sedikit suspensi Na-CMC 1% sebanyak 10 mL.

Pembuatan suspensi ekstrak daun salam

Ekstrak daun salam ditimbang 15,6mg/g BB mencit, ekstrak kemudian dimasukkan kedalam lumpang dan ditambahkan sedikit demi sedikit suspensi Na-CMC 1% sebanyak 10 mL.

Pengujian hewan uji

Hewan uji yang digunakan yaitu menggunakan mencit jantan usia 2-3 bulan dengan berat badan 20-40 gram dengan nomer izin etik yaitu B.LPPM-UHB/196/06/2021. Hewan uji di adaptasi selama 7 hari. Selama adaptasi mencit diberi pakan standar yaitu pakan ayam broiler. Setelah diadaptasi mencit dipuaskan 12 jam selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar koleseterol dengan mengambil sampel darah dari vena lateralis ekor mencit. Selanjutnya pada hari ke-1 mencit diberi pakan hiperkolesterol yang terdiri dari PTU (propiltiouracil) dan kuning telur sampai hari ke-14. Pada hari ke-14 mencit dipuaskan selama 12 jam dan kemudian dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol mencit dengan mengambil sampel darah dari vena lateralis ekor mencit sebagai pretest induksi pakan hiperkolesterol. Setelah mencit mengalami peningkatan kadar kolesterol, selanjutnya diberi perlakuan pada masing-masing kelompok I Kontrol negatif diberikan Na-CMC 1%, kelompok II Kontrol positif diberikan Suspensi simvastatin 10mg/kgBB, kelompok III Kontrol normal diberikan pakan standar, kelompok IV diberikan ekstrak eksokarp buah semangka 500 mg/kgBB, kelompok V diberikan ekstrak daun salam 400 mg/kgBB dan kelompok VI diberikan ekstrak eksokarp buah semangka : daun salam 500 : 400 mg/kgBB Perlakuan diberikan selama 14 hari. Pengukuran kadar kolesterol pada hari ke-28 setelah perlakuan.

Proses pengambilan sampel darah

Pengambilan darah pada mencit melalui vena lateralis ekor yaitu dengan cara mencit dipegang,

dijulurkan dan disayat dari pangkal ekor. Kemudian dilakukan pengecekan kadar kolesterol darah menggunakan glukometer AutoCheck.

Analisis data

Perubahan kadar kolesterol darah sebelum dan sesudah diberikan perlakuan selama 7 hari maka diuji dengan Paired T-test menggunakan software SPSS. Untuk menguji efektivitas dari lima kelompok secara bersamaan maka dilakukan uji *One way* Anova. Uji kesesuaian dilakukan dengan LSD post Hoc Test. Dalam data apabila nilai *Sig.* $> 0,05$ maka tida ada perbedaan penurunan kadar kolesterol dan apabila nilai *Sig.* $< 0,05$ maka terdapat perbedaan dalam penurunan kadar kolesterol.

Hasil dan Diskusi

Penelitian ini menggunakan hewan uji mencit jantan dikarenakan pada mencit betina akan terjadi peningkatan hormon estrogen pada masa

menstruasi sehingga dikhawatirkan akan terjadi kesalahan dalam pengukuran kadar kolesterol akibat pengaruh dari sistem hormonal (9). Mencit sebelumnya diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari agar terbiasa dengan kondisi laboratorium. Selama masa adaptasi mencit diberikan pakan standar (pakan ayam broiler).

Setelah masa adaptasi mencit dipuaskan selama 12-14 jam. Proses puasa ini bertujuan untuk menurunkan aktivitas HMG-KoA reduktase dan menurunkan sintesis kolesterol eksogen (6,10). Pengukuran kadar kolesterol dilakukan tiga kali dengan selang waktu yang berbeda, pengambilan darah mencit yaitu melalui ekor mencit karena ekor pada mencit mengandung pembuluh darah vena yang memudahkan dalam pengambilan darah. Pengukuran kolesterol yang pertama dilakukan pada hari ke-1 setelah mencit jantan dilakukan adaptasi selama 7 hari, data tersebut bertujuan untuk mengetahui kadar awal kolesterol (H_0).

Tabel 1. Selisih rerata penurunan kadar kolesterol total

Kelompok	Rerata kadar kolesterol total (mg/dL)		Selisih kadar kolesterol total (mg/dL) \pm SD	Presentase Penurunan (%) $\frac{\text{awal}-\text{akhir}}{\text{awal}} \times 100\%$
	H_{14}	H_{28}		
K (+)	225.67	175	50.67 \pm 35.8 ^b	22.45
K (-)	218	215.33	2.67 \pm 1.89 ^a	1.22
k. Normal	209.67	216.33	-6,66 \pm 4.70	-3.17
EDS	221	170.67	50.33 \pm 35.59 ^b	22.77
EKS	213.33	162.33	51 \pm 36.06 ^b	23.90
EDS+EKS	225.67	139	86.67 \pm 61.28 ^b	38.40

Keterangan : K (+): kontrol positif yang diberikan simvastatin; K (-): kontrol negatif yang diberikan Na-CMC; EDS: diberikan ekstrak daun salam; EKS: diberikan eksokarp semangka; EDS + EKS: kombinasi keduanya; ^{a,b}: terdapat perbedaan

Pengukuran kadar kolesterol kedua diukur pada hari ke-14 (H_{14}) setelah diberikan pakan hiperkolesterol yang terdiri dari PTU (propiltiouracil) dan kuning telur, diberikan PTU dikarenakan PTU merupakan obat antagonis tiroid yang dapat merusak kelenjar tiroid (11). PTU digunakan sebagai antitiroid yang menurunkan katabolisme kolesterol sehingga terjadi peningkatan kolesterol. Hal ini sejalan

dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pemberian PTU selama 14 hari dapat meningkatkan kadar kolesterol tikus (11,12)

Pengambilan kadar kolesterol yang ketiga dilakukan pada hari ke-28 setelah mencit diberikan perlakuan, data tersebut digunakan sebagai data kolesterol akhir (H_{28}). Mencit dianggap memiliki kolesterol tinggi apabila kadar kolesterol melebihi batas normal > 128 mg/dL

(13). Mencit yang hiperkolesterol diberikan simvastatin, Na-CMC, ekstrak daun salam, ekstrak eksokarp buah semangka dan kombinasi ekstrak

daun salam dengan ekstrak eksokarp buah semangka. Mencit yang digunakan untuk penelitian ini berjumlah 18 ekor yang terdiri dari 6 kelompok yang setiap kelompoknya terdiri dari 3 ekor mencit berdasarkan rumus federer.

Selisih rata-rata penurunan kolesterol total pada hari ke-14 dan hari ke-28 pada kelompok kontrol positif menunjukkan penurunan kadar kolesterol total mencit yaitu 50.67 ± 35.82 mg/dL dan presentase penurunan kolesterol 22.45% sebagaimana seperti yang ditunjukkan oleh **Tabel 1**. Kelompok kontrol negatif menunjukkan penurunan kadar kolesterol hanya 2.67 ± 1.89 mg/dL dan presentase penurunan kolesterol 1.22%. Pada kelompok normal (tanpa perlakuan) menunjukkan peningkatan kadar kolesterol yaitu 6.66 ± 4.70 mg/dL. Menurut literatur hal ini disebabkan keadaan normal mencit sehat yang dipelihara dengan baik dan berada dalam kondisi seimbang antara komsumsi dan kebutuhan asupan makan, berat badannya akan naik mengikuti pola pertumbuhan dan perkembangan sesuai umurnya yaitu 5 gram/hari (14). Adanya kelompok kontrol positif dan kontrol negatif yaitu sebagai pembanding untuk mengetahui adanya pengaruh terhadap hewan uji.

Kontrol positif yang digunakan pada penelitian ini yaitu simvastatin dengan dosis 10mg/hari sebagai pembanding, dikarenakan mampu menurunkan kadar kolesterol total sebanyak 20% dan menurunkan resiko penyakit pembuluh darah sebanyak 40%. Menurut penelitian sebelumnya simvastatin yang digunakan sebagai pembanding memiliki mekanisme sebagai antikolesterol dengan cara menghambat secara kompetitif enzim *HMG-KoA reduktase* yang mempunyai fungsi katalis dalam pembetukan kolesterol. Sedangkan kontrol negatif yang digunakan yaitu Na-CMC dan juga digunakan sebagai *suspending agent* (10,13). Menurut penelitian sebelumnya terkait

penggunaan Na-CMC tidak akan berpengaruh terhadap perubahan kadar kolesterol total dikarenakan Na-CMC tidak dicerna dan diabsorpsi oleh tubuh (15,16).

Kelompok ekstrak daun salam dengan dosis 400mg menunjukkan penurunan kadar kolesterol sebesar 50.33 ± 35.59 mg/dL dan presentase penurunan kolesterol 22.77%. Kelompok ekstrak eksokarp buah semangka dengan dosis 500mg menunjukkan penurunan kadar kolesterol yaitu 51 ± 36.06 mg/dL dan presentase penurunan kolesterol 23.90%. Kelompok ekstrak daun salam dengan ekstrak eksokarp buah semangka menunjukkan penurunan kadar kolesterol sebesar 86.67 ± 61.28 mg/dL dan presentase penurunan kolesterol 38.40%. Hasil pengukuran kadar kolesterol dari tiga kelompok tersebut menunjukkan adanya pengaruh dalam menurunkan kadar kolesterol total pada mencit.

Berdasarkan skrining fitokimia ekstrak daun salam dan ekstrak eksokarp buah semangka keduanya mengandung senyawa flavonoid. Flavonoid memiliki mekanisme kerja sebagai inhibitor enzim *HMG-KoA reduktase* sehingga sintesis kolesterol menurun. Pada saat kolesterol di transpor dari usus ke hati, maka *HMG-KoA reduktase* yang bertugas mengubah asetil-KoA menjadi mevalonat dalam sintesis kolesterol akan terhambat sehingga produk sintesis kolesterol oleh hati menurun (17). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya yaitu pemberian ekstrak eksokarp semangka 500 mg/kgBB memiliki potensi yang sama dengan simvastatin 0,9 mg/kgBB dalam menurunkan kadar kolesterol total (4).

Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan uji paired T test. Hasil uji paired T test untuk nilai uji normalitas kadar kolesterol menunjukkan nilai *sig* $> 0,05$ yang dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi normal. Nilai rata-rata kadar kolesterol pada Pre Test dan Post Test (*sig.<0,05*) artinya ada perbedaan yang signifikan antara Pre Test dan Post Test (18)

Tabel 2. Hasil Uji LSD

Kelompok	Nilai P Value Kelompok				
	K(+)	K(-)	EDS	EKS	EDS+EKS
K (+)	-	0.009*	0.947**	0.046	0.011
K (-)	0.009*	-	0.008	0.000	0.000
EDS	0.947**	0.008*	-	0.051**	0.012
EKS	0.046	0.000*	0.051**	-	0.014
EDS+EKS	0.011	0.000*	0.012	0.415**	-

Keterangan: K (+): kontrol positif ; K (-): kontrol negatif; EDS: diberikan ekstrak daun salam; EKS: diberikan eksokarp semangka; EDS + EKS: kombinasi keduanya; *: terdapat perbedaan secara signifikan ($P < 0,05$); **: tidak adanya perbedaan secara signifikan ($P > 0,05$)

Pada uji Anova diketahui nilai sig. sebesar $0,001 < 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa rata-rata kelima kelompok uji tersebut berbeda secara signifikan (ada perbedaan yang bermakna rata-rata kadar kolesterol mencit berdasarkan kelima kelompok uji tersebut) (18). Oleh karena itu perlu dilakukan analisis data Pos Hoc Test menggunakan LSD (*Least Significant Difference*).

Hasil penelitian ini dalam pengujian LSD dinyatakan memiliki akurasi yang diasumsikan dengan diperoleh nilai sig. $> 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan. Namun, dalam uji Anova terdapat perbedaan, dalam hal ini yaitu pada uji LSD menunjukkan kelompok control negatif (Na-CMC) memiliki perbedaan efek/pengaruh penurunan kadar kolesterol yang signifikan terhadap pemberian simvastatin, ekstrak daun salam, ekstrak eksokarp buah semangka dan kombinasi keduanya (sig. $< 0,05$). terdapat Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan nilai sig. $> 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan bermakna antara tiga kelompok perlakuan dengan kontrol positif sebagaimana seperti yang telah ditunjukkan pada **Tabel 2** (17).

Kesimpulan

Pemberian ekstrak eksokarp buah semangka, ekstrak daun salam, dan kombinasi keduanya berpengaruh dalam menurunkan kadar kolesterol total pada mencit. Kelompok kombinasi ekstrak eksokarp buah semangka dan ekstrak daun salam memberikan penurunan kadar kolesterol yang lebih besar yaitu

$86.67 \pm 61.28 \text{ mg/dL}$ dibandingkan dengan pemberian ekstrak daun salam atau ekstrak eksokarp buah semangka secara tunggal.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Universitas Harapan Bangsa

Referensi

1. DiPiro JT, editor. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. Eleventh edition. New York: McGraw Hill Medical; 2020. 1 p.
2. Mustofa S, Anindito, AA, Pratiwi A, Putri AA, Maulana M. The influence of *Piper retrofractum* Vahl (Java's chili) extract towards lipid profile and histology of rats coronary artery with high-fat diet. In 2014.
3. Perkeni. *Pedoman Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia*. 1st ed. PB Perkeni; 2019.
4. Lairin DF, Lyrawati D, Soeharto S. Ekstrak Daging Putih Semangka (*Citrulus vulgaris*) Menurunkan Kolesterol Total dan Aktivitas Hidroksi-Metilglutaril-KoA Reduktase Tikus Hiperkolesterolemia. *J Kedokt Brawijaya*. 2016;29(2):104-9.
5. Yunanda R. Efektivitas Ekstrak *Syzygium polyanthum* Sebagai Terapi Dislipidemia. *Anat Med J AMJ*. 2020;3(1):33-40.
6. Nuralifah. Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Notika (*Arcboldiodendron calosericeum* Kobuski) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus

- (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar. J Syifa Sci Clin Res. 2020;2:1-10.
7. Rusdi M, Mukhriani, Paramitha AT. Uji Penurunan Kolesterol Pada Mencit (*Mus musculus*) Secara In-Vivo Menggunakan Ekstrak Etanol Akar Parang Romang (*Boehmeria virgata* (Forst.) Guill). Jf Fik Uinam. 2018;6(1):39-46.
8. Panduan-pengelolaan-dislipidemia-2019-eBook-PDF.pdf.
9. Wirawan W. Uji Efektivitas Fraksi Daun Salam Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolma-Diabetes. J Mandala Pharmacon Indones. 2018;4(1):74-82.
10. Allo IG, Wowor PM, Awaloei H. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava* L) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). J E-Biomedik. 2013;1(1):371-8.
11. Tibe F, Rimpa M, Tandi J. Uji Efektivitas Antikolesterol Ekstrak Etanol Daun Cincau Hijau Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar. Farmakol J Farm. 2018;15(2):134-41.
12. Sari AN, Hidayat M, Faizah S, Diningrat DS. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daging Buah Asam Keranji (*Dialium indum* L.) Terhadap Kadar Kolesterol Mencit Jantan (*Mus musculus*) Hiperlipidemia. Biofaal J. 2021;2(1):1-10.
13. Bachmid N. Uji aktivitas antikolesterol ekstrak etanol daun patikan emas (*Euphorbia prunifolia* Jacq.) pada tikus wistar yang hiperkolesterolma. J MIPA. 2015;4(1):29-35.
14. Na'i A, Rakanita Y, Mulyani S. Uji Efek Kombinasi EEDS dan DPW terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolma-Diabetes. Farmakol J Farm. 2019;16(01):1-12.
15. Rusdi M, Mukhriani M, Paramitha AT. Uji Penurunan Kolesterol Pada Mencit (*Mus musculus*) Secara In-Vivo Menggunakan Ekstrak Etanol Akar Parang Romang (*Boehmeria virgata* (Forst.) Guill). J Farm UIN Alauddin Makassar. 2018;6(1):39-46.
16. Nuralifah N, Wahyuni W, Parawansah P, Shintia UD. Uji Aktivitas Antihiperlipidemia Ekstrak Etanol Daun Notika (*Arcboldiodendron calosericeum* Kobuski) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar. J Syifa Sci Clin Res. 2020;2(1):1-10.
17. Santoso S. Panduan Lengkap SPSS versi 20 edisi revisi. Jkt PT Elex Media Komputindo. 2014;

Analisis *Outcome* Terapi Amikasin Terhadap Penurunan Sesak Nafas Pada Pneumonia Pediatrik di Instalasi Rawat Inap RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau

Septi Muharni^{1*}, Sulastri¹, Nesa Agistia¹, Husnawati¹, Fina Aryani¹, Meiriza Djhohari¹

Artikel Penelitian

Abstract: Amikacin is one of the aminoglycoside antibiotics that is bactericid and is included in the narrow therapeutic index group. The use of antibiotics must be appropriate in order to achieve maximum therapeutic outcome. This study aims to determine the correlation of the use of amikacin antibiotics to the achievement of therapeutic outcomes for reducing shortness of breath in pediatric pneumonia in Arifin Achmad Hospital, Riau Province. This research is observational research descriptive analitic cross sectional on 20 medical records of patients pneumonia pediatric. Based on the analysis of the correlation between gender and age range, it has moderate and insignificant correlation with the outcome of amikacin therapy ($r = 0.404$ and p value = 0.143), ($r = 0.452$ and p value = 0.274) and the severity of breathing towards the therapeutic outcome of using amikacin was strongly correlated and significant ($r = 0.675$; $P = 0.002$). These results indicate that the use of amikacin changes the therapeutic outcome and the therapeutic outcome is influenced by the severity of the patient's breathing

Keywords: amikacin, outcome, pediatric, pneumonia, therapy

Abstrak: Amikasin merupakan salah satu antibiotik golongan aminoglikosida yang bersifat bakterisid dan termasuk dalam golongan obat indeks terapi sempit. Penggunaan antibiotik harus tepat agar *outcome* terapi tercapai maksimal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi penggunaan antibiotik amikasin terhadap pencapaian *outcome* terapi penurunan sesak nafas pada pneumonia pediatrik di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional dengan metode deskriptif melalui pendekatan secara retrospektif pada 20 rekam medis pasien pneumonia pediatrik yang mendapatkan amikasin dengan menggunakan teknik *purposive sampling* di rumah sakit umum daerah (RSUD) Arifin Achmad Provinsi Riau. Berdasarkan analisis korelasi jenis kelamin dan rentang usia berkorelasi sedang dan tidak bermakna dengan *outcome* terapi amikasin ($r=0,404$ dan nilai $p=0,143$), ($r=0,452$ dan nilai $p=0,274$) dan tingkat keparahan pernapasan terhadap *outcome* terapi penggunaan amikasin didapatkan korelasi kuat dan bermakna ($r= 0,675$; $P= 0,002$). Hasil ini menunjukkan penggunaan amikasin memberikan perubahan pada *outcome* terapi dan *outcome* terapi dipengaruhi oleh tingkat keparahan pernafasan pasien.

¹ Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru 28293

Korespondensi:

Septi Muharni
septimuharni@stifar-riau.ac.id

Kata kunci: amikasin, *outcome*, pediatric, pneumonia, terapi

Pendahuluan

Pneumonia adalah infeksi paru-paru yang dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme termasuk virus, bakteri, jamur. Gejala pneumonia sering dimulai dengan infeksi pada saluran pernapasan atas (1). Infeksi parenkim paru menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas. Menurut *the Centers for Disease Control and Prevention*, terdapat lebih kurang 55.000 kematian di Amerika Serikat setiap tahunnya dan hampir 10% kasus rawat inap dirumah sakit disebabkan oleh infeksi parenkim paru tersebut (2). Diperkirakan 70% kematian pada anak balita akibat pneumonia di seluruh dunia terjadi di negara berkembang terutama Afrika dan Asia Tenggara dengan angka kematian balita diatas 49/1000 kelahiran hidup (15-20%), distribusi penyebab kematian pada anak balita sebesar 22% diantaranya disebabkan oleh pneumonia (3).

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), pneumonia menyumbang 15% dari seluruh kematian anak dibawah 5 tahun dan membunuh 920.136 anak-anak pada tahun 2015. Tahun 2018 diperkirakan sekitar 19.000 anak meninggal dunia akibat pneumonia. Estimasi global menunjukkan bahwa setiap satu jam ada 71 anak di Indonesia yang tertular pneumonia (4). Pneumonia masuk ke dalam 10 besar penyakit untuk kasus rawat inap di rumah sakit di Indonesia, 5-20% pada pasien rawat inap lebih dari 50% pada pasien di ruang intensif (5). Angka kejadian pneumonia di Provinsi Riau berdasarkan Profil Kesehatan Provinsi Riau sebesar 31,4% kasus pneumonia pada balita, sedangkan untuk kota Pekanbaru sebesar 38,0% kasus pneumonia pada balita (6).

Pneumonia merupakan salah satu penyebab utama tingginya angka kesakitan dan kematian pada golongan bayi dan anak balita, angka kejadian pneumonia di Provinsi Riau pada balita diperkirakan 10-20% pertahun. Pada umumnya pasien pneumonia diberikan terapi antibiotik secara empiris yaitu dengan memberikan antibiotik spektrum luas, dan menunggu hasil kultur bakteri. Pemberian antibiotik oral sesegera mungkin dapat menurunkan 13-55% mortalitas penderita pneumonia (20% mortalitas pada bayi

dan 24% mortalitas pada anak balita) (7). Salah satu antibiotik yang bisa digunakan dalam pengobatan adalah golongan aminoglikosida (8).

Aminoglikosida merupakan salah satu golongan antibiotik bakterisid yang mampu membunuh sebagian besar bakteri gram negatif. Antibiotik yang termasuk golongan aminoglikosida adalah amikasin, streptomisin, kanamisin, neomisin, tobramisin, sisomisin dan netilmisin (9). Amikasin merupakan salah satu antibiotik golongan aminoglikosida yang sering digunakan pada infeksi berat yang disebabkan oleh bakteri negatif aerob terutama aktivitas bakterisidal terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan spesies *Enterobacter* (10). Berdasarkan data penggunaan obat harian (DPHO) akses penggunaan obat amikasin hanya untuk kasus yang sudah resisten dengan gentamisin, dimana secara klinis amikasin lebih efektif dibandingkan gentamisin (11). Amikasin merupakan obat dengan indeks terapi sempit yang sangat rentan terhadap toksisitas. Obat yang memiliki indeks terapi sempit adalah sekelompok obat yang memiliki batasan antara KTM (Kadar Toksik Minimum) dan KEM (Kadar Efek Minimum) yang sempit. Obat-obat ini perlu mendapatkan perhatian dan pengaturan dosis agar memberikan efek terapi sesuai yang diharapkan (12,13).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Anggraini *et al* (2018) prevalensi dan pola sensitivitas Antimikroba *Multidrug Resistant Pseudomonas aeruginosa* di RSUD Arifin Achmad terdapat sensitivitas antibiotik amikasin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* sebesar 76,9% (14). *Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri gram negatif yang menyebabkan infeksi seperti pneumonia (15). Penelitian yang dilakukan oleh Sulistyasingrum (2016) melihat resistensi antibiotik pada penderita pneumonia di Rumah Sakit X, amikasin memiliki sensitivitas sebesar 75% terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dibandingkan gentamisin yang hanya memiliki sensitivitas sebesar 25%, sedangkan tingkat resistensi gentamisin sebesar 75%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rhasid *et al* (2017) di Rumah Sakit kota Dhaka (Bangladesh) tentang penggunaan antibiotik untuk pneumonia dikalangan anak-anak untuk kategori pneumonia

berat digunakan amikasin dikombinasikan dengan ceftaxidime dengan presentase penggunaan sebesar 7,4% (16).

Sari *et al* (2017) mengamati sensitivitas antibiotik amikasin dan seftriakson terhadap bakteri *klebsiella pneumoniae*, amikasin memiliki sensitivitas 82% (17), sedangkan seftriakson 54%. Yanuar *et al.* (2016) juga mengamati sensitivitas amikasin terhadap bakteri gram negatif yaitu *Klebsiella pneumonia* di Rumah sakit RSUP. Dr. Sarjito Jogja, dengan sensitivitas amikasin 83% sedangkan seftriakson 33% (18).

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan tidak tercapainya *outcome* terapi. *Outcome* terapi adalah hasil terapi yang merupakan tujuan dari pelayanan farmasi untuk meningkatkan atau mencapai kualitas hidup pasien yang lebih baik diantaranya *outcome* menghilangkan atau perbaikan gejala penyakit (Heppler dan Strand, 1990). Penelitian Dayen (2017) mengamati *outcome* terapi penggunaan antibiotik seftriakson terhadap pasien pneumonia balita, dilihat berdasarkan nilai laju pernapasan pada pasien pneumonia balita di RSUD Arifin Achmad tidak berkorelasi secara bermakna dalam memberikan *outcome* terapi (19). Rahayu *et al* (2014) mengamati hasil *outcome* terapi penggunaan antibiotik terhadap pasien pneumonia anak, terdapat 49,7% penggunaan antibiotik yang rasional memberikan *outcome* terapi yang baik sedangkan antibiotik yang tidak rasional sebesar 50,3% sehingga didapatkan *outcome* terapi yang tidak baik (20).

Pediatrik merupakan populasi yang memiliki risiko infeksi saluran pernapasan salah satunya pneumonia (21). Pediatrik salah satu populasi khusus yang perlu dipantau dalam penggunaan obat. Antibiotik merupakan obat yang paling sering diresepkan untuk anak-anak dengan penyakit infeksi (22). Penggunaan obat pada bayi dan anak-anak perlu diperhatikan, karena secara umum anak memiliki kondisi fisiologi dan anatomi yang berbeda dengan orang dewasa. Hal ini menyebabkan profil farmakokinetik dan farmakodinamik anak yang berbeda pula dengan orang dewasa (23).

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) merupakan pusat rujukan dan pembina rumah

sakit Kabupaten/Kota se-Provinsi Riau. RSUD Arifin Achmad merupakan rumah sakit kelas B pemerintah provinsi Riau yang mempunyai tugas dan fungsi mencakup upaya pelayanan kesehatan perorangan, pusat rujukan dan pembina rumah sakit Kabupaten/Kota se-Provinsi Riau serta merupakan tempat pendidikan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau dan Institusi Pendidikan Kesehatan lainnya. (24)

Berdasarkan data diatas, maka perlu dilakukan penelitian untuk melihat *outcome* terapi amikasin. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis *outcome* terapi amikasin terhadap penurunan sesak pada pneumonia pediatrik di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, yaitu analisis penggunaan amikasin terhadap *outcome* terapi dan korelasi data sosiodemografi serta tingkat keparahan terhadap *outcome* terapi. *Outcome* yang dilihat pada penelitian ini adalah *outocme* terapi yaitu menghilangkan atau mengurangi gejala penyakit. Salah satu gejala yang paling utama pada pneumonia adalah sesak (*takipnea*) yang dapat dilihat dari nilai laju pernapasan (*respiratory rate*). Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan masukan bagi Panitia Farmasi dan Terapi (PFT) rumah sakit dalam menseleksi antibiotik untuk terapi pneumonia pada pediatrik dan atau untuk sebagai pertimbangan apoteker klinis dalam merekomendasi antibiotik amikasin untuk terapi pneumonia pada pediatrik.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan metode deskriptif analitik dengan rancangan *cross sectional* di Instalasi Rekam Medis RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Populasi dalam penelitian ini adalah 20 rekam medis pasien pneumonia pediatrik yang mendapat terapi amikasin di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2018 (25). Metode pengambilan sampel dalam penelitian ini dengan teknik *purposive sampling*. Total sampel dalam penelitian ini 20 data rekam medis pasien pneumonia pediatrik yang mendapatkan terapi amikasin, yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien yang berusia 0-18 tahun,

data rekam medis pasien pneumonia yang mendapatkan antibiotik amikasin tunggal dan data rekam medis pasien yang mendapatkan amikasin selama ≥ 48 jam. Kriteria eksklusi terdiri dari data rekam medis pasien tidak lengkap. Jumlah sampel yang diambil dalam penelitian ini dihitung menurut (Notoatmodjo, 2012) menggunakan rumus *slovin* (26). Analisis dalam penelitian ini adalah analisis karakteristik responden (jenis kelamin, usia), analisis pasien pneumonia pediatrik berdasarkan tingkat keparahan pernafasan dan *outcome* terapi. Setelah itu dilakukan korelasi data demografi dan tingkat keparahan terhadap *outcome* terapi. Penelitian ini sudah dinyatakan lolos kaji etik dari Unit Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan

Fakultas Kedokteran Universitas Riau No:B/046/UN.19.5.1.1.8/UEPKK/2020.

Hasil dan Diskusi

Analisis Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Kelamin

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapat hasil bahwa kasus pneumonia pada pediatrik yang berjenis kelamin laki-laki memiliki prevalensi tertinggi yaitu 14 rekam medis pasien (70%), dan jenis kelamin perempuan yaitu 6 rekam medis pasien (30%) (**Tabel. 1**). Hal ini, artinya pediatrik laki-laki memiliki risiko yang tinggi untuk menderita pneumonia.

Tabel 1. Analisis Korelasi Terhadap *Outcome* Terapi

No	Variabel	Outcome Terapi				Σ	r	P	Hasil
		SB	BA	TB	MB				
Jenis kelamin									
1	Laki-laki	2	8	4	0	14	0,404	0,143	Sedang, Tidak Bermakna
	Perempuan	3	3	0	0	6			
	Total					20			
Rentang Usia									
	Neonatus	0	0	1	0	1	0,452	0,274	Sedang, Tidak Bermakna
2	Bayi	2	7	2	0	11			
	Anak	3	4	1	0	8			
	Remaja	0	0	0	0	0			
	Total					20			
Tingkat Keparahan									
3	Ringan	1	0	0	0	1	0,675	0,002	Kuat Dan Bermakna
	Sedang	4	0	1	0	5			
	Berat	0	11	3	0	14			
	Total					20			

Ket:SB = sangat baik; BA= baik; TB= tidak berubah; MB= memburuk ; Σ =total; r= kekuatan korelasi; P= probabilita

Tingginya prevalensi pneumonia pada laki-laki disebabkan diameter saluran pernafasan laki-laki lebih kecil dibandingkan perempuan (27). Watts dan Goodman (2007) juga menyatakan

bahwa saluran respiratorik laki-laki lebih sempit dibandingkan perempuan, hal ini dapat dikaitkan dengan terjadinya pneumonia yang lebih banyak pada anak laki-laki (28). Menurut Misnadiarly

(2008) selain jenis kelamin, ada juga faktor risiko pneumonia yang dapat meningkatkan angka kesakitan pneumonia pada anak seperti, umur, status gizi, status imunisasi, pemberian ASI eksklusif dan berat badan lahir rendah (BBLR) (29).

Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Rasyid (2013) melihat faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian pneumonia anak di RSUD Kabupaten Kampar didapatkan balita laki-laki lebih tinggi risiko pneumonia dengan hubungan sebesar 2,552 kali (30). Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Dayen (2017) melihat Outcome terapi dari seftriakson terhadap penurunan sesak pada pneumonia balita di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau bahwa jumlah pasien pneumonia dengan jenis kelamin laki-laki (63%) lebih banyak dibandingkan jenis kelamin perempuan (37%) (19). Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Puspitasari dan Syahrul (2015) melihat faktor risiko pneumonia pada balita yang dilakukan di RSUD Bhakti Dharma Husada Surabaya bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak menderita pneumonia sebesar (55%) dibandingkan anak perempuan (45%) (31).

Analisis Karakteristik Responden Berdasarkan Usia

Hasil penelitian yang didapatkan untuk rentang usia pasien pneumonia pediatrik, prevalensi tertinggi pada usia bayi sebanyak 11 rekam medis pasien (55%) (**Tabel. 1**). Artinya usia bayi lebih banyak terkena pneumonia. Hal ini dikarenakan pada usia bayi merupakan masa rentan untuk tertular penyakit pneumonia sebab sistem imun tubuh yang masih rendah (29). Hal ini diperkuat dengan penelitian Hartati *et al* (2012) menyatakan jika imunitas balita saat berumur lebih muda atau baru dilahirkan lebih rendah dibandingkan umur diatasnya (21). Hal ini juga didukung oleh pernyataan Francis (2011) balita dengan umur <2 tahun cenderung memiliki daya tahan tubuh yang rendah karena sistem imunitas belum berfungsi dengan baik dan juga sistem pernafasan juga belum berfungsi secara optimal.

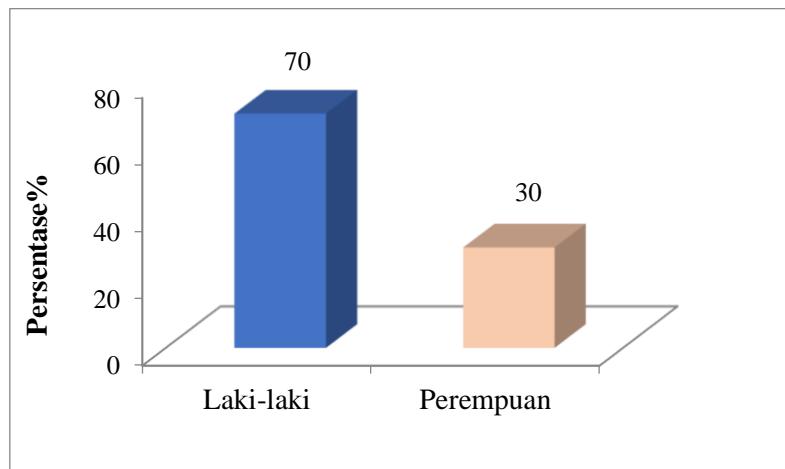
Hasil penelitian tertinggi kedua terdapat pada rentang usia anak, dengan prevalensi usia anak sebanyak 8 rekam medis pasien (40%), rentang usia dengan umur diatas 2 tahun tidak terlepas dari pneumonia karena masih tergolong rentan dari serangan penyakit. Pediatrik yang berumur 2 tahun, sudah tidak mendapatkan ASI, melainkan pemenuhan kebutuhan gizi yang utama dari makanan yang masuk, sehingga gizi berpengaruh pada kondisi daya tahan tubuh. Selain rentang usia yang mempengaruhi angka kejadian pneumonia pada pediatri status gizi merupakan determinan penting bagi respon imun, perbaikan gizi dapat meningkatkan sistem imun dan menghambat penyakit infeksi. Air susu ibu (ASI) yang diberikan pada bayi hingga berumur 2 tahun selain sebagai bahan makanan pada bayi juga berfungsi sebagai pelindung dari penyakit dan infeksi, seperti pneumonia yang berasal dari bakteri dan virus. Riwayat pemberian ASI yang buruk diduga menjadi salah satu faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian pneumonia pada bayi. Oleh karena itu untuk mencegah pneumonia pada bayi yang disebabkan oleh kondisi malnutrisi, sebaiknya dilakukan pemberian ASI pada usia neonatal sampai usia 2 tahun (32).

Berdasarkan penelitian Fanada (2012) status gizi dengan kejadian pneumonia terhadap balita sebesar 2,283 kali, artinya anak balita dengan status gizi kurang lebih berisiko menderita pneumonia dibandingkan anak balita dengan status gizi baik (33). Penelitian ini sejalan dengan yang dilakukan Nurnajiah *et al* (2016) menunjukkan hubungan yang bermakna atau signifikan antara status gizi balita dengan pneumonia pada balita di RSUD Dr.M. Djamil Padang (34), penelitian ini juga didukung oleh Domili *et al* (2012), terdapat hubungan antara status gizi dengan kejadian pneumonia pada balita. Balita cenderung tidak memiliki nafsu makan sehingga berdampak pada kurang gizi dan malnutrisi (35).

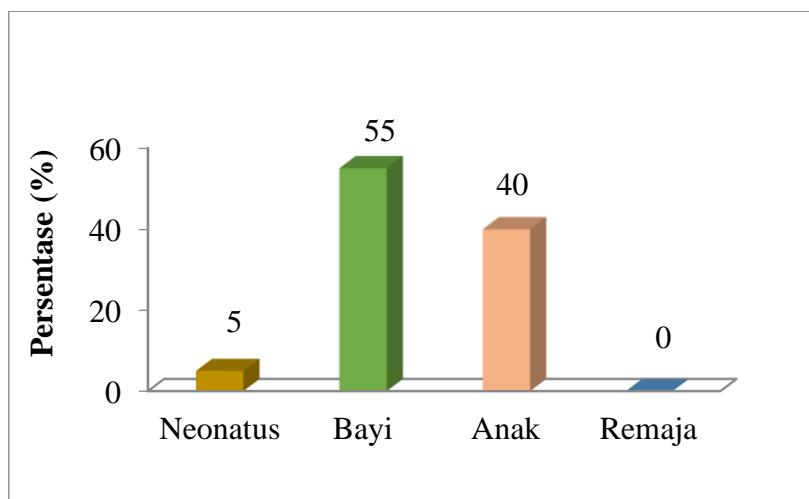
Menurut penelitian yang dilakukan Puspitasari dan Syahrul (2015) dari 15 balita yang menderita pneumonia yang sebagian besar (75%) tidak mendapatkan ASI eksklusif artinya bahwa status ASI eksklusif merupakan salah satu faktor risiko terjadinya pneumonia pada balita

(31). Balita yang mendapatkan ASI eksklusif maka balita tersebut terhindar dan terlindung dari penyakit pneumonia, pernyataan ini juga didukung oleh Mokoginata (2013) mengatakan balita yang tidak mendapatkan ASI eksklusif berisiko terkena pneumonia sebesar 4,47 kali dibandingkan balita yang mendapatkan ASI

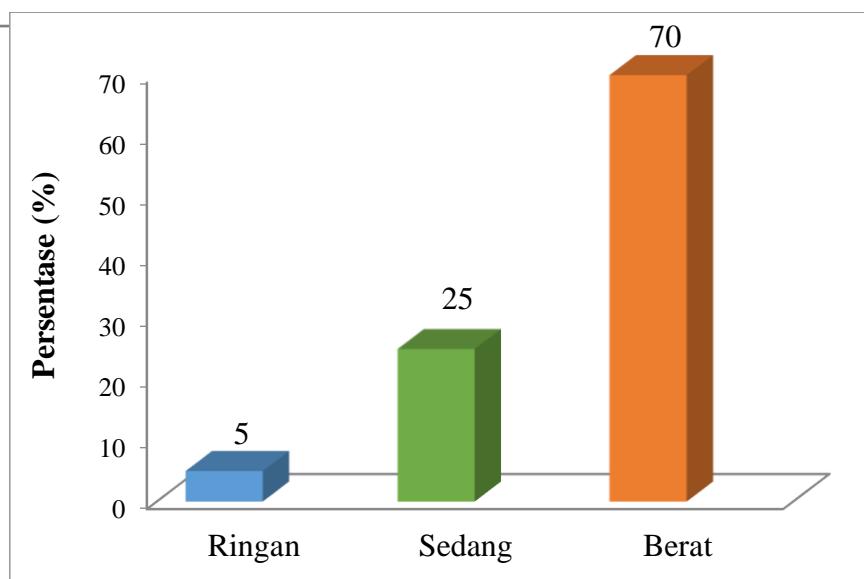
eksklusif (36). Hal ini, artinya pemberian ASI eksklusif sangatlah penting, ASI banyak menagandung nutrisi yang ideal untuk bayi karena ASI merupakan perpaduan antara protein, lemak dan vitamin yang semua diperlukan oleh bayi untuk tumbuh kembang dan ASI juga lebih mudah dicerna (37).



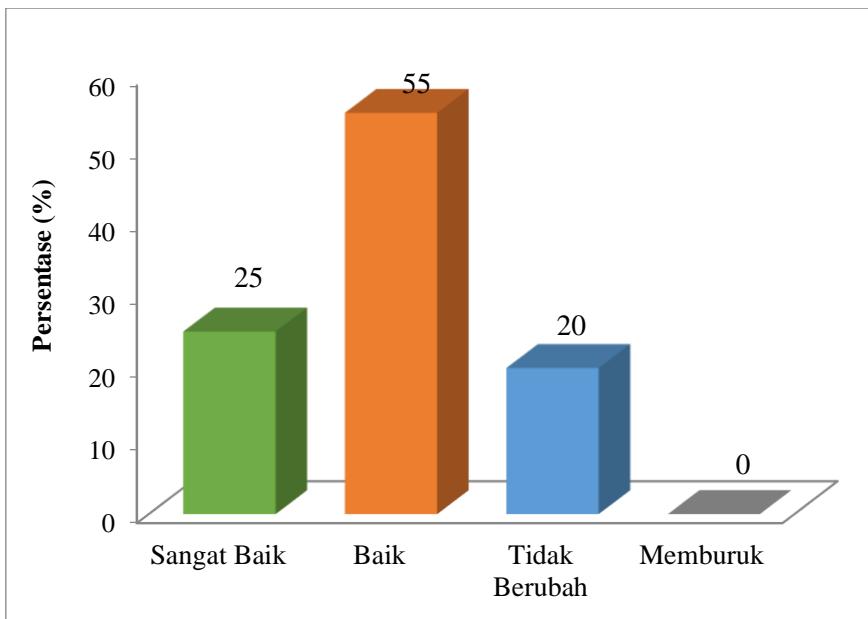
Gambar 1. Diagram Pasien Pneumonia Pediatric Berdasarkan Jenis Kelamin



Gambar 2. Diagram Pasien Pneumonia Pediatric Berdasarkan Rentang Usia



Gambar 3. Diagram Pasien Pneumonia Pediatrik Berdasarkan Tingkat Keparahan Pernafasan



Gambar 4. Diagram Pasien Pneumonia Pediatrik Berdasarkan *Outcome* Terapi

Pneumonia dapat terjadi pada segala usia termasuk neonatus dalam penelitian ini ditemukan sebanyak 1 rekam medis pasien pneumonia (5%). Untuk rentang usia neonatus memiliki berat bayi lahir rendah, BBLR merupakan salah satu faktor pencetus terjadinya pneumonia pada neonatus sehingga untuk memperbaiki berat badan pada neonatus dengan memberikan ASI ekslusif secara rutin (36).

Analisis Pasien Pneumonia Berdasarkan Tingkat Keparahan Pernafasan

Analisis univariat berdasarkan tingkat keparahan terbagi menjadi 3 yaitu ringan, sedang dan berat. Pada penelitian ini, yang paling banyak adalah ditemukan kasus pneumonia dengan tingkat keparahan berat sebanyak 14 rekam medis pasien (70%) diikuti tingkat keparahan sedang sebanyak 5 rekam medis pasien (25%) dan tingkat keparahan ringan sebanyak 1 rekam

medis pasien (5%). Hal ini, artinya sebagian besar pasien pneumonia pada pediatrik yang mendapatkan perawatan inap di Rumah Sakit pada kondisi tingkat keparahan sedang hingga berat. Hal ini disebabkan karena pasien datang ke Rumah Sakit dalam kondisi *respiratory rate* berada pada rentang *blue zone* hingga *red zone* SPOC.

Kriteria rawat inap untuk pasien pneumonia pediatrik berdasarkan usia, faktor klinis serta tingkat keparahannya. Tingginya tingkat keparahan berat yang berada di RSUD Arifin Achmad juga dikarenakan kriteria rawat inap tersebut. Perawatan inap harus dipertimbangkan untuk anak dengan tingkat keparahan pneumonia sedang hingga berat dan untuk dengan anak yang memiliki kondisi lemas, pucat, selalu mengantuk, pemarah, takikardia, tidak mau makan dan minum (29). Pada penelitian ini terdapat 1 pasien yang dirawat dengan tingkat keparahan ringan yaitu pasien pada nomor 17. Anamnesis pada pasien terlihat menggil dan pucat dan demam batuk sudah lebih dari 3 hari dan hanya diberi obat demam dan obat batuk setelah pasien mengalami sesak sehingga pasien dibawa ke RS, sehingga pasien tetap memerlukan perawatan inap walaupun tingkat keparahannya ringan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Dayen (2017) perawatan inap pasien pneumonia balita dengan tingkat keparahan sedang hingga berat dengan, untuk tingkat keparahan berat sebesar 18,5%, tingkat keparahan sedang sebesar 70,4% dan tingkat keparahan ringan sebesar 11,1% (19).

Analisis Pasien Pneumonia Pediatrik Berdasarkan Outcome Terapi

Outcome terapi dalam penelitian ini dibagi atas 4 yaitu, sangat baik, baik, tidak berubah dan memburuk, untuk melihat *outcome* terapinya yaitu nilai *respiratory rate* pada pengukuran ke 3. Dikatakan sangat baik nilai *respiratory rate* pada pengukuran ke 3 berada pada *blue zone* (zona biru) dan *white zone* (zona putih), *outcome* terapi baik nilai *respiratory rate* berada pada range *yellow zone* (zona kuning).

Evaluasi *outcome* terapi pasien pneumonia pediatrik dilakukan setelah pemberian antibiotik amikasin selama 48 jam. Dari 20 pasien

pneumonia pediatrik yang mendapatkan terapi antibiotik amikasin tunggal, sebanyak 5 rekam medis pasien (25%) dengan *outcome* terapi sangat baik, *outcome* terapi baik terdapat 11 rekam medis pasien (55%), *outcome* tidak berubah terdapat 4 rekam medis pasien (20%) dan *outcome* yang memburuk terdapat 0 rekam medis pasien (0%). Artinya, sebagian besar pasien pneumonia pediatrik yang mendapatkan antibiotik amikasin tunggal dapat memberikan *outcome* terapi baik. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Sari *et al* (2017) terapi empirik pada pasien *community acquired pneumonia* (CAP) dengan menggunakan terapi empirik dengan beberapa antibiotik, salah satunya antibiotik amikasin dapat memberikan *outcome* yang baik (17).

Hasil penelitian ini menunjukkan pasien pneumonia yang mendapatkan amikasin memberikan hasil yang baik. hal ini disebabkan beberapa hal, pertama pengukuran nilai *respiratory rate* atau pengukuran *outcome* terapi dilakukan dalam waktu 48 jam atau pengukuran nilai *respiratory rate* pada hari ke 3 amikasin merupakan salah satu antibiotik golongan aminoglikosida yang sering digunakan pada infeksi berat yang disebabkan oleh bakteri negatif aerob terutama aktivitas bakterisidal terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan spesies *Enterobacter* (10).

Tidak adanya pasien dengan *outcome* terapi yang memburuk karena amikasin termasuk dalam lini terakhir dalam terapi pneumonia, hal ini berdasarkan Data Penggunaan Obat Harian (DPHO) akses penggunaan obat amikasin hanya untuk kasus yang sudah resisten dengan gentamisin, dimana secara klinis amikasin lebih efektif dibandingkan gentamisin (11). Amikasin memiliki sensitivitas yang tinggi dibandingkan antibiotik seftikason terhadap bakteri penyebab pneumonia salah satunya *klebsielle pneumoniae* (17).

Terlihat dari data lebih banyak pasien dengan *outcome* terapi baik setelah pemberian antibiotik tunggal amikasin selama 48 jam, dari tingkat keparahan berat (*red zone*) turun ke tingkat keparahan sedang (*yellow zone*), akan tetapi yang diharapkan penurunan tingkat keparahan dari

berat ke ringan atau ke nilai *respiratory rate* normal. Hal ini kemungkinan disebabkan karena pasien mengalami kondisi kurang gizi yang menyebabkan imunitas tubuh menurun sehingga proses penyembuhan berlangsung lambat.

Kemudian terdapat pasien dengan *outcome* terapi tidak berubah yaitu pasien nomor 3, 9, 18 dan 20. Pasien nomor 3 yaitu pasien neonatus yang berusia 2 hari dengan memiliki berat lahir rendah (BBLR), pasien nomor 18 dan pasien nomor 20 dengan status pasien kurang gizi. Menurut Almatsier (2004) perbaikan status gizi diperlukan untuk membantu penyembuhan penyakit dengan mengoptimalkan proses imunitas didalam tubuh (38).

Analisis Korelasi Jenis Kelamin Terhadap Outcome Terapi

Hasil uji korelasi koefisien kontingensi yang telah dilakukan antara jenis kelamin terhadap *outcome* terapi diperoleh nilai korelasi ($r = 0,404$ dan nilai $p = 0,143$). Hasil ini menunjukkan bahwa jenis kelamin memiliki korelasi sedang dan tidak bermakna terhadap *outcome* terapi amikasin. Hasil tersebut diporoleh karena antara jenis kelamin laki-laki maupun perempuan yang mendapatkan antibiotik amikasin sama-sama memberikan perubahan pada *outcome* terapi, namun ada perbedaan dalam jumlah perubahan *outcome* terapi tersebut. Dari data terlihat antara jenis laki-laki dan perempuan sama-sama memberikan *outcome* sangat baik, namun jenis kelamin laki-laki hanya 2 rekam medis pasien (14,2%) dan perempuan 3 rekam medis pasien (50%). Data perubahan *outcome* terapi baik, untuk jenis laki-laki berjumlah 8 (57,1%) dan perempuan berjumlah 3 (50%). Perubahan *outcome* terapi tidak berubah pada laki-laki terdapat 4 (28,5%) sedangkan untuk perempuan 0 (0%).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, *outcome* terapi sangat baik diperoleh oleh jenis kelamin laki-laki, terdapat 2 (14,2%) rekam medis pasien nomor 2 dan 19, sedangkan jenis kelamin perempuan terdapat 3 (50%) rekam medis pasien yaitu pada nomor 1, 14 dan 17. Pada nomor 1, 2, 14, 17, dan 19 mendapatkan *outcome* terapi sangat baik karena nilai *respiratory rate* awal berada pada tingkat keparahan sedang

(berada pada yellow zone), dan status gizi baik sehingga akan mempercepat kesembuhan. Menurut Almatsier (2004) perbaikan status gizi diperlukan untuk membantu penyembuhan penyakit dengan mengoptimalkan proses imunitas didalam tubuh (38).

Outcome terapi baik, jenis kelamin laki-laki terdapat 8 rekam medis pasien yaitu pada nomor 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13 dan 16, dan untuk jenis kelamin perempuan terdapat 3 rekam medis pasien, yaitu terdapat pada nomor 4, 12 dan 15. Jenis kelamin laki-laki dan perempuan mendapatkan *outcome* terapi baik karena nilai *respiratory rate* awal berada pada tingkat keparahan berat (berada pada yellow zone) dan memiliki status gizi yang baik, gizi merupakan salah faktor yang dapat mempengaruhi kesembuhan. Menurut Almatsier (2004) perbaikan status gizi diperlukan untuk membantu penyembuhan penyakit dengan mengoptimalkan proses imunitas didalam tubuh (38).

Outcome terapi yang tidak berubah terdapat 4 (20%) rekam medis pasien laki-laki pada nomor 3, 9, 18 dan 20 dan pada jenis kelamin perempuan tidak ditemukan. Rekam medis nomor 3 diketahui pasien dengan berat bayi lahir rendah (BBLR) dan rekam medis pasien nomor 9, 18 dan 20 diketahui pasien dengan status gizi buruk. Gizi buruk akan memperburuk kondisi dari pasien pneumonia (39).

Penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian dilakukan oleh Dayen (2017) di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada pasien pneumonia yang mendapatkan seftriakson, yang menyatakan bahwa jenis kelamin tidak terdapat hubungan yang signifikan terhadap *outcome* terapi (19). Restinia (2017) di Hospital University Sains Malaysia Kelantan juga menyatakan bahwa jenis kelamin tidak terdapat hubungan yang signifikan terhadap antibiotik yang digunakan (40).

Analisis Korelasi Rentang Usia Terhadap Outcome Terapi

Hasil uji korelasi koefisiensi kontingensi yang telah dilakukan antara rentang usia terhadap *outcome* terapi diperoleh nilai korelasi ($r = 0,452$ dan nilai $p = 0,274$). Hasil ini menunjukkan bahwa

rentang usia memiliki korelasi sedang dan tidak bermakna dengan *outcome* terapi antibiotik amikasin tunggal. Hasil tersebut diperoleh karena antara rentang usia baik bayi dan anak yang mendapatkan antibiotik amikasin sama-sama memberikan perubahan pada *outcome* terapi tersebut. Dari data terlihat antara rentang usia baik kategori bayi maupun kategori anak sama-sama memberikan *outcome* terapi sangat baik pada kategori bayi hanya 2 (18,1%) rekam medis pasien, kategori anak 3 (37,5%) rekam medis pasien dan kategori neonatus 0 (0%) rekam medis pasien. Data perubahan *outcome* terapi baik, untuk kategori bayi 7 (63,6%) rekam medis pasien, kategori anak 4 (50%) rekam medis pasien dan kategori neonatus 0 (0%). Perubahan *outcome* terapi yang tidak berubah terdapat pada kategori neonatus 1 (100%) rekam medis pasien, kategori bayi 2 (18,1%) rekam medis pasien dan kategori anak 1 (12,5%) rekam medis pasien.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, *outcome* terapi sangat baik diperoleh oleh kategori anak terdapat 3 (37,5%) rekam medis pasien, yaitu pada nomor 14, 17 dan 19 dan kategori bayi 2 (18,5%) rekam medis pasien pada nomor 1 dan 2. Hal ini disebabkan karena nilai *respiratory rate* awal berada pada tingkat keparahan sedang (berada pada *yellow zone*), dan status gizi baik, dan tidak ada penyakit penyerta sehingga akan mempercepat kesembuhan pasien pneumonia. Untuk *outcome* terapi baik ditemukan pada kategori bayi terdapat 7 (63,6%) pada nomor 5, 6, 7, 12, 13, 15 dan 16, dan kategori anak 4 terdapat (62,5%) rekam medis pada nomor 4, 8, 10 dan 12. Pada bayi dan anak dengan *outcome* terapi baik setelah pemberian amikasin selama 48 jam dengan tingkat keparahan berat diawal perawatan, *outcome* yang diharapkan dapat mencapai *outcome* terapi sangat baik. Hal ini, kemungkinan dapat terjadi dipengaruhi oleh gizi yang buruk dan penyakit penyerta pasien. Berdasarkan Almatsier (2004) perbaikan status gizi diperlukan untuk membantu penyembuhan penyakit dengan mengoptimalkan proses imunitas didalam tubuh (38).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Setiadi *et al* (2019) melakukan analisis faktor yang mempengaruhi *outcome*

terapi pada pasien pneumonia di RSUP Fatmawati Jakarta bahwa usia tidak mempengaruhi *outcome* terapi, namun yang mempengaruhi *outcome* terapi secara signifikan yaitu penyakit penyerta (41). Selanjutnya pada *outcome* terapi tidak berubah ditemukan pada neonatus 1 (100%) rekam medis pasien pada nomor 3, bayi sebanyak 2 (18,1%) pada nomor 18 dan 20, dan pada pasien anak sebanyak 1 (100%) pada nomor 9. *Outcome* terapi tidak berubah pada neonatus dengan riwayat bayi lahir rendah dan kategori bayi dengan riwayat gizi buruk, karena gizi buruk dapat memperburuk atau meningkatkan tingkat keparahan pneumonia (39).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dayen (2017) di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, pada pasien pneumonia yang mendapatkan antibiotik seftriakson menyatakan bahwa rentang usia tidak terdapat hubungan yang signifikan terhadap *outcome* terapi (19). Hasil ini diperkuat oleh penelitian yang dilakukan Restinia (2017) di *Hospital University Sains* Malaysia Kelantan yang menyatakan bahwa umur tidak terdapat hubungan yang signifikan terhadap antibiotik yang digunakan (40).

Analisis Korelasi Tingkat Keparahan Pernafasan Terhadap Outcome Terapi

Hasil uji korelasi koefisien kontingensi yang telah dilakukan antara tingkat keparahan terhadap *outcome* terapi diperoleh nilai korelasi ($r=0,675$ dan nilai $p=0,002$). Hasil ini menunjukkan bahwa tingkat keparahan pernafasan memiliki korelasi yang kuat dan bermakna terhadap *outcome* terapi amikasin tunggal. Hasil tersebut diperoleh karena tingkat keparahan penafasan berbeda dalam memberikan *outcome* terapi. Dari data terlihat antara tingkat keparahan ringan dengan *outcome* terapi sangat baik terdapat 1 (100%) rekam medis, tingkat keparahan sedang terdapat 4 (80%) rekam medis pasien dan tingkat keparahan berat 0 (0%) rekam medis pasien. Data perubahan *outcome* terapi baik, untuk tingkat keparahan ringan terdapat 0 (0%) rekam medis pasien, tingkat keparahan sedang terdapat 0 (0%) rekam medis pasien dan tingkat keparahan berat terdapat 11 (78,5%). *Outcome*

terapi yang tidak berubah, untuk tingkat keparahan ringan 0 (0%) rekam medis pasien, tingkat keparahan sedang 1 (100%) rekam medis pasien dan tingkat keparahan berat terdapat 3 (21,4%) rekam medis pasien.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, *outcome* terapi sangat baik ditemukan pada tingkat keparahan ringan sebanyak 1 (100%) rekam medis pasien, yaitu nomor 17, tingkat keparahan sedang terdapat 4 (18,1%), pada nomor 1, 2, 14 dan 19 dan tingkat keparahan berat 0 (0%). Artinya tingkat keparahan mempengaruhi *outcome* terapi, hal ini penyembuhan pneumonia dengan tingkat keparahan ringan-sedang lebih mudah disembuhkan tanpa disertai penyakit penyerta. *Outcome* terapi baik dengan tingkat keparahan sedang terdapat 4 (80%) rekam medis pasien pada nomor 1, 2, 14 dan 19, tingkat keparahan berat terdapat 11 (78,5%) rekam medis pasien pada nomor 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, dan 16. Hal ini dengan tingkat keparahan berat hanya mampu memberi *outcome* baik kemungkinan pengukuran *outcome* terapi dalam waktu 48 jam. *Outcome* terapi yang tidak berubah dengan tingkat keparahan sedang terdapat 1 (20%) rekam medis pasien yaitu pasien nomor 3, dan tingkat keparahan berat ditemukan 3 (21,4%) pada nomor 9, 18 dan 20. *Outcome* terapi yang tidak berubah pada tingkat keparahan sedang dengan riwayat bayi lahir rendah (BBLR) dan tingkat keparahan berat dengan riwayat gizi buruk sehingga memperburuk tingkat keparahan pneumonia (39).

Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Dayen (2017) di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, pada pasien pneumonia yang mendapatkan antibiotik seftriakson yang menyatakan bahwa tingkat keparahan tidak signifikan dengan *outcome* terapi (19). Tingkat keparahan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi *outcome* terapi pasien. Akan tetapi *outcome* terapi juga dipengaruhi oleh kualitas dan efektifitas antibiotik, serta penyakit penyerta yang diderita pasien (42).

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan tentang analisis *outcome* terapi amikasin

terhadap penurunan sesak pada pneumonia pediatrik di instalasi rawat inap RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau didapatkan (25%) dengan *outcome* terapi sangat baik, *outcome* terapi baik terdapat (55%) dan *outcome* terapi yang tidak berubah terdapat (20%). Analisis korelasi jenis kelamin dan rentang usia berkorelasi sedang dan tidak bermakna dengan *outcome* terapi amikasin ($r=0,404$ dan nilai $p=0,143$), ($r=0,452$ dan nilai $p=0,274$) dan tingkat keparahan pernapasan terhadap *outcome* terapi penggunaan amikasin didapatkan korelasi kuat dan bermakna ($r=0,675$; $P=0,002$). Hasil ini menunjukkan penggunaan amikasin memberikan perubahan pada *outcome* terapi dan *outcome* terapi dipengaruhi oleh tingkat keparahan pernafasan pasien.

Referensi

1. Kamienski M, Keogh J. Farmakologi Demystified. Yogyakarta: Rapha Publishing; 2015.
2. Tao L, Kendal K. Pulmonology. Jakarta: Karisma Publishing Group; 2013.
3. WHO. Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia (GAPP). Genewa: World Health Organization; 2011.
4. Unicef. No Title [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 10]. Available from: <https://www.unicef.org/indonesia/id/press>
5. PDPI. Pneumonia Komuniti: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta; 2014.
6. Dinkes Provinsi Riau. Profil Kesehatan Provinsi Riau Tahun 2018. Pekanbaru: Dinas Kesehatan Provinsi Riau; 2018.
7. Kemenkes RI. Pneumonia Balita. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2010.
8. Dipiro C V, Schwinghammer TL, Wells BG. Pharmacotherapy Handbook 7 edition. New York: Mc Graw Hill; 2009.
9. Katzung BG. Farmakologi Dasar dan Klinik Ed.10. Jakarta: Fakultas Kedokteran EGC; 2012.
10. Goodman, Gilman. Manual Farmakologi dan Terapy ed 5, Fakultas Kedokteran. Jakarta:

- EGC;
11. Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth. Farmakologi dan Terapi, Edisi 5. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012.
 12. Shargel L, Andrew Y, W P Susana. Applied Biopharmaceutics Sixth Edition. New York: Mcgraw Hill Profesional;
 13. Winter ME. Farmakokinetika Klinis Dasar Edisi 5. Jakarta: Fakultas Kedokteran EGC; 2012.
 14. Anggraini D, Savira M, Djojosugito FA, Yulindra UG, Hidayat N. Prevelensi dan Pola Sensitivitas Antimikroba Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* di RSUD Arifin Achmad. Maj Kedokt Bandung. 2018;50(1):6-12.
 15. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol. 2009;22(4):582-610.
 16. Rashid M, Chowdhury F, Sarkar M, Chisti MJ, D Akter. Antibiotic Use for Pneumonia among Children Under-Five at a Pediatric Hospital in Dhaka Bangladesh. Dove Med Press. 2017;1(1):1335-42.
 17. Sari IK, Nuryastuti T, Asdie RH, Pratama A, Estraningsih E. Perbandingan Pola Terapi Antibiotik Pada Community-Acquire Pneumonia (CAP) di Rumah Sakit Tipe A dan B. Manajemen dan Pelayanan Farm. 2017;7(4).
 18. Yanuar W, Puspitasari I, Nuryastuti T. Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Definitif Terhadap Clinical Outcome pada Pasien Anak dengan Meningitis Bakterial Di Bangsal Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat. Fak Farm Univ Gadjah Mada. 2016;6(3).
 19. Dayen SF. Analisis Outcome Terapi dari Nilai Laju Pernapasan dan Rerata Lama Rawat Pasien Pneumonia Balita yang Mendapat Antibiotik Seftriakson Tunggal DI RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. In: Skripsi. Pekanbaru: Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau; 2017.
 20. Rahayu YD, Wahyono D, Mustofa. Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Terhadap Luaran pada Pasien Anak Penderita Pneumonia. J Manaj dan Pelayanan Farm. 2014;4(4).
 21. Hartati S, Nurhaeni N, Gayatri D. Faktor Risiko Terjadinya Pneumonia Pada Anak Balita. J Keperawatan Indones. 2012;15(1):13-20.
 22. Gerber Z, Tolmacz R, Doron Y. Self-compassion and Forms of Concern for Others. Pers Individ Dif. 86:394-400.
 23. Aziz A, Hidayat A. Pengantar Ilmu Keperawatan Anak 1. Jakarta: Salemba Medika; 2008.
 24. RSUD Arifin Achmad. Profil Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Pekanbaru [Internet]. 2011 [cited 2019 Sep 6]. Available from: <http://rsudarifinachmad.riau.go.id/tentang-rsud-arifin achmad/>
 25. RSUD Arifin Achmad. Kunjungan Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad [Internet]. 2018. Available from: <http://rsudarifinachmad.riau.go.id/profil-rsudaa.html>
 26. Notoadmodjo. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: PT. Rineka Cipta; 2012.
 27. Suryataningkamto, Iskandar, Alan RT, Budiman, Surjono A, Wibowo T, et al. The Role of Indoor Air Pollution and Other Factor in The Incidence of Pneumonia in Under-Five Children. J Peadiatrica Indones. 2004;44:1-2.
 28. Watts KD, Goodman DM. Wheezing In Infants Bronchiolitis. In: Dalam Nelson textbook of pediatrics, Edisi ke-18. Philadelphia: Saunders; 2007.
 29. Misnadiarly. Penyakit Infeksi Saluran Napas Pneumonia pada Balita, Orang Dewasa, Usia Lanjut. Jakarta: Pustaka Obor Populer; 2008.
 30. Rasyid Z. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Pneumonia Anak Balita di RSUD Bangkinang Kabupaten Kampar. J Kesehat Komunitas. 2013;2(3).
 31. Puspitasari DE, F Syahrul. Faktor Risiko

- Pneumonia Pada Balita Berdasarkan Status Imunisasi Campak dan Status ASI Eksklusif. , J Berk Epidemiol. 2015;3(1):69–81.
32. Depkes RI. Pedoman Program Pemberantasan Penyakit Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA) untuk Penanggulangan Pneumonia pada Balita. In Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2004.
33. Fanada M. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Penyakit Pneumonia pada Balita di Wilayah Kerja Puskesmas Kenten Palembang Tahun 2012. 2012.
34. Nurnajah M, Rusdi, Desmawati. Hubungan Status Gizi Dengan Derajat Pneumonia Pada Balita Di RS. Dr. M. Djamil padang. J Kesehat Andalas. 2016;5(1):250–5.
35. Domili MFH. Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Pneumonia Pada Balita Diwilayah Kerja Puskesmas Global Mogolato. In: Skripsi. Gorontalo: Universitas Negri Gorontalo; 2012.
36. Mokoginta D. Faktor Risiko Kejadian Pneumonia pada Anak Balita di Wilayah Kerja Puskesmas Sudiang Kota Makasar. In: Skripsi. Universitas Hassanudin Makasar; 2013.
37. Arisman MB. Gizi Dalam Daur Kehidupan. In: Buku Ajar Ilmu Gizi. Jakarta: EGC; 2010.
38. Almatsier S. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama; 2004.
39. Artawan, P S Purniti LGIS. Hubungan Antara Status Nutrisi Dengan Derajat Keparahan Pneumonia Pada Pasien Anak Di RSUP Sanglah. Sari Pediatr. 2016;17(6):18–22.
40. Restinia M. Evaluasi Klinik Penggunaan Antibiotik pada Pasien Infeksi di Hospital University Sains Malaysia Kelantan. In: Tesis. Padang: Universitas Andalas; 2012.
41. Setiadi F, Kumala S, Utami H, Subhan A. Analisis Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Outcome Terapi Pasien Pneumonia Di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta. J Kesehat Tadulako. 2019;5(3):1–80.
42. Pamela DS. Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotika dengan Metode Gyssens di Ruang Kelas 3 Infeksi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM Secara Prospektif. In: Tesis. Jakarta: Universitas Indonesia; 2011.

Potensi Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit Hitam (*Curcuma caesia*) dalam Melindungi Fungsi dan Struktur Ginjal Tikus yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik

Farid Fani Temarwut¹, Peter Kabo², Yulia Yusrini Djabir^{3*}

Artikel Penelitian

Abstract: Excessive use or overdose of paracetamol can result in increased reactive metabolites that can disrupt the integrity of cell membranes and lead to kidney damage. This study aims to determine the effect of black turmeric (*Curcuma caesia*) rhizome extract in preventing functional impairment and structural damage to the kidneys caused by paracetamol toxicity. This research was conducted experimentally using 20 rats which were divided into a negative control group which was only treated with a placebo, and treatment groups that were given black turmeric rhizome extract at a dose of 100 mg/kg, 200 mg/kg and 300 mg/kg, and a positive control group that was treated with curcuma tablets at a dose of 127.82 mg/Kg. Based on measurements of serum urea and creatinine levels of black turmeric rhizome extract at all doses were able to prevent an increase in kidney biomarkers, where the test results between groups were $p < 0.05$, histopathological results at a dose of 200 mg/kg showed very minimal kidney damage compared to the placebo group. It was concluded that giving black turmeric ethanol extract, especially at a dose of 200 mg/kg-BW, has the potential to prevent damage to kidney tissue structure and function induced by toxic doses of paracetamol compared to the 100 mg/Kg and 300 mg/Kg extract groups which had greater damage to the kidney structure.

Keywords: *Curcuma caesia*, black turmeric extract, paracetamol, kidney toxicity

Abstrak: Penggunaan parasetamol secara berlebihan atau melebihi dosis dapat mengakibatkan peningkatan metabolit reaktif yang mengganggu integritas membran sel dan berlanjut menjadi kerusakan ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak rimpang kunyit hitam (*Curcuma caesia*) dalam mencegah terjadinya gangguan fungsi dan kerusakan struktur ginjal yang disebabkan oleh toksisitas parasetamol. Penelitian ini dilakukan secara eksperimental yang menggunakan 20 ekor tikus yang terbagi dalam kelompok kelompok kontrol negatif yang diberikan plasebo, kelompok perlakuan yang diberi ekstrak rimpang kunyit hitam dengan dosis 100 mg/kg, 200 mg/kg dan 300 mg/kg, serta kelompok kontrol positif yang diberi tablet curcuma dengan dosis 315 mg/Kg. Berdasarkan pengukuran dan uji statistik kadar ureum dan kreatinin ekstrak rimpang kunyit hitam pada semua dosis mampu mencegah peningkatan biomarker ginjal, dimana hasil uji antara kelompok nilai $p < 0,05$, hasil histopatologi dosis 200 mg/kg menunjukkan kerusakan ginjal sangat minim dibandingkan dengan kelompok plasebo. Disimpulkan pemberian ekstrak etanol kunyit hitam terutama dosis 200 mg/kg-BB berpotensi mencegah kerusakan fungsi dan struktur jaringan ginjal yang diinduksi dengan parasetamol dosis toksik dibandingkan dengan kelompok ekstrak 100 mg/Kg dan 300 mg/Kg yang kerusakan struktur ginjal yang lebih besar..

Kata kunci: *Curcuma caesia*, ekstrak kunyit hitam, parasetamol, toksisitas ginjal.

Korespondensi:

Yulia Yusrini Djabir
yulia.yusrini@unhas.ac.id

Pendahuluan

Ginjal merupakan organ tubuh yang memiliki peranan penting dalam mengatur volume dan komposisi cairan tubuh, mengeliminasi banyak obat-obatan dan zat-zat yang tidak dibutuhkan dari proses metabolisme sehingga rentan terhadap efek samping obat. Ginjal yang mengalami penurunan fungsi menyebabkan akumulasi obat dan metabolit aktif di sepanjang korteks dan medula, dan terkadang dapat menyebabkan nefrotoksitas. Berdasarkan beberapa peranan penting ginjal tersebut, perhatian yang besar menyangkut pemilihan dan penyesuaian dosis obat sangat diperlukan agar fungsi ginjal tetap baik [1].

Kerusakan ginjal dapat disebabkan oleh penggunaan obat secara berlebihan atau melebihi dosis, salah satunya adalah parasetamol. BPOM menyebutkan di Indonesia jumlah kasus keracunan parasetamol sejak tahun 2002-2005 yang dilaporkan ke sentra informasi keracunan BPOM adalah sebanyak 201 kasus. Metabolit reaktif toksik (N-asetil-p-benzoquinon) dan radikal bebas *N-Acetyl-P-Benzoquineime* (NAPQI) dari parasetamol dapat mengganggu integritas membran sel dan berlanjut menjadi kerusakan hati selanjutnya gagal ginjal [2]. Kerusakan renal akibat parasetamol membahayakan jiwa penderita oleh karena itu, antidotum atau obat untuk tatalaksananya menjadi penting.

Salah satu senyawa yang memiliki efek nefroprotektif yang baik adalah curcumin yang seringkali diekstraksi dan diisolasi dari tanaman *Curcuma xanthorrhiza*. Pemberian curcumin dilaporkan mampu meningkatkan level *glutathione* (GSH) dan *glutathione peroxidase* (GSH-Px), aktivitas katalase (CAT) dan *superoxide dismutase* (SOD) pada jaringan ginjal. Kemampuan kurkumin menurunkan kerusakan membran berhubungan dengan penghambatan peroksidasi lipid. Kurkumin ditunjukkan dapat mencegah nefrotoksitas paracetamol karena kemampuannya mengeliminasi radikal hidroksil, radikal superoksid, nitrit oksida (NO) dan menghambat pembuatan radikal superoksid [3]. Pemberian curcumin 200 mg/Kg BB menampilkan efek perlindungan ginjal yang dibuktikan dengan penurunan yang signifikan

dalam peradangan dan apoptosis selama pemeriksaan histopatologis [4].

Salah satu tanaman yang mengandung kadar curcumin yang tinggi adalah kunyit hitam (*Curcuma caesia*). Terdapat 30 komponen rimpang kunyit antara lain artumerone (12,3%), (Z) -Ocimine (8,2%), 1-ar-curcumene (6,8%) , 1, 8-cineole (5,3%), elemen (4,8%), borneol (4,4%), bornyl acetate (3,3%), dan curcumene (2,82%) sebagai konstituen utama [5]. Namun saat ini penggunaan rimpang kunyit hitam belum pernah diteliti efek proteksinya terhadap ginjal. Das et al. (2013) dalam kajiannya menyebutkan efek farmakologi rimpang *Curcuma caesia* Roxb. dan kandungan senyawa bioaktifnya cukup potensial untuk dijadikan agen proteksi kerusakan ginjal [6]. Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi ekstrak rimpang kunyit hitam dalam mencegah kerusakan fungsi dan struktur ginjal tikus putih yang disebabkan toksitas parasetamol.

Bahan dan Metode

Penyiapan Bahan dan Sampel

Rimpang kunyit hitam diperoleh dari kota Yogyakarta dan dengan sertifikat analisis dari CV. Vitakap (Yogyakarta). Parasetamol dibeli di apotek dalam bentuk tablet (Kalbe Farma, Indonesia). Plasebo dibuat dari suspensi natrium karboksi metal selulosa (Na CMC 1%). Bahan-bahan lain seperti aquades, kloroform, etanol 70%, dan formalin 10% diperoleh dari distributor bahan kimia.

Ekstraksi Rimpang Kunyit Hitam

Rimpang kunyit hitam dibersihkan dengan air mengalir, kemudian dipotong kecil-kecil, lalu dikeringkan pada udara terbuka dan terlindung dari sinar matahari secara langsung. Simplisia rimpang kunyit hitam sebanyak 800 gram dimasukkan kedalam bejana maserasi kemudian sampel dibasahkan dan direndam dengan etanol 70 % selama 5 hari sambil sesekali diaduk. Hasil maserasi dikumpulkan dan diuapkan dengan vacum rotary evaporator dengan suhu 60°C dan dipekatkan diatas water bath dengan suhu 60-70°C hingga diperoleh ekstrak kental.

Prosedur Penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Universitas Hasanuddin Makassar No: 265/UN4.6.4.5.31/PP36/2019. Hewan coba tikus wistar jantan dengan berat 180-230 gram dibagi ke dalam 5 kelompok dimana tiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Saat adaptasi (7 hari), sampel darah diambil untuk mengukur kadar kreatinin dan ureum awal sebelum diberi perlakuan. Adapun kelompok perlakuan adalah sebagai berikut:

Kelompok I : Kontrol negatif yang hanya diberi plasebo (Na.CMC 1%) 1 ml/100 g bobot badan tikus

Kelompok II : Perlakuan Ekstrak Kunyit Hitam dengan dosis 100 mg/kgBB (EKH 100)

Kelompok III : Perlakuan Ekstrak Kunyit Hitam dengan dosis 200 mg/kgBB (EKH 200)

Kelompok IV : Perlakuan Ekstrak Kunyit Hitam dengan dosis 300 mg/kgBB (EKH 300)

Kelompok V : Kontrol positif yang diberi tablet ekstrak curcuma dengan dosis 315 mg/kgBB

Perlakuan diberikan dari hari 1 sampai ke-5 dan hari ke 6 sampel darah diambil melalui vena orbitalis untuk memperoleh kadar biomarker setelah perlakuan sebelum proses induksi nefrotoksisitas dilakukan. Selanjutnya parasetamol diberikan pada hari ke-6 (dosis 500 mg/kg) dan hari ke-7 (dosis 300 mg/kgBB) [7] untuk menginduksi nefrotoksisitas tanpa menyebabkan kematian pada tikus. Kemudian hari ke 9 sampel darah kembali diambil dan tikus dianastesi dan diterminasi untuk pengambilan organ ginjal untuk analisis histopatologi.

Pengukuran Kadar Biomarker Serum

Sampel darah yang ditampung dalam tabung vacutainer disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit hingga serum terpisah dari sel darah. Serum dimasukan ke dalam tabung eppendorf dan dilakukan pengukuran kadar serum kreatinin dan ureum menggunakan alat *chemical analyzer* (Humalyzer 3500, Germany) sesuai dengan instruksi kit (Human Diagnostic Worldwide, Germany).

Analisis Histopatologi

Preparat histopatologi dibuat melalui proses fiksasi dengan formalin 10% dalam buffer fosfat. Spesimen lalu dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 1 cm lalu diproses menggunakan tissue processor (Thermo Scientific, US) dan dibuat menjadi preparat dalam paraffin blok. Jaringan ginjal lalu diiris menggunakan mikrotom (5 μm), diproses dan dipanaskan, lalu diwarnai dengan pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (HE). Observasi dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 100x dan 400x. Skoring tingkat kerusakan dilakukan berdasarkan banyaknya perubahan histopatologi yang ditemukan dalam area lapang pandang 400x. Skor 1 apabila kerusakan tidak mencapai 25%, skor 2 bila mencapai 25-50%, skor 3 bila mencapai 50-75% dan skor 4 apabila kerusakan mencapai lebih dari 75% area lapang pandang (sistem skoring venient) [8].

Analisis Statistik

Data yang diperoleh diolah dengan program *SPSS for windows*. Uji normalitas data dilakukan dilanjutkan dengan menggunakan One-way Analysis of Variance (Anova), lalu dilanjutkan dengan *Post Hoc Analysis* (Tukey's HSD). Jika data yang diuji menunjukkan distribusi data yang tidak normal maka data diuji menggunakan Kruskall Wallis. Bila dari uji Kruskall Wallis ditemukan ada perbedaan yang bermakna, dilanjutkan dengan uji statistik Mann Whitney test.

Hasil dan Diskusi

Kerusakan organ oleh parasetamol disebabkan karena terbentuknya metabolit reaktif toksik yang disebut N-asetil-p-benzoquinon melalui proses biotransformasi oleh enzim sitokrom P450 dengan bantuan isoenzim CYP2E1. Terdapat 2 organ yang menjadi target utama metabolit toksik ini, yaitu hati dan ginjal. Toksisitas hati akibat induksi obat-obatan seringkali terbentuk lebih cepat dibandingkan toksisitas organ ginjal [9].

Untuk mencari bahan alam yang potensial untuk dijadikan terapi pada kondisi nefrotoksisitas akibat parasetamol, dilakukan

penelitian berupa uji praklinik pada hewan tikus. Pada penelitian ini digunakan 5 perlakuan terhadap hewan uji, yaitu kelompok kontrol negatif dan kelompok positif yang diberikan tablet curcuma sebagai pembanding. Tablet curcuma dipilih sebagai pembanding karena sudah digunakan secara klinis dan ekstrak temulawak memiliki kandungan yang sama dengan kandungan ekstrak rimpang kunyit hitam yaitu curcumin. Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah kadar ureum dan kreatinin serta analisis histopatologi ginjal pada hewan uji tikus.

Sebelum pemberian perlakuan, tikus diadaptasikan terlebih dahulu dan dilakukan pengambilan darah untuk menentukan kadar biomarker ginjal yang normal pada tikus. Adapun hasil pengukuran biomarker awal dapat dilihat pada **Tabel 1**. dari table dapat dilihat bahwa kadar kreatinin dan ureum tikus tidak berbeda signifikan antar kelompok, dan semuanya berada dalam range yang normal. Nilai normal ureum tikus adalah 15-21 mg/dL dan kreatinin adalah 0,2-0,8 mg/dL [10]. Hal ini menunjukkan bahwa semua tikus yang digunakan memiliki fungsi ginjal yang normal dan dapat digunakan sebagai hewan coba.

Setelah pemberian perlakuan selama 5 hari, baik ekstrak maupun placebo dan curcuma, pengambilan darah kembali dilakukan sebelum tikus diinduksi parasetamol. Tujuan dari pengambilan darah ini untuk menunjukkan apakah pemberian ekstrak dapat meningkatkan kadar ureum maupun kreatinin terlepas dari induksi parasetamol. Setelah itu, induksi nefrotoksisitas dilakukan selama 2 hari berturut-

turut menggunakan parasetamol dosis tinggi. Hasil analisis biomarker setelah perlakuan (pre induksi) dan setelah induksi (post induksi) dapat dilihat pada grafik (**Gambar 1**).

Hasil penelitian menunjukkan kadar kreatinin hewan setelah pemberian ekstrak masih berada dalam batas normal (< 1 mg/dL). Begitu pula dengan kadar ureum masih di bawah 21 mg/dL. Namun setelah pemberian parasetamol dosis tinggi selama 2 hari (500 mg/kg dan 300 mg/kg), terjadi peningkatan biomarker ginjal yang sangat signifikan, baik kreatinin maupun ureum

($P<0,01$). Hal ini terjadi pada semua kelompok, baik yang hanya diberi placebo maupun yang diberi ekstrak kunyit hitam maupun tablet curcuma. Walaupun demikian, peningkatan kadar kreatinin maupun ureum tidak sebesar kelompok placebo. Bahkan kelompok ekstrak kunyit hitam dosis 200 mg/kg menunjukkan kadar kreatinin dan ureum yang secara signifikan lebih rendah daripada kelompok placebo ($P<0,05$). Diasumsikan hal ini terjadi karena dosis yang lebih tinggi kemungkinan telah melewati dosis maksimal yang dapat menimbulkan efek terapi.

Serum kreatinin dan ureum kadarnya meningkat seiring dengan penurunan kemampuan penyaringan glomerulus. Kadar kreatinin mencerminkan kerusakan ginjal karena dihasilkan secara konstan oleh tubuh. Walaupun bukan biomarker yang paling ideal, kadar serum kreatinin masih menjadi acuan tes fungsi ginjal yang paling banyak digunakan [11]. Makin tinggi peningkatan kadar ureum dan kreatinin, semakin tinggi tingkat kerusakan sel – sel ginjal.

Tabel 1. Kadar serum kreatinin dan ureum sebelum perlakuan

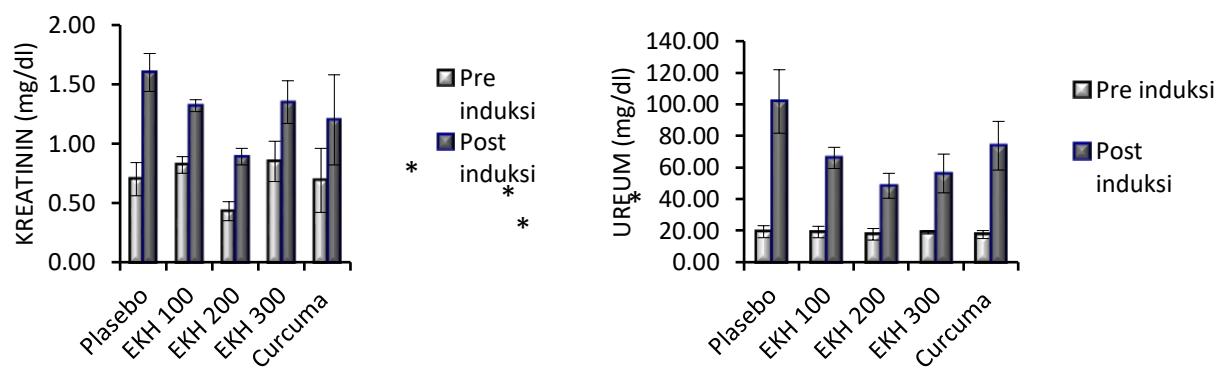
	Kreatinin	Ureum
Plasebo	0.63±0.19	17.47±2.96
EKH 100	0.57±0.05	17.21±2.68
EKH 200	0.70±0.27	16.06±1.53
EKH 300	0.70±0.07	18.19±3.47
Curcuma	0.78±0.04	17.06±5.03

Hasil pemeriksaan histologi ginjal tikus (**Gambar 2**) menunjukkan pada ginjal tikus kelompok Na.CMC terjadi penumpukan protein dalam tubulus, serta degenerasi hidropik dan piknosis (penggumpalan kromatin) di jaringan glomerulus dengan rata-rata tingkat kerusakan mencapai >50% (skor 4). Pada kelompok ekstrak dosis 100 mg/KgBB terjadi dilatasi pada jaringan kapsul bowman dan dilatasi hidropik dengan rata-rata tingkat kerusakan 30-50% (skor 3).

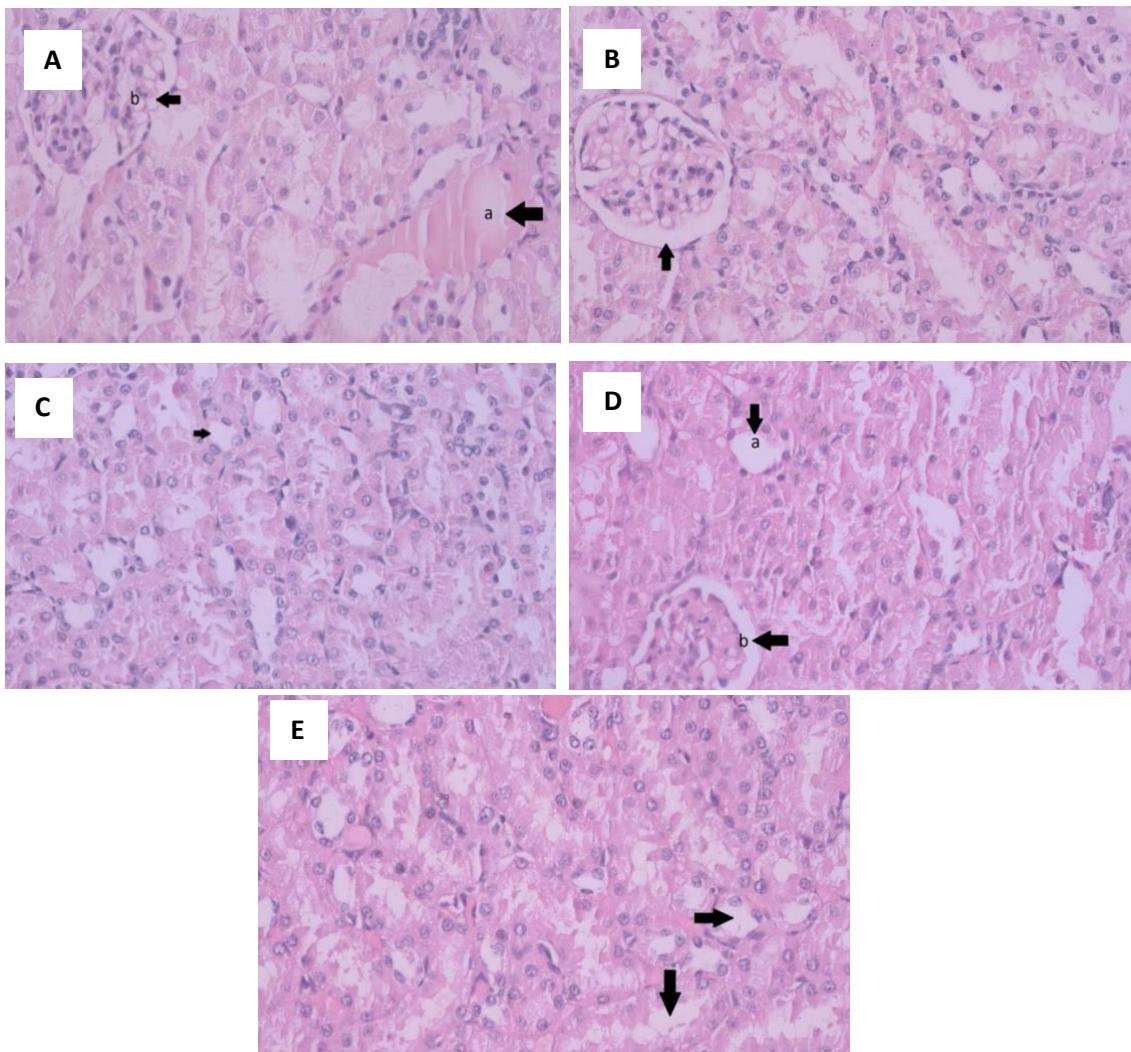
Pada kelompok ekstrak dosis 200 mg/KgBB terjadi degenerasi hidropik dengan rata-rata tingkat kerusakan <10% (skor 1). Pada kelompok ekstrak dosis 300 mg/KgBB terjadi degenerasi hidropik dan dilatasi kapsul bowman dengan rata-rata tingkat kerusakan skor 2. Sedangkan pada kelompok tablet curcuma terjadi degenerasi hidropik dengan rata-rata tingkat kerusakan 10-50% (skor 2 dan 3).

Tabel 2 . Tabel nilai presentase kerusakan ginjal

KODE SAMPEL	% KERUSAKAN GINJAL
Plasebo	80%
EKH 100	40%
EKH 200	5%
EKH 300	15%
Curcuma	20%



Gambar 1. Kadar kreatinin dan ureum tikus setelah pemberian ekstrak selama 5 hari (pre induksi) dan setelah pemberian parasetamol selama 2 hari (post induksi). EKH = Ekstrak Kunyit Hitam. * $P<0,05$ dibandingkan dengan placebo.



Gambar 2. Jaringan ginjal tikus menunjukkan terdapat protein dalam tubulus (a) dan piknosis pada jaringan glomerulus (b) pada kelompok plasebo (A); terjadi dilatasi pada jaringan kapsul bowman kelompok ekstrak 100 mg/KgBB (B); terjadi dilatasi pada jaringan kapsul bowman kelompok ekstrak 200 mg/KgBB (C); terjadi degenerasi hidropik (a) dan dilatasi kapsul bowman (b) pada kelompok ekstrak 300 mg/KgBB (D); terjadi degenerasi hidropik pada kelompok curcuma yang ditunjukkan oleh panah hitam (E).

Aktivitas antioksidan pada kunyit hitam diketahui lebih tinggi daripada rimpang tanaman lainnya, seperti kunyit manga (*Curcuma mangga*) dan Lengkuas (*Alpinia galanga*) [12]. Fenol memiliki manfaat selain sebagai antioksidan juga dapat menghambat koagulasi, aggregasi platelet dan melebarkan pembuluh darah, serta menghambat pertumbuhan sel kanker [13,14]. *Curcuma caesia* Roxb. atau kunyit hitam telah lama diakui sebagai ramuan obat yang berkhasiat

untuk relaksasi otot polos dan aktivitas anti-asma [15], aktivitas bronkodilatasi [16], aktivitas depresan ansiolitik dan SSP, depresan lokomotor, anti-konvulsan [17], aktivitas antielmentik [18], dan aktivitas anti-bakteri [19]. Hasil penelitian kali ini telah mengkonfirmasi manfaat ekstrak rimpang kunyit hitam sebagai agen nefroprotektif terutama yang diakibatkan oleh toksisitas parasetamol.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh, maka dapat di simpulkan bahwa ekstrak etanol rimpang kunyit hitam (*Curcuma caesia*) memiliki efek protektif terhadap fungsi ginjal (nephroprotektif). Dosis 200 mg/KgBB ekstrak etanol rimpang kunyit hitam menunjukkan efek nephroprotektif yang paling baik karena tidak hanya mencegah peningkatan kadar ureum dan kreatinin secara signifikan, namun juga mengurangi kerusakan pada jaringan ginjal tikus yang diinduksi dosis toksik parasetamol.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Prof. dr. Rosdiana Natsir. Ph.D., Sp. Biok.. Dr. dr. Burhanuddin Bahar. MS dan Dr. Cahyono Kaelan. Sp.PS (K) yang sudah banyak memberikan saran selama penelitian berlangsung.

Referensi

1. Soetikno V, Effendi I, Nafrialdi N, Setiabudy R. A survey on the appropriateness of drug therapy in patients with renal dysfunction at the Internal Medicine Ward FMUI/Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. Medical Journal of Indonesia. 2009;18(2):108-3.
2. Ikawati Z. Cerdas mengenali obat. Kanisius; 2010.
3. Cekmen MU, Ilbey YO, Ozbek E, Simsek A, Somay A, Ersoz CE. Curcumin prevents oxidative renal damage induced by acetaminophen in rats. Food and Chemical Toxicology. 2009;47(7):1480-4.
4. Hismiogullari AA, Hismiogullari SE, Karaca O, Sunay FB, Paksoy S, Can M, Kus I, Seyrek K, Yavuz O. The protective effect of curcumin administration on carbon tetrachloride (CCl₄)-induced nephrotoxicity in rats. Pharmacological Reports. 2015;67(3):410-6.
5. Pandey AK, Chowdhury AR. Volatile constituents of the rhizome oil of *Curcuma caesia* Roxb. from central India. Flavour and fragrance journal. 2003;18(5):463-5.
6. Das S, Mondal P, Zaman MK. *Curcuma caesia* Roxb. and it's medicinal uses: a review. International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry. 2013;3(2):370-5.
7. Fadhila QR, Des S. Perbandingan Efektifitas Hepatoprotektor Ekstrak Jintan Hitam Dan Ekstrak Temulawak Pada Kadar SGOT Dan SGPT Pada Tikus yang Diinduksi Parasetamol. Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran. 2020;8(2):29-35
8. Gibson-Corley K.N.,A.K, Oliver, D.K Meyerholz. Principle For Valid Histopathologic Scoring in Research. Vet Path. 2013;50(6):1-2
9. Djabir YY, Arsyad A, Usmar U, Wahyudin E, Arwi H, Rupang IS. The stages of development of liver and renal injuries in rats induced by fixed dose combination of antituberculosis regimen. FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020;45(1):29-35.
10. Wientarsih I, Madyastuti R, Prasetyo BF, Firnanda D. Gambaran serum ureum dan kreatinin pada tikus putih yang diberi fraksi etil asetat daun alpukat. Jurnal Veteriner. 2012;13(1):57-62.
11. Sargent HJ, Elliott J, Jepson RE. The new age of renal biomarkers: does SDMA solve all of our problems?. Journal of Small Animal Practice. 2021;62(2):71-81.
12. Nag A, Banerjee R, Goswami P, Bandyopadhyay M, Mukherjee A. Antioxidant and antigenotoxic properties of *Alpinia galanga*, *Curcuma amada*, and *Curcuma caesia*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2021;11(8):363.
13. Sahu R, Saxena J. Screening of total phenolic and flavonoid content in conventional and non-conventional species of curcuma. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2013;2(1).
14. Mukunthan KS, Satyan RS, Patel TN. Pharmacological evaluation of phytochemicals from South Indian Black Turmeric (*Curcuma caesia* Roxb.) to target cancer apoptosis. Journal of Ethnopharmacology. 2017 Sep 14;209:82-90.
15. Arulmozhi DK, Sridhar N, Veeranjaneyulu A, Arora SK. Preliminary mechanistic studies on

- the smooth muscle relaxant effect of hydroalcoholic extract of *Curcuma caesia*. Journal of Herbal Pharmacotherapy. 2006;6(3-4):117-24.
16. Paliwal P, Pancholi SS, Patel RK. Pharmacognostic parameters for evaluation of the rhizomes of *Curcuma caesia*. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. 2011;2(1):56.
17. Karmakar I, Saha P, Sarkar N, Bhattacharya S, Haldar PK. Neuropharmacological assessment of *Curcuma caesia* rhizome in experimental animal models. Oriental Pharmacy and Experimental Medicine. 2011;11(4):251-5.
18. Randeep G, Vandna K, Amandeep S. Phytochemical investigation and evaluation of anthelmintic activity of *Curcuma amada* and *Curcuma caesia*-A comparative study. Journal of Ethnopharmacology. 2011;2:1-4.
19. Rajamma AG, Bai V, Nambisan B. Antioxidant and antibacterial activities of oleoresins isolated from nine *Curcuma* species. Phytopharmacology. 2012;2(2):312-7..

Studi Interaksi Obat Antidiabetes Metformin dan Glibenklamid dengan Jamu pada Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan

Elza Sundhani^{1*}, Ika Nurzijah¹, Ardiassa Prakoso¹, Muhamad Rifki¹, Nur Fajrina¹, Zaenal Arifin Misgi Candra Dasa¹, Zainur Rahman Hakim², Diniatik²

Artikel Penelitian

Abstract: Jamu is widely used in Indonesia as a Complementary and Alternative Medicine to treat Diabetes Mellitus. Potential interactions of metformin and glibenclamide with Jamu can affect the effectiveness of the hypoglycemic activity. This study aimed to examine the interaction of metformin and glibenclamide combined with jamu A (*Smallanthus sonchifolius*) and jamu B (*Andrographis paniculata* (Burm. F), *Boesenbergia pandurata* Roxb, *Phyllanthus niruri* L, *Syzygium polyanthi*) in hypoglycemic activity on an alloxan-induced rat. TLC-Densitometer method was used for phytochemical screening of Jamu and ethanolic extract plants. Thirty male Wistar rats were divided into ten treatment groups with alloxan (175 mg/Kg BW) as the induction model for DM 2 rats. Blood glucose levels were measured on days 0,-7,-14, and -21. The chromatogram profile results showed that the comparison plants had the same Rf values between jamu A and B. The combination of Metformin with Jamu A and B showed a decrease in hypoglycemic activity, which was thought to be due to the inhibitory activity of metformin absorption, which was not significant compared to the single treatment ($p>0.05$). The combination of glibenclamide with jamu A and B showed a significant decrease in hypoglycemic activity ($p<0.05$) compared to the single treatment. The effect of the active compounds in jamu in influencing the activity of CYP3A4 and CYP2C9 enzymes (glibenclamide metabolizing enzymes) or antagonistic effects is predicted to occur in this combination. More research is needed to establish the mechanism of this interaction; however, this study can consider the potential interaction between metformin and glibenclamide with antidiabetics jamu.

Keywords: drug interactions, metformin, glibenclamide, jamu, alloxan

Abstrak: Jamu sebagai Complementary and Alternative Medicine di Indonesia banyak digunakan untuk terapi diabetes mellitus. Interaksi obat metformin dan glibenklamid dengan jamu dapat mempengaruhi efektivitas penurunan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji interaksi dari metformin dan glibenklamid yang dikombinasikan dengan jamu A (*Smallanthus sonchifolius*) dan jamu B (*Andrographis paniculata* (Burm. F), *Boesenbergia pandurata* Roxb, *Phyllanthus niruri* L, *Syzygium polyanthi*) dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Metode KLT-Densitometer digunakan untuk skrining fitokimia dari jamu dan ekstrak etanol tanaman. Sebanyak 30 ekor tikus wistar jantan dibagi menjadi 10 kelompok perlakuan dengan aloksan (175 mg/Kg BB) sebagai induksi model tikus DM tipe 2. Pengamatan kadar glukosa darah diukur pada hari ke-0,-7,-14, dan -21. Hasil profil kromatogram menunjukkan bahwa terdapat nilai Rf yang sama antara jamu A dan B dengan tanaman pembanding yang di klaim dalam komposisi jamu. Hasil uji kombinasi metformin dengan Jamu A dan B menunjukkan berkurangnya aktivitas penurunan kadar glukosa darah yang diduga oleh adanya penghambatan absorpsi metformin, namun tidak signifikan dibandingkan perlakuan tunggal ($p>0,05$). Sedangkan kombinasi glibenklamid dengan jamu A dan B menunjukkan adanya penurunan aktivitas penurunan

¹ Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto Jl. KH. Ahmad Dahlan, PO BOX 202 Purwokerto 53182

² Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto Jl. KH. Ahmad Dahlan, PO BOX 202 Purwokerto 53182

Korespondensi:

Elza Sundhani
elzasundhani1991@gmail.com

kadar glukosa darah yang signifikan ($p<0,05$) dibandingkan perlakuan tunggal. Pengaruh senyawa aktif jamu dalam mempengaruhi aktivitas enzim CYP3A4 dan CYP2C9 (enzim pemetabolisme glibenklamid) atau efek antagonis diprediksi terjadi pada kombinasi tersebut. Perlu uji lanjutan untuk memastikan mekanisme interaksi obat-jamu, namun penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan adanya interaksi antara metformin dan glibenklamid dengan jamu antidiabetes.

Kata kunci: interaksi obat, metformin, glibenklamid, jamu, aloksan

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang banyak teridentifikasi di lebih dari 138 negara di dunia dan diprediksi sekitar 9,3 % (463 juta orang) terkonfirmasi mengalami DM pada tahun 2019 (1). Kasus DM di Indonesia juga tinggi, data dari Jaminan Kesehatan Nasional terdaftar sekitar 812.204 pasien DM tipe 2 dengan 57% merupakan kondisi komplikasi (2). Lini pertama tata laksana DM tipe 2 yaitu menggunakan obat hipoglikemik oral (OHO) sintetik. OHO digunakan dan secara signifikan mampu menjaga kadar glukosa dalam darah (3). Beberapa OHO yang banyak digunakan pada pasien DM di Indonesia adalah golongan dari sulfonilurea (glibenklamid) dan golongan biguanida (metformin) (4). Selain pengobatan menggunakan OHO beberapa pasien juga menggunakan *CAM* (*Complementary and Alternative Medicine*) sebagai terapi antidiabetes.

Secara global penggunaan *CAM* sebagai terapi komplementer untuk mengatasi penyakit DM semakin meningkat seperti di negara China, India, Malaysia, Jepang, dan Indonesia. Dilaporkan bahwa hingga 78% pasien DM menggunakan obat herbal dan suplemen sebagai alternatif terapi (5). Indonesia memiliki obat herbal berupa jamu yang mengklaim memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah sehingga dinilai mampu mengatasi kondisi DM. Berdasarkan penelitian pendahuluan menunjukkan bahwa jamu yang beredar dan banyak digunakan oleh pasien DM di Indonesia adalah yang mengandung tanaman Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dan yang jamu berisi kombinasi beberapa tanaman seperti sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness), meniran (*Phyllanthus niruri* L), temu kunci (*Boesenbergia pandurata* (Roxb)), dan daun salam (*Syzygium Polyanthum*).

Daun insulin diketahui memiliki kandungan senyawa antioksidan seperti *chlorogenic*, *caffeic*, dan *felluric* yang dapat memperbaiki aktivitas sel β pankreas. Kandungan lipid, serat dan sarkarida, *catechone*, *terpenes*, dan *flavonoid* dapat menurunkan produksi glukosa di hepatosit. Kandungan *enhydrin* yang merupakan senyawa utama terbukti efektif menurunkan glukosa *post-prandial* hewan diabetes. Pemberian ekstrak daun insulin juga terbukti secara bermakna dapat menurunkan kadar glukosa darah (6-8). Sedangkan tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness) juga merupakan salah satu tanaman yang terbukti memiliki aktivitas penurunan glukosa darah sehingga banyak terdapat dalam sediaan herbal seperti jamu. Sambiloto dan senyawa utamanya andrografolida terbukti mampu menurunkan glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan maupun streptozotosin (9-11). Selain memiliki mekanisme aksi menurunkan kadar glukosa darah, sambiloto dan andrografolida juga mampu meningkatkan ekspresi mRNA dan sistesis protein GLUT4 pada tikus diabetes (12,13). Kandungan tanaman lain yang dikombinasikan dengan sambiloto seperti daun salam juga terbukti memiliki aktivitas penurunan glukosa darah dan secara sinergis mampu meningkatkan aktivitas antidiabetik ketika dikombinasikan dengan glibenklamid (14). Tanaman meniran dan temu kunci yang diklaim terdapat dalam jamu tersebut juga telah terbukti memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah (15,16).

Penggunaan jamu bersamaan dengan OHO dalam terapi DM dapat menimbulkan interaksi obat pada fase farmakokinetika (absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi) maupun farmakodinamika (aktivitas farmakologis) yang dapat mempengaruhi keberhasilan terapi. Interaksi obat dan obat herbal tersebut tidak

hanya memiliki efek yang menguntungkan seperti munculnya efek sinergis atau aditif, namun juga dapat berdampak negatif seperti menurunnya aktivitas dari OH yang digunakan (17,18). Beberapa penelitian terdahulu telah membuktikan adanya perubahan aktivitas farmakologi glibenklamid dan metformin setelah digunakan bersama dengan obat herbal, namun belum ada studi terkait interaksi kedua obat tersebut dengan dua jenis jamu diabetes yang beredar dipasaran. Selain mengkaji mekanisme interaksi farmakologi, penelitian ini juga akan mendeteksi profil fitokimia dari jamu yang digunakan sesuai atau tidak dengan klaim komposisi dalam kemasan.

Bahan dan Metode

Bahan

Bahan uji yang digunakan adalah aloksan monohidrat (sigma-aldrich), jamu yang berisi daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) selanjutnya disebut jamu A dan jamu yang berisi sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness), meniran (*Phyllanthus niruri* L), temu kunci (*Boesenbergia pandurata* (Roxb)), dan daun salam (*Syzygium polyanthum* folium) selanjutnya disebut jamu B. Tablet glibenklamid (Indofarma), tablet metformin produksi PT Hexpharm Jaya, n-heksana, etil asetat (etil asetat), air, aquades, kloroform pa, metanol pa (Merck), etanol 70% (Bratachem). Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan wistar, umur 2-3 bulan dengan berat berkisar antara 200-245 gram yang merupakan

koleksi dari laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain: Seperangkat alat gelas (Pyrex), timbangan, sonde lambung (jarum per oral), spuit injeksi, glukometer easy touch®, silika gel 60 F₂₅₄, chamber, densitometer, ultrasonikator, sinar UV 254nm dan 366nm.

Metode

Skrining fitokimia pada Jamu

Skrining kandungan senyawa pada jamu A dan B dilakukan dengan membandingkan profil kromatogram antara jamu dengan ekstrak etanol simplisia asli dari tanaman yang terdapat dalam komposisi jamu. Metode yang digunakan yaitu KLT (kromatografi lapis tipis) - Densitometer dengan fase gerak berupa kloroform:metanol (9:1) (jamu A) dan kloroform:metanol:asam asetat 8:2:0,2 (jamu B). Sebanyak 500 mg jamu A dan B, serta daun simplisia dilarutkan dalam etanol 70%, kemudian diultrasonifikasi selama ±30 menit dan dimerasi selama ±24 jam. Sebanyak 5 µL jamu, ekstrak daun insulin, salam, meniran, temu kunci, sambiloto, sedangkan untuk pembanding andrografolida ditotolkan 2 µL pada fase diam yang telah disiapkan menggunakan linomat. Setelah terelusi sampai batas fase diam, hasil diamati pada sinar UV 254nm dan 366nm.

Tabel 1. Kelompok perlakuan hewan uji

Kelompok	Induksi Aloksan 175mg/kg BB	Perlakuan
Kontrol Normal	-	Tanpa perlakuan
Kontrol Negatif	+	Na-CMC 0,5%
Metformin	+	9 mg/kgBB
Glibenklamid	+	0,45 mg/kg BB
Jamu A	+	18 mg/kgBB
Jamu B	+	40,5 mg/Kg BB
Metformin + Jamu A	+	9 mg/kgBB + 18 mg/kgBB
Metformin + Jamu B	+	9 mg/kgBB + 40,5 mg/Kg BB
Glibenklamid + Jamu A	+	0,45 mg/kg BB +18 mg/kgBB
Glibenklamid + Jamu B	+	0,45 mg/kg BB + 40,5 mg/Kg BB

Induksi dan perlakuan hewan uji

Tikus Wistar jantan usia 2-3 bulan dibagi menjadi 10 kelompok dan diaklimatisasi selama 7 hari dengan kondisi ruangan dan pakan yang terkontrol. Setelah proses adaptasi tikus selesai, tikus ditimbang dan dipuaskan selama 12 jam untuk kemudian dikur kadar glukosa darah puasa (GDP). Kelompok tikus yang dibuat diabetes diinjeksi aloksan 175mg/kgBB secara *intraperitoneal* (**Tabel 1**). Setelah 72 jam (3 hari) kadar glukosa darah tikus diukur kembali dengan menggunakan glukometer. Parameter kadar glukosa darah tikus diabetes yang akan digunakan dalam penelitian yaitu $\geq 200\text{mg/dl}$ (**19**).

Setiap kelompok perlakuan diberikan obat baik glibenklamid, metformin, jamu A, jamu B tunggal maupun kombinasi (2 kali sehari) melalui jalur pemberian *per oral*. Monitoring berat badan dan kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 0,7,14 dan 21 pada tikus yang telah dipuaskan 12 jam.

Analisis Data.

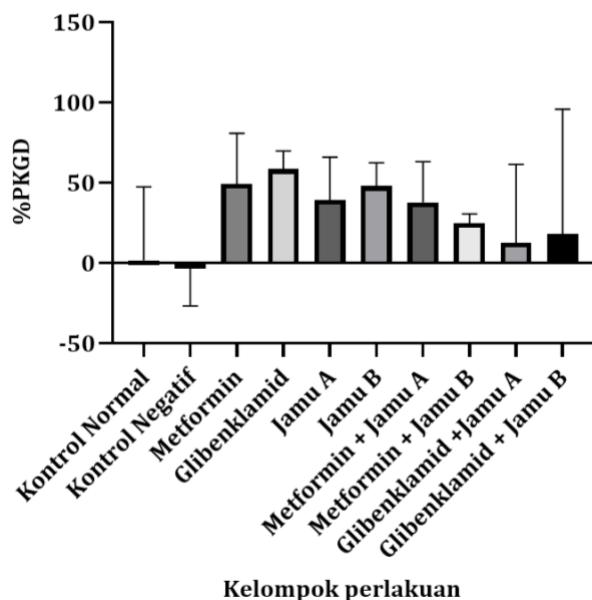
Analisis data glukosa darah yang didapat diolah secara statistika dengan software GrapPhad Prism 8 untuk uji normalitas dan homogenitas, lalu melanjutkan ke uji *one way* ANOVA.

Hasil dan Diskusi

Hasil uji skrining fitokimia pada jamu A dan B menunjukkan bahwa ada kemiripan profil kromatogram dengan ekstrak tanaman yang digunakan sebagai pembanding. Identifikasi senyawa dilakukan dengan cara membandingkan nilai *Rf* sampel dengan nilai *Rf* dari profil kromatogram ekstrak tanaman yang diidentifikasi menggunakan KLT. Prinsip pemisahan dari metode dari KLT yaitu adsorpsi dan partisi yang diharapkan akan mampu memisahkan senyawa yang terdapat dalam jamu untuk memastikan kandungan senyawa yang sesuai dengan klaim komposisi pada kemasan. Metode KLT ini memiliki beberapa keuntungan antara lain, mudah untuk dianalisis, dapat digunakan perekensi warna untuk identifikasi pemisahan komponen, elusi dapat dilakukan secara menaik, menurun, atau 2 dimensi serta

ketepatan penentuan kadar lebih baik karena komponen yang ditentukan merupakan bercak yang tidak bergerak (**20**) Nilai *Rf* yang diperoleh dari hasil analisis densitometri pada UV 366 nm menunjukkan untuk jamu A muncul pada 0,70 dan tidak jauh berbeda dengan nilai *Rf* daun insulin 0,73. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa pada hasil identifikasi KLT ekstrak daun insulin memiliki nilai *Rf* 0,70 dengan fase gerak yang sama yaitu kloroform:metanol (9:1), sehingga dapat disimpulkan bahwa sampel jamu A diduga mengandung ekstrak daun insulin (**21**). Sedangkan identifikasi pada jamu B diprediksi mengandung daun salam, meniran, temu kunci dan sambiloto yang ditandai dengan kesejajaran bercak jamu B dengan bercak daun salam, meniran, temu kunci, sambiloto yang diamati di bawah sinar UV 254nm dan 366nm. Pada sinar UV 254 nm nilai *Rf* pada jamu yang sama dengan simplisia dan % luas area nya berturut-turut adalah (0,12 dan 19,47% sama dengan daun salam 0,12 dan 1,89%), (jamu 0,8 dan 15,61% sama dengan sambiloto 0,76 dan 9,42%), (jamu 0,88 dan 15,61% sama dengan meniran 0,88 dan 28,36% dantemu kunci 0,88 dan 38,37%). Sedangkan dibawah sinar uv 366nm didapatkan hasil *Rf* pada jamu 0,8 dan 8,24% sama dengan temu kunci 0,84 dan 46,77%.

Pengujian aktivitas antidiabetes dilakukan dengan menggunakan metode induksi aloksan pada tikus putih jantan galur wistar. Aloksan dipilih karena selektif dalam merusak sel β pancreas, seperti diketahui bahwa sel β pankreas berfungsi memproduksi insulin yang nantinya bekerja dalam mengatur kadar glukosa darah dalam tubuh (**19**). Dibandingkan metode lain seperti induksi glukosa, metode aloksan dinilai lebih stabil dalam menghasilkan tikus dibetes mellitus (**22-25**). Kelompok perlakuan yang diberikan obat antidiabetik metformin dan glibenklamid menunjukkan penurunan kadar glukosa darah sampai hari ke-14 setelah pemberian obat, dan terus menurun hingga hari ke-21 dengan nilai % Penurunan Kadar Glukosa Darah (PKG) (**Gambar 1**) berturut -turut sebesar 49,40 % dan 58,59 %. Sedangkan kelompok kontrol negatif tidak mengalami penurunan kadar glukosa darah (% PKGD -3,40)



Gambar 1. Grafik rata-rata Penurunan Kadar Glukosa Darah (PKGD). PKGD tiap kelompok uji dihitung berdasarkan selisih (%) antara kadar glukosa darah pada hari ke 21 terhadap kadar glukosa darah pada hari ke 0. Adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara pemberian kombinasi glibenklamid + jamu A dan B terhadap glibenklamid tunggal. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan ($p > 0,05$). Analisis menggunakan *one way ANOVA* dengan tingkat kepercayaan 95%.

sehingga menunjukkan glukosa darah stabil pada kondisi diabetes. Kelompok jamu A menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah pada hari ke-7 dan cenderung konstan sampai hari ke-14 dan ke 21. Sedangkan jamu B pada hari ke-14 sampai dengan hari ke -21 tidak mengalami penurunan glukosa darah secara signifikan. Namun berdasarkan perhitungan % PKGD kedua jamu tersebut dinilai potensial dapat menurunkan kadar glukosa darah sebanyak 39,37% (jamu A) dan 48,11% (jamu B) dan tidak berbeda secara signifikan dengan kemampuan dari metformin dan glibenklamid ($p>0,05$).

Kandungan senyawa yang terdapat dalam jamu A yaitu daun insulin terbukti memiliki aktivitas penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Aktivitas tersebut diprediksi melalui mekanisme aksi memperbaiki stres oksidatif melalui peningkatan glukoregulasi dan menurunkan inflamasi, serta dengan signifikan meningkatkan fosforilasi Akt untuk merangsang produksi insulin pada tikus diabetes (26-28). Sedangkan aktivitas dari jamu B diduga

kuat akibat adanya efek sinergis dari empat tanaman utama yang diklaim sebagai komposisi dalam jamu tersebut, yaitu daun salam, meniran, temu kunci dan sambiloto. Beberapa penelitian melaporkan bahwa daun salam terbukti memiliki aktivitas untuk menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan dibandingkan kelompok tanpa perlakuan ketika diberikan tunggal maupun kombinasi dengan glibenklamid (14). Selain terbukti dalam uji praklinis pada hewan uji kemampuan daun salam juga telah terkonfirmasi menurunkan kadar glukosa darah pada pasien DM (29). Sambiloto juga sudah terbukti memiliki aktivitas antidiabetes yang diprediksi melalui mekanisme aksi berupa peningkatan ekspresi protein GLUT 4 sehingga mampu memperbaiki kondisi pada tikus yang mengalami DM (10,11). Fenomena efek sinergis antara empat tanaman dalam jamu B terbukti dengan tingginya nilai % PKGD jamu B yang tidak berbeda signifikan dengan perlakuan metformin dan glibenklamid. Selain kandungan utama daun salam dan sambiloto, komposisi tanaman meniran dan temu

Tabel 2. Rata-rata kadar glukosa darah tikus setelah perlakuan hari ke 7, 14, dan 21 setelah induksi aloksan

Kelompok	Kadar Glukosa Darah (mg/dl) (Rerata ± SD)			
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
Kontrol Normal	60,67±4,93	71,00±13,53	64,33±9,81	59,33±28,57
Kontrol Negatif	396,00±104,75	425,33±48,35	349,00±197,37	395,00±6317
Metformin	358,33±118,39	332,33±114,09	313,00±137,82	161,00±89,42
Glibenklamid	444,67±171,16	314,33±124,02	253,00±158,86	181,67±89,85
Jamu A	278,00±8,66	175,33±111,43	199,67±23,09	167,00±67,55
Jamu B	358,33±134,91	248,67±98,57	175,00±70,87	191,67±111,64
Metformin + Jamu A	446,00±43,27	200,33±67,93	226,67±132,58	276,00±117,22
Metformin + Jamu B	271,67±59,16	208,33±59,08	214,33±51,23	203,00±39,00
Glibenklamid + Jamu A	275,00±73,70	272,33±170,29	207,33±80,58	234,00±113,61
Glibenklamid+ Jamu B	338,67±93,03	242,67±56,58	193,00±112,62	235,67±163,23

kunci juga mendukung aktivitas penurunan kadar glukosa darah tersebut (15,16).

Hasil uji aktivitas penurunan glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan dengan perlakuan kombinasi metformin dan glibenklamid dengan jamu A dan B menunjukkan fenomena yang menarik. Prediksi munculnya efek sinergis dari kombinasi tersebut tidak terbukti dalam penelitian ini, namun ditemukan fakta bahwa kombinasi tersebut menimbulkan munculnya efek interaksi obat-obat herbal yang merugikan, dalam hal ini menurunkan kemampuan penurunan kadar glukosa darah. Hasil pengamatan kadar glukosa darah (**Tabel 2**) dan perhitungan nilai % PKGD (**Gambar 1**) dari kombinasi metformin dan glibenklamid dengan jamu A dan B mengalami penurunan jika dibandingkan dengan pemberian perlakuan tunggal. Walaupun tidak ada perbedaan yang signifikan (hasil analisis uji ANOVA taraf kepercayaan 95%) antara kelompok perlakuan ($p > 0,05$), namun penurunan kadar glukosa darah terlihat cukup jelas ketika pemberian kombinasi dibandingkan pemberian tunggal. Hasil % PKGD menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara pemberian kombinasi glibenklamid + jamu A dan B terhadap glibenklamid tunggal.

Penurunan aktivitas antidiabetes dalam menurunkan kadar glukosa darah antara kombinasi metformin dan glibenklamid dengan jamu diprediksi akibat munculnya efek interaksi

obat-obat herbal pada fase farmakokinetika (absorbsi, distribusi, metabolism, dan eliminasi). Kandungan senyawa yang terdapat dalam jamu A dan B diprediksi mampu menghambat absorbsi metformin sehingga efek hipoglikemik menjadi menurun (30). Sedangkan pada kombinasi dengan glibenklamid diprediksi melibatkan aktivitas dari enzim pemetabolisme sitokrom P450 terutama CYP3A4 dan CYP2C9 yang merupakan enzim pemetabolisme utama dari glibenklamid (31). Beberapa tanaman yang terdapat dalam jamu tersebut terbukti dapat mempengaruhi kinerja kedua enzim yang terlebat dalam metabolisme glibenklamid, seperti daun salam yang berpotensi menimbulkan efek interaksi obat karena dapat mempengaruhi ekspresi CYP3A4 dan CYP2C9 (32). Begitu juga dengan sambiloto terbukti merupakan inhibitor kompetitif enzim CYP3A4 dan banyak menimbulkan interaksi dengan cara merubah profil farmakokinetika (C_{max} , T_{max} , AUC) dan aktivitas hipoglikemik berbagai obat antidiabetes seperti metformin, glibenklamid, glikazid, glimepirid, dan tolbutamide (33-37). Mekanisme interaksi obat-obat herbal kearah antagonis diprediksi dapat juga muncul, beberapa tanaman dalam jamu A dan B diduga memiliki aktivitas yang mirip dengan glibenklamid yaitu bekerja pada target aksi yang sama yaitu menstimulasi sekresi insulin pada sel β pankreas. Akibatnya terjadi penurunan aktivitas dalam menurunkan kadar glukosa darah ketika dikombinasikan antara obat dengan jamu. (17,38). Walaupun

membutuhkan penelusuran lebih lanjut terkait mekanisme interaksi yang paling tepat, namun pada penelitian dapat memberikan gambaran bahwa penggunaan bersama obat dengan jamu yang beredar di Indonesia dapat mengurangi aktivitas terapi dan dapat menjadikan salah satu faktor yang dapat dipertimbangkan dalam strategi meningkatkan keberhasilan terapi pada kasus diabetes mellitus.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian kombinasi metformin dengan Jamu A dan B menunjukkan adanya penurunan aktivitas farmakologi dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan, namun tidak signifikan dibandingkan perlakuan tunggal ($p>0,05$). Sedangkan kombinasi glibenklamid dengan jamu A dan B menunjukkan adanya penurunan aktivitas yang signifikan ($p<0,05$) dibandingkan perlakuan tunggal.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah memberikan dukungan finansial terhadap penelitian ini.

Referensi

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843.
2. Ligita T, Wicking K, Francis K, Harvey N, Nurjannah I. How people living with diabetes in Indonesia learn about their disease: A grounded theory study. *PLOS ONE.* 2019 Feb 22;14(2):e0212019.
3. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro CV. Pharmacotherapy handbook [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 7]. Available from: <http://mhebooklibrary.com/reader/pharma>
4. Gumantara MPB, Oktarlina RZ. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority.* 2017;6(1):5.
5. Chang H yun, Wallis M, Tiralongo E. Use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes: literature review. *J Adv Nurs.* 2007 May;58(4):307-19.
6. Aditya M, Adifa DP. Potensi Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai Agen Antidiabetes. *Majority.* 2016;5(3):5.
7. Baroni S, Suzuki-Kemmelmeier F, Caparroz-Assef SM, Cuman RKN, Bersani-Amado CA. Effect of crude extracts of leaves of *Smallanthus sonchifolius* (yacon) on glycemia in diabetic rats. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2008 Sep;44:521-30.
8. Honoré SM, Genta SB, Sánchez SS. *Smallanthus sonchifolius* (Yacon) leaves: an emerging source of compounds for diabetes management. *Journal of Research in Biology.* 2015;5(A).
9. Akhtar M, Bin Mohd Sarib M, Ismail I, Abas F, Ismail A, Lajis N, et al. Anti-Diabetic Activity and Metabolic Changes Induced by *Andrographis paniculata* Plant Extract in Obese Diabetic Rats. *Molecules.* 2016 Aug 9;21(8):1026.
10. Nugroho AE, Andrie M, Warditiani NK, Siswanto E, Pramono S, Lukitaningsih E. Antidiabetic and antihyperlipidemic effect of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees and andrographolide in high-fructose-fat-fed rats. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(3):377-81.
11. Nugroho AE, Lindawati NY, Herlyanti K, Widayastuti L, Pramono S. Anti-diabetic effect of a combination of andrographolide-enriched extract of *Andrographis paniculata* (Burm f.) Nees and asiaticoside-enriched extract of *Centella asiatica* L. in high fructose-fat fed rats. *Indian J Exp Biol.* 2013 Dec;51(12):1101-8.
12. Yu BC, Hung CR, Chen WC, Cheng JT. Antihyperglycemic effect of andrographolide

- in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med.* 2003 Dec;69(12):1075–9.
13. Zhang Z, Jiang J, Yu P, Zeng X, Lerrick JW, Wang Y. Hypoglycemic and beta cell protective effects of andrographolide analogue for diabetes treatment. *J Transl Med.* 2009;7(1):62.
14. Liem S, Yuliet Y, Khumaidi A. Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Glibenklamid Dan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*Wight.) Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *J Farm Galen Galen J Pharm.* 2015 Oct 21;1(1):42–7.
15. Hendrika Y, Sandi NH. Antidiabetic Activity of Curcuma mangga Val. Rhizome Ethyl Acetate Fraction against Mice Induced by Alloxan. 2021;7.
16. Purba AV, Setyahadi S. Pengaruh Interaksi Ekstrak Etanol Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Dengan Glibenklamid Terhadap Ekspresi gen CYP3A4 pada kultur sel HepG2. 2018;05(03):7.
17. Gupta RC, Chang D, Nammi S, Bensoussan A, Bilinski K, Roufogalis BD. Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetol Metab Syndr [Internet].* 2017 Jul 26 [cited 2018 Oct 23];9. Available from: <http://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-017-0254-9>
18. Awortwe C, Makiwane M, Reuter H, Muller C, Louw J, Rosenkranz B. Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Apr;84(4):679–93.
19. Carvalho EN de, Carvalho NAS de, Ferreira LM. Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats. *Acta Cir Bras.* 2003;18(spe):60–4.
20. Gandjar IG. Kimia Farmasi Analisis. Yogyakarta: Pustaka Pelajar; 2007.
21. Sari YE. Eksplorasi Senyawa Flavonoid Pada Ekstrak Maserasi Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dengan Metode KLT dan Spektrofotometri Uv-Vis dan IR. [Malang]: Akademi Analis Farmasi Dan Makanan Putra Indonesia Malang; 2012.
22. Hasanah RUR, Sundhani E, Nurulita NA. Effect Of Ethanolic Extract Of *Annona muricata* L Seeds Powder To Decrease Blood Glucose Level Of Wistar Male Rats With Glucose Preload. *UNEJ E-Proceeding.* 2017;112–5.
23. Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Mex).* 2017 Jan 1;53(6):365–74.
24. Rahma HH, Sundhani E, Nurulita NA. Antidiabetic activity of powder and ethanolic extract of antlion (*Myrmeleon* sp.) on wistar strain white male rats with glucose preload. *UNEJ E-Proceeding.* 2017;14–6.
25. Sundhani E, Syarifah DCN, Zumrohani LR, Nurulita NA. Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Adam Hawa (*Rhoeo discolor*) Dan Daun Pucuk Merah (*Syzygium campanulatum* Korth.) Dalam Menurunkan Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Dengan Pembebanan Glukosa. *Pharm J Farm Indones Pharm J Indones.* 2017 Jan 21;13(02):137–49.
26. dos Santos KC, Bueno BG, Pereira LF, Francisqueti FV, Braz MG, Bincoleto LF, et al. Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) Leaf Extract Attenuates Hyperglycemia and Skeletal Muscle Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Rats. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2017;2017:6418048.
27. Habib NC, Serra-Barcellona C, Honoré SM, Genta SB, Sánchez SS. Yacon roots (*Smallanthus sonchifolius*) improve oxidative stress in diabetic rats. *Pharm Biol.* 2015 Aug 3;53(8):1183–93.
28. Satoh H, Audrey Nguyen MT, Kudoh A, Watanabe T. Yacon diet (*Smallanthus sonchifolius*, Asteraceae) improves hepatic insulin resistance via reducing Trb3 expression in Zucker fa/fa rats. *Nutr*

- Diabetes. 2013 May;3(5):e70.
29. Dafriani P, Herlina A, Yatni H. Pengaruh Rebusan Daun Salam Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Di Wilayah Kerja Puskesmas Alai Padang Tahun 2018. *J Kesehat Saintika Meditory*. 2018 Nov 19;1(1):53–63.
30. Komalasari T, Harimurti S. A Review Of The Anti-Diabetic Activity Of *Andrographis Paniculata* (Burm. F.) Nees Based In-Vivo Study. *Int J Pub Lic Health Sci IJPHS* Vol4 No4 Dec 2015 [Internet]. 2015 Nov 26 [cited 2019 Dec 21]; Available from: <http://repository.umsu.ac.id/handle/123456789/2015>
31. Maideen NMP, Balasubramaniam R. Pharmacologically relevant drug interactions of sulfonylurea antidiabetics with common herbs. *J Herbmed Pharmacol*. 2018 Jul 2;7(3):200–10.
32. Anannarukan N, Niwattisaiwong N, Warisnoicharoen W, Winitthana T, Pramyothin P, Chaichantipyuth C, et al. Inhibition of human cytochrome P450 in vitro by *Phyllanthus amarus* and *Phyllanthus emblica* aqueous extracts. *Thai J Pharm Sci*. 2012;9.
33. Chen HW, Huang CS, Liu PF, Li CC, Chen CT, Liu CT, et al. *Andrographis paniculata* Extract and Andrographolide Modulate the Hepatic Drug Metabolism System and Plasma Tolbutamide Concentrations in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:1–11.
34. Moid MG. Effect of Ethanolic Extract of Aerial Parts of *Andrographis paniculata* on the Pharmacokinetics of Gliclazide in Rats. *Asian J Biomed Pharm Sci* [Internet]. 2015 Nov 23 [cited 2021 Sep 8];5(51). Available from: <https://www.alliedacademies.org/abstract/effect-of-ethanolic-extract-of-aerial-parts-of-andrographis-paniculata-on-the-pharmacokinetics-of-gliclazide-in-rats-5281.html>
35. Samala S, Veeresham C. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction of Boswellic Acids and Andrographolide with Glyburide in Diabetic Rats: Including Its PK/PD Modeling. *Phytother Res PTR*. 2016 Mar;30(3):496–502.
36. Samala S, Veeresham C. Andrographolide Pretreatment Enhances the Bioavailability and Hypoglycemic Action of Glimepiride and Metformin. *Int J Phytomedicine*. 2015 Oct 26;7(3):254–64.
37. Yun HY, Park HC, Kang W, Kwon KI. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the effects of glimepiride on insulin secretion and glucose lowering in healthy humans. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Oct;31(5):469–76.
38. Brantley SJ, Argikar AA, Lin YS, Nagar S, Paine MF. Herb-drug interactions: challenges and opportunities for improved predictions. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2014 Mar;42(3):301–17.

Evaluasi Mutu Tablet Paracetamol Generik yang Beredar di Wilayah Purwokerto

Fitri Herline, Sri Sutji Susilowati, Dhadhang Wahyu Kurniawan*

Artikel Penelitian

Abstract: Paracetamol or acetaminophen is a drug that can be used to reduce fever. Paracetamol also be used for headaches and minor aches. This study aimed to determine the physical conditions and dissolution rate of generic paracetamol tablets that were circulating in Purwokerto. The method of this research is experimental with the samples of generic paracetamol tablets that were circulating in Purwokerto. Evaluation of generic paracetamol tablets were including the size uniformity, weight uniformity, hardness, friability, disintegration, assay, and dissolution test. Dissolution testing is carried out by a paddle type at 50 rpm. Dissolution medium used phosphate buffer pH 5.8 ± 0.5 up to 900 mL. Samples obtained from minutes to 5, 10, 15, 20, 30, 45, and 60 were measured absorbance in the UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of maximum paracetamol (243 nm). The dissolution data disclosure were seen through the concentration at $t = 30$ min and paracetamol tablets at $t = 30$ minutes, not less than 85%. The data were analyzed descriptively and compared with tablets requirements according to the Indonesian Pharmacopoeia and other libraries. The results showed that the generic Paracetamol tablets meet the requirements according to Indonesia Pharmacopoeia. That were including the size uniformity, weight uniformity, hardness, friability, disintegration, and assay. Dissolution test for all generic Paracetamol tablets meet the requirements of 85%.

Keywords: paracetamol, quality, generic drugs, dissolution test.

Abstrak: Paracetamol atau asetaminofen adalah obat yang dapat digunakan untuk menurunkan demam. Selain itu parasetamol juga dapat digunakan untuk sakit kepala dan sakit ringan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui persyaratan fisik dan laju disolusi tablet parasetamol generik yang beredar di wilayah Purwokerto. Metode penelitian ini adalah eksperimen dengan sampel tablet parasetamol generik yang beredar di wilayah Purwokerto. Evaluasi terhadap tablet parasetamol tersebut meliputi keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, penetapan kadar, dan uji disolusi. Uji disolusi dilakukan menggunakan tipe dayung pada kecepatan 50 rpm. Medium disolusi yang digunakan diperlukan fosfat pH 5,8 ± 0,5 sebanyak 900 mL. Sampel yang diperoleh pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60 diukur absorbansinya pada spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum parasetamol (243 nm). Pengungkapan data disolusi dilihat melalui nilai konsentrasi pada $t=30$ menit dimana tablet parasetamol pada $t=30$ menit tidak kurang dari 85%. Analisis data dilakukan secara deskriptif, dibandingkan dengan persyaratan tablet menurut Farmakope Indonesia dan pustaka yang lain. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet Parasetamol generik memenuhi persyaratan sediaan tablet menurut farmakope indonesia meliputi keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan penetapan kadar. Uji disolusi untuk semua tablet Parasetamol generik memenuhi persyaratan 85%.

*Jurusan Farmasi Fakultas
Ilmu-ilmu Kesehatan
Universitas Jenderal
Soedirman, Purwokerto,
Jawa Tengah, Indonesia

Korespondensi:

Dhadhang Wahyu Kurniawan
dhadhang.kurniawan@unsoed
.ac.id

Kata kunci: paracetamol, mutu, obat generik, uji disolusi.

Pendahuluan

Parasetamol merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipirretik yang ditimbulkan oleh gugus aminobenzen. Asetaminofen di Indonesia lebih dikenal dengan nama parasetamol, dan tersedia sebagai obat bebas (1). Parasetamol obat yang dapat digunakan untuk menurunkan demam. Selain itu parasetamol juga dapat digunakan untuk sakit kepala dan sakit ringan. Parasetamol memiliki efek analgesik dan antipirretik tetapi tidak memiliki efek antiinflamasi (2).

Parasetamol merupakan salah satu obat generik yang banyak digunakan oleh masyarakat. Obat generik adalah obat yang pada waktu ditemukan diberi nama kimia yang menggambarkan struktur molekulnya. Pada tahun 2013 terdapat 85,9% masyarakat tidak memiliki pengetahuan tentang obat generik (3). Untuk menjamin obat yang memenuhi persyaratan telah dikembangkan standar komoditi yang mencakup standar keamanan, khasiat, dan mutu.

Salah satu faktor penting dalam pengendalian mutu obat adalah uji disolusi. Uji disolusi memberikan informasi laju pelarutan dari obat aktif dalam media *aqueous* yang merupakan suatu bagian penting sebelum obat diabsorpsi sistemik. Obat yang memiliki disolusi yang baik akan memberikan bioavailabilitas yang baik pula sehingga semakin banyak jumlah obat yang diabsorpsi secara utuh oleh tubuh dan masuk kedalam sirkulasi sistemik. Laju disolusi berhubungan langsung dengan kemanjuran suatu obat dan merupakan suatu karakteristik mutu yang penting dalam menilai mutu obat yang digunakan per oral untuk mendapatkan efek sistemik. Selain itu uji disolusi merupakan suatu parameter penting dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu obat (4). Terlebih parasetamol termasuk BCS (*Biopharmaceutic Classification System*) kelas IV yang memiliki karakteristik kelarutan dalam air rendah dan permeabilitas dalam usus rendah. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui mutu dari tablet parasetamol generik yang beredar di wilayah Purwokerto.

Bahan dan Metode

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain aquades, tablet parasetamol generik, parasetamol standar, dan NaOH. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain, timbangan analitik, spatula, alat pengukur waktu (*stopwatch*), spektrofotometer UV, alat uji kekerasan (*hardness tester*), alat uji kerapuhan (*friabilator*), jangka sorong, *disintegration tester*, *dissolution tester*, pipet tetes, pH meter, pipet volume 1 mL, 2 mL, 5 mL, dan 10 mL, filler, labu ukur 10 mL, 50 mL, 100 mL, 250 mL, dan 1000 mL, kertas saring, corong, gelas ukur 100 mL, *Beaker glass* 100 mL, dan 500 mL.

Metode

Teknik Pengambilan Sampel

Sampel yang digunakan adalah tablet Parasetamol generik dan kaplet parasetamol generik dengan jumlah zat aktif 500 mg per tablet. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara mengambil sampel dari apotek-apotek yang ada di Purwokerto. Kriteria sampel yang diambil, tablet diproduksi pada tahun 2014. Pengambilan sampel dari tiap-tiap apotek yang kemudian tiap jenis tablet diberi kode OGA (Obat Generik A), OGB (Obat Generik B), OGC (Obat Generik C), OGD (Obat Generik D), dan OGE (Obat Generik E).

Uji Sifat Fisik Tablet Parasetamol

a) Keseragaman Ukuran

Sebanyak 20 tablet dari setiap produk diukur diameter dan ketebalannya menggunakan jangka sorong kemudian dianalisis sesuai persyaratan keseragaman ukuran. Menurut Farmakope Indonesia Edisi III (5), diameter tablet tidak boleh lebih dari 3 kali tebal tablet dan tidak boleh kurang dari tebal tablet. Sementara itu, menurut Voight (6), persyaratan keseragaman ukuran adalah CV kurang dari 5 %.

b) Keseragaman Bobot

Sebanyak 20 tablet yang telah dibersihkan dari debu ditimbang satu per satu, lalu dihitung bobot rata-rata tiap tablet kemudian dicocokkan dengan tabel presentase penyimpangan bobot yang diijinkan dalam Farmakope Indonesia edisi

III (5). CV hasil pengukuran dihitung, syarat keseragaman adalah CV dibawah 5 % (6).

c) Kekerasan

Sebuah tablet diletakkan di tengah dan tegak lurus pada *hardness tester*, mula-mula pada posisi nol, kemudian alat diputar pelan-pelan hingga tablet pecah. Dibaca skala yang dicapai pada saat tablet pecah atau hancur (7).

d) Kerapuhan

Menurut Agoes (8), sebanyak 20 tablet dari masing-masing formula yang telah dibebasdebuhan ditimbang dinyatakan sebagai, W_0 , kemudian dimasukkan dalam *friabilator*. Alat dijalankan 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Setelah 4 menit atau 100 kali putaran, tablet dikeluarkan dari alat, dibebasdebuhan lagi dan ditimbang yang kemudian dinyatakan sebagai W_t . Kerapuhan tablet merupakan selisih berat tablet sebelum yang diuji tidak boleh berkurang lebih dari 1% dari berat awal tablet awal uji. Pengujian dilakukan dengan replikasi tiga kali. Hasil uji friabilitas dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$F\% = \frac{W_0 - W_t}{W_0} \times 100\%$$

Keterangan:

W_0 = berat tablet mula-mula

W_t = berat tablet setelah perlakuan

e) Uji Waktu Hancur

Waktu hancur untuk tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit. Peralatan uji waktu hancur terdiri dari rak keranjang yang mempunyai enam lubang yang terletak vertikal diatas ayakan 10 *mesh*, selama percobaan tablet diletakkan pada tiap lubang keranjang. Kemudian keranjang tersebut bergerak naik turun pada medium air dengan kecepatan 29-32 putaran per menit. Waktu hancur untuk tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit (5).

Penetapan Kadar Tablet Parasetamol

a) Pembuatan Larutan Baku Parasetamol Standar

Parasetamol ditimbang seksama sebanyak 50 mg dan dilarutkan dalam 10 mL NaOH 0,1 N.

Diambil 1 mL dan dilarutkan dalam 100 mL NaOH 0,1 N.

b) Penetapan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan baku parasetamol diambil 1 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambahkan NaOH 0,1 N sampai tanda batas. Absorbansi larutan baku dibaca pada panjang gelombang 257 nm.

c) Pembuatan kurva baku parasetamol

Kurva baku dibuat dengan cara mengencerkan larutan baku parasetamol 50 ug/mL menggunakan NaOH 0,1 N. Diperoleh konsentrasi 3, 5, 7, 9, 10, dan 11 ppm dan dibaca pada $\lambda = 257$ nm. Dari hasil pembacaan panjang gelombang maksimum diperoleh absorbansi 0,234; 0,414; 0,560; 0,707; 0,794; dan 0,881 dan dibuat kurva hubungan absorbansi sebagai fungsi konsentrasi dan diperoleh persamaan regresi linier $y = 0,079x + 0,00449$.

d) Penetapan Kadar Parasetamol

Penetapan kadar dilakukan pada masing-masing produk dan tiap produk diambil 10 tablet yang akan ditetapkan kadarnya kemudian diserbuukkan untuk diambil 70 mg dan dilarutkan dalam 50 mL NaOH 0,1 N. Larutan pertama diambil 1 mL dan dilarutkan dalam 10 mL NaOH 0,1 N. Larutan kedua diambil 5 mL dan dilarutkan dalam 100 mL NaOH 0,1 N. Serapan larutan diukur pada $\lambda = 257$ nm. Kemudian kadar yang diperoleh dihitung.

Uji Disolusi

a) Penentuan panjang gelombang

Parasetamol ditimbang seksama sebanyak 50 mg dan dilarutkan dalam 10 mL dapar fosfat pH 5,8. Larutan tersebut kemudian diencerkan hingga diperoleh konsentrasi 5 ug/mL dengan cara 1 mL larutan diencerkan dalam 100 mL dapar fosfat, lalu diambil 1 mL diencerkan dalam 10 mL. Larutan dengan konsentrasi 5 ug/mL dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum 243 nm. Secara teoretis parasetamol mempunyai panjang gelombang maksimum 243 nm (9).

Tabel 1 Tabel Penerimaan Hasil Uji Disolusi

Tahap	Jumlah Sediaan yang diuji	Kriteria Penerimaan
S1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q + 5\%$
S2	6	Rata-rata dari 12 unit ($S1 + S2$) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q dan tidak satu unit sediaan yang lebih kecil dari $Q - 15\%$
S3	12	Rata-rata dari 24 unit ($S1 + S2 + S3$) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q , tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari $Q - 15\%$ dan tidak satupun unit yang lebih kecil dari $Q - 25\%$

b) Pembuatan kurva baku parasetamol

Kurva baku dibuat dengan cara mengencerkan larutan baku parasetamol 50 ug/mL menggunakan dapar fosfat pH 5,8. Diperoleh konsentrasi 3, 5, 7, 9, 10, dan 11 ppm dan dibaca pada panjang gelombang maksimum 243 nm. Dari hasil pembacaan panjang gelombang maksimum dibuat kurva hubungan absorbansi sebagai fungsi konsentrasi dan diperoleh persamaan regresi linier $y = 0,059x + 0,041$.

c) Pembuatan medium disolusi

Medium disolusi yang digunakan adalah dapar fosfat sebanyak 900 mL yang dimasukkan ke dalam labu disolusi. Cara pembuatannya yaitu 250 mL 0,2 M dan 18 mL NaOH 0,2 M dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 mL dan ditambahkan aquades sampai tanda batas. Larutan diatur pada pH $5,8 \pm 0,5$ (9).

d) Pelaksanaan uji disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan *dissolution tester* tipe dayung. Kecepatan putar pengaduk dayung diatur pada kecepatan 50 rpm. Suhu percobaan dipertahankan berada pada 37°C (9).

e) Pengambilan sampel

Sampel hasil disolusi tablet parasetamol diambil dari medium disolusi pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60, masing-masing sebanyak 5,0 mL. Sampel yang diambil kemudian diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama yaitu 5,0 mL sehingga volume medium

disolusi tetap (10). Sampel yang telah diperoleh dari menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60 diukur absorbansinya pada spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum parasetamol dalam medium disolusi. Hasil absorbansi yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan regresi linier untuk memperoleh konsentrasi. Sampel uji disolusi dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum sehingga diperoleh absorbansi sampel

Kriteria Penerimaan Hasil Uji Disolusi

Farmakope Indonesia Edisi IV menyatakan, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif yang terlarut dari sediaan yang diuji sesuai dengan tabel penerimaan (11). Pengujian dilanjutkan sampai tiga tahap, pada tahap 1 (S_1), 6 tablet diuji. Bila pada tahap ini tidak memenuhi syarat, maka akan dilanjutkan ke tahap berikutnya yaitu tahap 2 (S_2). Pada tahap ini 6 tablet tambahan diuji lagi. Bila tetap tidak memenuhi syarat, maka pengujian dilanjutkan lagi ke tahap 3 (S_3). Pada tahap ini 12 tablet tambahan diuji lagi (9).

Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut, seperti yang tertera dalam masing-masing monografi, dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket. Angka 5% dan 15% adalah persen dari jumlah yang tertera pada etiket (9).

Analisis Data

Data persyaratan sediaan tablet yang meliputi keseragaman ukuran, keseragaman bobot,

Tabel 2. Hasil uji keseragaman ukuran

Tablet	Tebal tablet (cm)	CV (%)	Diameter tablet (cm)	CV (%)	Keterangan
OGA	0,51 ± 0,008	0,008	0,64 ± 0,005	0,005	Memenuhi syarat
OGB	0,43 ± 0	0	1,29 ± 0	0	Memenuhi syarat
OGC	0,39 ± 0,007	1,705	1,29 ± 0	0	Memenuhi syarat
OGD	0,40 ± 0	0	1,29 ± 0	0	Memenuhi syarat
OGE	0,60 ± 0,007	0,843	0,59 ± 0,005	1,256	Memenuhi syarat

Keterangan : OGB, OGC, dan OGD berbentuk tablet. OGA dan OGE berbentuk kaplet.

kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan penetapan kadar dibandingkan dengan persyaratan dari Farmakope Indonesia dan pustaka yang lain. Data yang diperoleh dari uji disolusi berupa kadar zat terlarut (Q) pada menit ke 30 dibandingkan dengan persyaratan Farmakope Indonesia Edisi IV.

Hasil dan Diskusi

Uji sifat fisik tablet paracetamol yang dilakukan meliputi keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur. Hasil uji keseragaman Ukuran tablet paracetamol dapat dilihat pada **Tabel 2**. Berdasarkan **Tabel 2** dapat disimpulkan bahwa tablet memiliki ukuran yang seragam, CV kurang dari 5 % (6). Namun tablet tidak memenuhi syarat Farmakope Indonesia Edisi III (5) karena diameter tablet melebihi 3 kali tebal tablet. Hal

yang mempengaruhi keseragaman ukuran adalah jumlah granul obat yang dapat diisikan kedalam cetakan, konsistensi tekanan saat kompresi dan bentuk *punch* dan *die* (12).

Berdasarkan data dalam Tabel 4.2, menunjukkan bahwa tablet OGA, OGB, OGC, OGD, dan OGE memenuhi syarat keseragaman bobot, karena tidak ada satupun tablet menyimpang dari 5 % maupun 10 % dari bobot rata-rata tablet dan mempunyai CV kurang dari 5 % (5,6).

Hasil uji keseragaman bobot tablet paracetamol dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Keseragaman bobot tablet dapat dipengaruhi oleh 3 faktor yaitu tidak seragamnya distribusi bahan obat pada pencampuran bubuk atau granulasi, pemisahan dari campuran bubuk atau granulasi selama berbagai proses pembuatan dan penyimpangan berat tablet (Lachman *et al.*, 1994)

Tabel 3. Hasil uji keseragaman bobot

Tablet	Keseragaman bobot rata-rata (mg)	Koefisien variasi	Keterangan
OGA	599,8 ± 6,758	1,127	Memenuhi syarat
OGB	691,7 ± 6,705	0,969	Memenuhi syarat
OGC	610,6 ± 12,142	1,989	Memenuhi syarat
OGD	601,4 ± 7,059	1,174	Memenuhi syarat
OGE	601,4 ± 3,817	0,635	Memenuhi syarat

Tabel 4. Hasil uji kekerasan

Tablet	Kekerasan rata-rata (kg)	Keterangan
OGA	$6,35 \pm 0,580$	Memenuhi syarat
OGB	$6,4 \pm 0,394$	Memenuhi syarat
OGC	8 ± 0	Memenuhi syarat
OGD	$7 \pm 0,408$	Memenuhi syarat
OGE	$7,1 \pm 0,211$	Memenuhi syarat

Hasil uji kekerasan tablet parasetamol dapat dilihat pada **Tabel 4**. Berdasarkan **Tabel 4** menunjukkan bahwa setiap tablet yang diuji mempunyai kekerasan yang berbeda-beda mulai dari 6,35 kg sampai 8 kg untuk tablet tidak bersalut. Menurut (7), perbedaan kekerasan dapat terjadi karena beberapa faktor seperti perbedaan tekanan kompresi yang diberikan atau perbedaan massa granul yang mengisi *die* pada saat pencetakan tablet. Selain itu, berbedanya nilai kekerasan juga dapat diakibatkan oleh variasi jenis dan jumlah bahan tambahan yang digunakan pada formulasi. Bahan pengikat adalah contoh bahan tambahan yang bisa menyebabkan meningkatnya kekerasan tablet bila digunakan terlalu banyak. Menurut Sulaiman (13), tablet yang baik mempunyai kekerasan 4-8 kg, sehingga tablet OGA, OGB, OGC, OGD, dan OGE memenuhi persyaratan.

Uji kerapuhan bertujuan untuk mengetahui bobot yang hilang akibat perlakuan yang diberikan terhadap tablet. Semakin besar harga persentase kerapuhan maka semakin besar massa tablet yang hilang. Tablet yang baik harus mempunyai kerapuhan tablet tidak boleh melebihi 1% (14). Kerapuhan merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan permukaan tablet dalam melawan berbagai perlakuan yang menyebabkan abrasi pada permukaan tablet (13). Hasil uji kerapuhan tablet parasetamol dapat dilihat pada **Tabel 5**.

Berdasarkan data dalam **Tabel 5**, menunjukkan bahwa friabilitas tablet OGA, OGB, OGC, OGD dan OGE memenuhi persyaratan uji friabilitas yaitu tidak melebihi 1%. Perbedaan kerapuhan dapat disebabkan oleh variasi jenis dan jumlah bahan penghancur yang digunakan, adanya *fines* (serbuk) dan kompresibilitas granul. Tablet dengan kompresibilitas granul dan

kekerasan yang baik memiliki daya ikat antar granul dan kekompakan yang baik pula, sehingga kerapuhannya juga semakin kecil.

Menurut Farmakope Indonesia Edisi III menyatakan bahwa waktu hancur untuk tablet tidak bersalut adalah tidak lebih dari 15 menit dan untuk tablet bersalut gula dan bersalut selaput adalah tidak lebih dari 60 menit. Hasil uji waktu hancur tablet parasetamol dapat dilihat pada **Tabel 6**. Berdasarkan **Tabel 6** menunjukkan bahwa dari 5 macam produk tablet parasetamol generik menunjukkan rentang waktu hancur tablet dari 1 sampai 12 menit. Hal ini sesuai dengan ketentuan dalam Farmakope Indonesia Edisi III yaitu waktu untuk menghancurkan tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut. Waktu hancur berkaitan dengan kekerasan tablet yaitu dengan bertambah keras tablet maka waktu hancur akan menjadi lama.

Menurut Lachman (7), jika dikaitkan dengan disolusi maka waktu hancur merupakan faktor penentu dalam pelarutan obat. Sebelum obat larut dalam media pelarut maka tablet terlebih dahulu pecah menjadi partikel-partikel kecil sehingga daerah permukaan partikel menjadi lebih luas. Namun uji ini tidak memberi jaminan bahwa partikel-partikel akan melepaskan bahan obat dalam larutan dengan kecepatan yang seharusnya, karena uji waktu hancur hanya menyatakan waktu yang diperlukan tablet untuk hancur di bawah kondisi yang ditetapkan dan lewatnya seluruh partikel melalui saringan berukuran 10 mesh.

Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum larutan baku parasetamol 5 ug/mL dengan pelarut NaOH 0,1 N pada rentang 200-400 nm mendapatkan panjang gelombang maksimum parasetamol yaitu 257 nm. Hasil ini sesuai dengan

Tabel 5. Hasil uji kerapuhan

Tablet	Kerapuhan rata-rata (%)	Keterangan
OGA	0,303 ± 0,010	Memenuhi syarat
OGB	0,254 ± 0,040	Memenuhi syarat
OGC	0,097 ± 0,046	Memenuhi syarat
OGD	0,232 ± 0,017	Memenuhi syarat
OGE	0,156 ± 0,055	Memenuhi syarat

Tabel 6. Hasil uji waktu hancur

Tablet	Waktu hancur rata-rata (menit)	Keterangan
OGA	1,16 ± 0,31	Memenuhi syarat
OGB	1,29 ± 0,27	Memenuhi syarat
OGC	12,56 ± 0,67	Memenuhi syarat
OGD	3,16 ± 0,12	Memenuhi syarat
OGE	3,70 ± 0,41	Memenuhi syarat

panjang gelombang maksimum parasetamol teoretis (15). Dari kurva larutan baku parasetamol dalam NaOH 0,1 N diperoleh persamaan regresi linear $y = 0,079x + 0,00449$ dimana titik potong sumbu Y/intercept (a) = 0,00449, kemiringan/slope (b) = 0,079, dengan koefisien regresi (r) = 0,99. Nilai $r = 0,99$ menunjukkan linieritas mendekati 1 maka bisa digunakan untuk perhitungan penentuan kadar sesuai hukum Lambert-Beer dengan r mendekati ± 1 . Hasil penetapan kadar tablet parasetamol ditunjukkan pada **Tabel 7**.

Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV, tablet Parasetamol mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dari hasil penetapan kadar pada Tabel 4.6 dapat dilihat bahwa semua

tablet Parasetamol generik memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi IV.

Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum larutan baku parasetamol 5 ug/mL dengan pelarut medium disolusi pada rentang panjang gelombang 200-400 nm mendapatkan panjang gelombang maksimum parasetamol yaitu 243,00 nm. Hasil ini sesuai dengan panjang gelombang maksimal parasetamol teoretis (9) Dari kurva larutan baku parasetamol dalam medium disolusi diperoleh persamaan regresi linier $y = 0,059x + 0,041$ dimana titik potong sumbu Y/intercept (a) = 0,041, kemiringan/slope (b) = 0,059, dengan koefisien regresi (r) = 0,996. Nilai $r = 0,996$ menunjukkan linieritas mendekati 1 maka bisa digunakan untuk perhitungan penentuan kadar sesuai hukum Lambert-Beer dengan r mendekati ± 1 .

Tabel 7. Penetapan Kadar Tablet Parasetamol

Tablet	Kadar zat aktif rata-rata (%)	Keterangan
OGA	91,940 ± 0,872	Memenuhi syarat
OGB	91,934 ± 1,380	Memenuhi syarat
OGC	98,084 ± 1,800	Memenuhi syarat
OGD	94,054 ± 0,253	Memenuhi syarat
OGE	93,518 ± 0,697	Memenuhi syarat

Tabel 8. Persentase Kadar Parasetamol terlarut/terdisolusi

Tablet	Persentase Zat Terdisolusi Rata-rata (%)							
	menit ke 5	menit ke 10	menit ke 15	menit ke 20	menit ke 30	menit ke 45	menit ke 60	
OGA	86,797	93,381	94,678	95,085	95,942	96,585	98,492	
OGB	85,602	93,127	93,280	93,508	93,966	94,780	97,932	
OGC	48,153	57,356	64,729	76,449	87,280	90,788	92,746	
OGD	23,746	56,720	79,347	86,237	92,161	95,136	95,669	
OGE	32,390	47,644	61,449	80,314	90,636	91,475	93,534	

Sampel disolusi yang telah diambil dalam waktu tertentu dilihat absorbansinya pada panjang gelombang 243,00 nm. Kadar parasetamol dalam sampel disolusi dihitung dengan mengkonversi absorbansi sampel menggunakan persamaan regresi linier kurva baku $y = 0,059x + 0,041$. Nilai x yang didapat adalah nilai kadar parasetamol yang terdapat dalam sampel disolusi. Kemudian dibuat dalam nilai persentase parasetamol yang terdisolusi dengan rumus:

$$\% \text{ zat terdisolusi} = \frac{\text{Nilai } x}{(\Sigma \text{obat dalam tablet})} \times 100\%$$

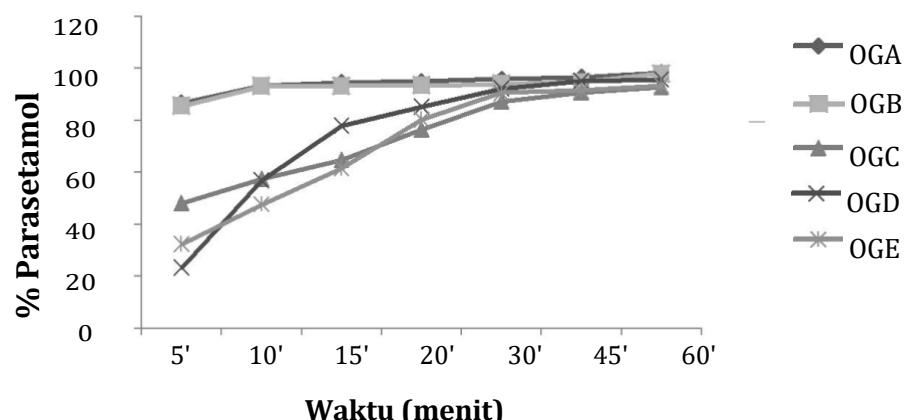
Persentase parasetamol yang terdisolusi dapat dilihat pada **Tabel 8**.

Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV (9) bahwa uji disolusi dilakukan dengan menggunakan metode dayung, media dapar fosfat pH 5,8 dimana

dalam waktu 30 menit Parasetamol terlarut tidak kurang dari 85% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket. Dari hasil pengujian semua tablet Parasetamol generik memenuhi persyaratan uji disolusi.

Dari **Tabel 8** dapat dilihat bahwa persentase kadar parasetamol terlarut pada menit ke-30 untuk tablet OGA 95,942%, tablet OGB 93,966%, tablet OGC 87,280%, tablet OGD 92,161%, dan tablet OGE 90,636%. Jika dilihat dari kecepatan melarutnya, pencapaian Q + 5% yaitu 80% + 5% dari tablet tersebut berbeda-beda. Tablet OGA dan tablet OGB pada menit ke-5, tablet OGC pada menit ke-30, tablet OGD pada menit ke-20, dan tablet OGE pada menit ke-30.

Profil disolusi tablet parasetamol dapat dilihat pada **Gambar 1**.

**Gambar 1.** Grafik Profil Uji Disolusi Tablet Parasetamol

Grafik uji disolusi menunjukkan bahwa kelarutan parasetamol pada 5 menit dari tablet OGA sekitar 86% meningkat hingga menit ke-10 dan mulai stabil pada menit ke-15. Pada tablet OGB, kelarutan pada 5 menit sekitar 85%, mulai stabil pada menit ke-15. Sedangkan tablet OGC, kelarutan pada 5 menit sekitar 48% dan mulai stabil pada menit ke-45. Kemudian tablet OGD, kelarutan pada 5 menit sekitar 23%, mulai stabil pada menit ke-45. Tablet OGE, kelarutan pada 5 menit sekitar 32%, mulai stabil pada menit ke-45.

Adanya perbedaan laju disolusi pada awal pelarutan disebabkan oleh perbedaan sifat fisika kimia obat atau faktor formulasi, karena penelitian ini dilakukan dengan menggunakan alat dan kondisi yang sama. Formulasi antar pabrik dapat berbeda. Perbedaan formulasi yang sering ditemukan adalah:

1. Adanya modifikasi dan pemilihan bahan tambahan, misalnya bahan pengisi, bahan penghancur, dan bahan pelincir.
2. Adanya kombinasi modifikasi karakteristik sifat fisikokimia zat aktif serta modifikasi pemilihan bahan tambahan.
3. Adanya cara proses yang berbeda, misalnya metode pembuatan dan fasilitas peralatan yang dimiliki (16).

Jadi dari penelitian evaluasi mutu tablet tentang keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, penetapan kadar, dan disolusi tablet parasetamol generik yang beredar di wilayah Purwokerto yang diproduksi oleh berbagai industri farmasi terlihat hasilnya tidak sama, tetapi masih memenuhi persyaratan.

Kesimpulan

Seluruh sampel Tablet Parasetamol generik yang beredar di wilayah Purwokerto memenuhi persyaratan berdasarkan Farmakope Indonesia dan pustaka yang lain. Persyaratan tersebut antara lain keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, penetapan kadar, dan uji disolusi. Hasil uji disolusi seluruh tablet Parasetamol generik dinyatakan memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia..

Referensi

1. Wilmana PF, 1995, Analgesik-Antipiretik, Analgesik Anti-Inflamasi Non Steroid dan Obat Pirai : *Farmakologi dan Terapi*, Edisi ke-4, Universitas Indonesia, Jakarta.
2. Nugroho AE, 2012, *Farmakologi Obat-obat Penting dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 184.
3. Anonim, 2013, *Riset Kesehatan Dasar*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
4. Gunawi, R.H., Kurniawan, D.W., dan Utami, V.F.R., 2012, Peningkatan Laju Disolusi Tablet Piroksikam menggunakan Polisorbat 80, *Acta Pharmaciae Indonesia*, 1(1)8-15.
5. Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Indonesia, Jakarta.
6. Voigt, R., 1994, Buku *Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soendani Noerono Soewandhi, Edisi Ke-5, Cetakan Kedua, Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta.
7. Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Iis Arsyah, Edisi III, 686, 699-700-701, 705, UI Press, Jakarta.
8. Agoes, G., 2006, *Pengembangan Sediaan Farmasi*, Institut Teknologi Bandung Press, Bandung.
9. Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
10. Kiran, N.R., Palanichamy., dan Rajesh, M., 2010, Formulation and Evaluation of Orodispersible Piroxicam Tablets, *Journal of Pharmaceutical Science and Research*, Vol. 2 (10), Departement of Pharmaceutics, Tamilnadu, India.
11. Siregar, C.J.P., dan Wikarsa, S., 2010, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktis*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
12. Ansel, H.C., 2005, *Pengantar Bentuk Sediaan*

- Farmasi*, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Edisi Keempat, UI Press, Jakarta.
13. Sulaiman, T.N.S. 2007. *Teknologi Formulasi Sediaan Tablet*. Laboratorium Teknologi Farmasi UGM, Yogyakarta.
14. Anonim, 2003, *The United States Pharmacopeia*, Convention Inc, Twinbook Parkway, Rockville. *Ed*, The US Pharmacopeial Anonim, 2007, *The United States Pharmacopeia*, 0 *Ed*, The US Pharmacopeial Convention Inc, Twinbook Parkway, Rockville:1375,2960,2996.
15. Moffat, A.C., Osselton, M.D., dan Widdop, B., 2011, *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons Fourth Edition*, Pharmaceutical Press, London.
16. Syukri, Y., dan Sukmawati, U., 2004, *Desintegrasi dan Disolusi Tablet Furosemida dari Berbagai Produk Generik dan Produk Paten yang Beredar*, LOGIKA, 1, (1).

Penentuan Total Fenolik, Flavonoid dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak dan Fraksi Daun Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer)

Mustika Furi^{1*}, Nursinta Al Basit¹, Ihsan Ikhtiarudin¹, Rahayu Utami¹

Artikel Penelitian

Abstract: Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) is plant that belongs to family Lytheraceae which has been used as traditional medicine. Determination of total phenolic and total flavonoid content as well as antioxidant activity of extract and fractions of its leaves have been conducted by colorimetric method using photometric measurements. The Folin Ciocalteu and gallic acid was used as reagent and standard for total phenolic determination, meanwhile $AlCl_3$ and quercetin was prepared for total flavonoid content test. Antioxidant activity assay was performed using DPPH free radical scavenging method. Based on the result, it showed that ethyl acetate fraction afforded the highest total phenolic and total flavonoid content with values of 232 mgGAE/g and 180 mgQE/g, respectively. As for the antioxidant activity, the ethyl acetate fractions also demonstrated the most potential activity among others fraction and extract with IC_{50} value of 12,47 μ g/mL.

Keywords: kedabu leaves (*Sonneratia ovata* Backer), total phenolic, total flavonoids, antioxidant

Abstrak: Tumbuhan kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) merupakan famili Lytheraceae yang dikalangan masyarakat telah dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Penentuan total fenolik, total flavonoid dan uji aktivitas antioksidan telah dilakukan terhadap ekstrak dan fraksi daun kedabu yang ditentukan dengan metode kolorimetri dengan pengukuran secara fotometri. Penentuan total fenolik menggunakan baku asam galat dengan metode Folin Ciocalteu dan penentuan total flavonoid menggunakan baku kuersetin dengan metode pembentukan kompleks $AlCl_3$. Penentuan Aktivitas antioksidan menggunakan metode uji penangkapan radikal bebas DPPH. Berdasarkan hasil pengujian terhadap ekstrak dan fraksi diperoleh hasil bahwa fraksi etil asetat mempunyai nilai total fenolik dan flavonoid tertinggi yaitu sebesar 232 mgGAE/g, dan 180 mgQE/g. Penentuan aktivitas antioksidan ditentukan dengan uji penangkapan radikal bebas DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil), diperoleh hasil pada fraksi etil asetat memiliki nilai IC_{50} 12,47 μ g/mL lebih baik dari ekstrak dan fraksi lainnya dengan kategori sangat kuat.

¹Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru
28928, Indonesia

Korespondensi:

Mustika Furi
mustikafuri@stifar-riau.ac.id

Kata kunci: Daun kedabu (*Sonneratia ovata* Backer), Total Fenolik, Total Flavonoid, Antioksidan

Pendahuluan

Tumbuhan bakau di Indonesia merupakan yang terbanyak di dunia, baik dari segi kuantitas area, maupun jumlah spesies. Bakau memiliki banyak manfaat bagi kehidupan manusia, mulai dari manfaat ekologi hingga sebagai sumber pangan dan obat. Indonesia memiliki 50 jenis bakau, beberapa diantaranya yaitu genus *Rhizophora*, *Bruguiera*, *Avicennia*, *Sonneratia*, *Xylocarpus*, *Barringtonia*, *Lumnitzera*, dan *Ceriops* (1).

Genus *Sonneratia* merupakan genus endemik di wilayah indo-barat pasifik. Genus ini merupakan elemen terdepan di muara bakau dan teluk yang terdapat di pantai tropis Afrika Timur hingga Indo-Malaysia, Cina Selatan, New Guinea, Australia, dan pulau-pulau di Pasifik Barat. *Sonneratia* memiliki sembilan spesies yaitu *Sonneratia alba*, *S. apetala*, *S. caseolaris*, *S. griffithii*, *S. gulngai*, *S. hainanensis*, *S. lanceolata*, *S. ovata*, dan *S. urama* (2).

Bagian buah, kulit kayu, dan daun dari spesies *Sonneratia* telah digunakan dalam obat tradisional untuk mengobati penyakit seperti asma, obat penurun panas, bisul, hepatitis, ambeien, keseleo, dan pendarahan (3). Salah satu tumbuhan bakau dari genus *Sonneratia* yang terkenal adalah perepat (*Sonneratia alba*) yang memiliki potensi sebagai senyawa antioksidan. Hal ini dinyatakan dalam penelitian (4), ekstrak etil asetat dan metanol daun perepat pada konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$ dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai persen inhibisi berturut-turut sebesar 64,69 dan 73,44 %. Buah perepat mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, fenolik, tanin, dan steroid.

Selain perepat (*Sonneratia alba*), bakau lainnya yang telah banyak diteliti adalah pedada (*Sonneratia caseolaris*). Ekstrak metanol daun pedada memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dengan nilai IC_{50} nya sebesar 68 $\mu\text{g/mL}$ (5). Pada penelitian lainnya, isolat daun pedada terbukti memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 45,85 $\mu\text{g/mL}$ (6).

Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) adalah salah satu spesies dari *Sonneratia* yang belum banyak dilakukan penelitian. Kedabu (*Sonneratia*

ovata Backer) dikategorikan sebagai tumbuhan langka menurut IUCN (*International Union for Conservation of Nature*) dengan status kelangkaan *near threatened* (terancam). Pada buah kedabu terdapat senyawa yang menunjukkan aktivitas sitotoksik yaitu $(-)(\text{R})$ -nyasol, $(-)(\text{R})$ -4'-O-metilnyasol dan asam maslinat. Ekstrak metanol kulit batang kedabu mengandung senyawa triterpenoid yaitu 3β -asetoksi-lup-20(29)-en- 2α -ol (7). Kulit batang kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) mengandung senyawa β -sitosterol dan stigmasterol (5).

Daun kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) mengandung tiga fenolik baru, sonnerfenolik A, sonnerfenolik B, dan sonnerfenolik C, sebuah serebrosida baru, sonnerserebrosida bersama dengan sembilan belas senyawa, termasuk sembilan lignan, dua steroid, dua triterpenoid, tiga turunan asam galat, dua turunan fenolik dan 1-O-benzil- β -D-glukopiranosa. Diantara 15 senyawa yang diuji, (*S*)-*rhodolatouchol* menunjukkan penghambatan terhadap AChE (asetilkolinesterase). Tiga dari senyawa yang telah berhasil diisolasi tersebut menunjukkan sitotoksitas terhadap garis sel MCF-7 (*human breast cancer*) (3).

Berdasarkan pengujian fitokimia yang telah dilakukan, ekstrak etanol daun kedabu memiliki kandungan senyawa fenolik, flavonoid, terpenoid, steroid dan alkaloid. Senyawa fenolik dan flavonoid yang terdapat di dalam ekstrak memiliki potensi sebagai aktivitas antioksidan yang mampu meredam dampak radikal bebas.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penentuan total fenolik dan flavonoid secara kolorimetri dengan pengukuran secara fotometri terhadap ekstrak dan fraksi daun kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) serta melakukan uji aktivitas antioksidannya dengan menggunakan metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidraizil).

Bahan dan Metode

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan antara lain timbangan analitik, tabung reaksi, plat tetes, pipet tetes, corong pisah, *beaker glass*, corong, oven, vial, labu ukur, satu set alat *rotary evaporator*

(Buchi 461 Water Bath), 96 well *microplate* (Costar 3596), *microplate reader* 96 (Epoch BioTek) dan pipet mikro *multichannel* (Nexxy).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun kedabu, etanol, etil asetat, *n*-heksana, akuades, asam asetat anhidrat, asam sulfat (H_2SO_4) pekat, kloroform, kloroform amoniak 0,05 N, asam klorida (HCl) pekat, logam magnesium (Mg), larutan besi (III) klorida ($FeCl_3$) 1%, asam sulfat (H_2SO_4) 2 N, norit, pereaksi Mayer, asam galat, reagen Folin-Ciocalteu 0,2 N, natrium hidroksida (NaOH) 1%, kuersetin, natrium asetat (CH_3COONa) 1 M, aluminium (III) klorida ($AlCl_3$) 10%, asam askorbat, metanol, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazill (DPPH).

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kedabu

Pembuatan ekstrak dimulai dengan melakukan pembuatan serbuk simplisia kering dari daun kedabu dari 2 Kg daun kedabu segar. Proses ekstraksi dilakukan dengan cara maserasi atau perendaman dengan pelarut etanol. Serbuk simplisia kering sebanyak 500 g dimasukan ke dalam botol berwarna gelap kemudian dimaserasi dengan etanol hingga sampel terendam seluruhnya. Wadah maserasi disimpan pada suhu kamar dan terlindungi dari cahaya matahari langsung. Proses perendaman tersebut berlangsung selama lima hari sambil sesekali diaduk. Sari etanol disaring menggunakan kapas dan ampasnya dimaserasi kembali dengan cara yang sama hingga tiga kali pengulangan. Hasil maserasi dikumpulkan, kemudian dipekatkan dengan *vaccum rotary evaporator*. Alat diatur pada suhu 40-50°C hingga diperoleh ekstrak kental daun kedabu, kemudian ekstrak dikumpulkan dan ditimbang.

Fraksinasi Ekstrak Etanol Daun Kedabu

Sebanyak 25 g ekstrak kental etanol daun kedabu kemudian dilarutkan dengan 50 mL akuades, kemudian diaduk homogen dan dimasukkan ke dalam corong pisah, lalu tambahkan 50 mL *n*-heksana ke dalam corong pisah tersebut. Campuran larutan dikocok hingga terekstraksi sempurna, didiamkan beberapa saat sampai terbentuk dua lapisan. Lapisan atas (*lapisan n-heksana*) dipisahkan, sedangkan lapisan airnya difraksinasi kembali dengan *n*-heksana didalam corong pisah dengan prosedur yang sama (3-5 kali pengulangan). Lapisan *n*-heksana tersebut dikumpulkan dan dipekatkan dengan *rotary evaporator*. Kemudian berat fraksi *n*-heksana tersebut ditimbang.

Lapisan air kemudian difraksinasi dengan etil asetat sebanyak 50 mL menggunakan corong pisah dan dilakukan prosedur yang sama seperti pada fraksinasi menggunakan *n*-heksana. Lapisan etil asetat dikumpulkan dan dipekatkan dengan *rotary evaporator* kemudian berat fraksi etil asetat yang diperoleh ditimbang. Fraksinasi dengan *n*-butanol dilakukan dengan menggunakan prosedur yang sama untuk mendapatkan fraksi *n*-butanol.

Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi

Masing-masing ekstrak dan fraksi ditimbang sebanyak 0,1 g dan dilarutkan dalam 10 mL etanol. Campuran larutan ini selanjutnya ditambahkan 5 mL air suling dan 5 mL kloroform (1:1) di dalam tabung reaksi, lalu dikocok kuat dan dibiarkan beberapa saat sampai terbentuk dua lapisan yakni lapisan air (bagian atas) dan lapisan kloroform (bagian bawah). Kedua lapisan tersebut dipisahkan. Lapisan air digunakan untuk uji saponin, fenolik, dan flavonoid. Sedangkan lapisan kloroform digunakan untuk uji senyawa terpenoid dan steroid. Untuk uji alkaloid dilakukan dengan prosedur tersendiri.

1. Uji Fenolik

Beberapa tetes lapisan air diambil dan dimasukkan ke dalam plat tetes ditambahkan 1-2 tetes larutan besi (III) klorida 1%. Bila terbentuk warna biru menunjukkan adanya senyawa fenolik.

2. Uji Flavonoid

Sebanyak 1-2 tetes lapisan air diambil dan dimasukkan ke dalam plat tetes ditambahkan sedikit logam Mg dan beberapa tetes HCl pekat. Bila terbentuk warna kuning-jingga sampai merah menandakan adanya senyawa flavonoid.

3. Uji Saponin

Lapisan air dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu dikocok kuat selama beberapa saat.

Apabila terbentuk busa yang bertahan selama 5 menit, berarti menunjukkan adanya saponin.

4. Uji Terpenoid dan Streoid

Lapisan kloroform disaring melalui pipet yang diberi kapas dan norit, kemudian hasil saringan dipipet sebanyak 2-3 tetes ke dalam 3 lubang plat tetes dan dibiarkan mengering. Setelah kering pada lubang 1 ditambahkan asam asetat anhidrat, lubang 2 ditambahkan asam sulfat pekat dan lubang 3 ditambahkan pereaksi Liebermann-Burchard (2 tetes asam asetat anhidrat dan 1 tetes asam sulfat pekat). Jika terbentuk warna merah menandakan adanya senyawa terpenoid dan jika terbentuk warna hijau atau biru pada lubang menandakan adanya senyawa steroid.

5. Uji Alkaloid

Masing-masing ekstrak dan fraksi ditimbang sebanyak 500 mg ditambahkan 5 mL kloroform, digerus dan ditambahkan 5 mL kloroform amoniak, gerus kembali kemudian disaring. Ke dalam tabung reaksi ditambahkan 1 mL asam sulfat 2 N, kocok, biarkan hingga terbentuk 2 lapisan. Ambil lapisan asam (atas) lalu tambahkan 1 sampai 2 tetes pereaksi Mayer dalam tabung reaksi. Terbentuknya endapan putih menandakan adanya senyawa alkaloid.

Penentuan Kadar Total Fenolik (KTFe)

Penentuan kadar fenolik ditentukan dengan metode kolorimetri pengukuran menggunakan microplate readers sesuai dengan (8), dengan cara sebagai berikut ekstrak dan masing-masing fraksi daun kedabu ditimbang tepat 10 mg lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, kemudian tambahkan metanol sampai tanda batas sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 $\mu\text{g/mL}$. Larutan tersebut kemudian dipipet 100 μL ke dalam well pada baris A. Kemudian sebanyak 50 μL metanol ditambahkan ke baris B dan C, lalu dipipet sebanyak 50 μL dari baris A ke baris B, baris B dipipet 50 μL ditambahkan ke baris C, baris C dipipet sebanyak 50 μL dan dibuang. Sehingga diperoleh konsentrasi uji pada baris A (1000 $\mu\text{g/mL}$), B (500 $\mu\text{g/mL}$) dan C (250 $\mu\text{g/mL}$). Kemudian pada masing-masing konsentrasi ditambahkan 10 μL AlCl_3 10%, 135 μL etanol 96% dan 10 μL natrium asetat 1 M. Diamkan campuran tersebut selama 40 menit pada suhu ruang dan terhindar dari cahaya matahari. Selanjutnya diukur absorbansinya pada panjang gelombang 430 nm. Pengukuran absorbansi dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Sebagai standar digunakan senyawa kuersetin. dilakukan pengukuran blangko yang berisi semua pereaksi yang digunakan akan tetapi tidak mengandung kuersetin dan sampel uji. Kandungan flavonoid total dinyatakan sebagai miligram ekivalen kuersetin tiap gram ekstrak (b/b; mgQE/g)

campuran tersebut selama 1 jam pada suhu ruang dan terhindar dari cahaya matahari. Selanjutnya diukur absorbansinya pada panjang gelombang 730 nm. Pengukuran absorbansi dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Sebagai standar digunakan senyawa asam galat. Lakukan pengukuran blangko dengan cara yang sama, tanpa penambahan larutan uji. Kandungan fenolik total dinyatakan dalam miligram ekivalen asam galat tiap gram berat ekstrak/fraksi (b/b; mgGAE/g)

Penentuan Kadar Total Flavonoid (KTF)

Penentuan kadar flavonoid total ditentukan dengan metode kolorimetri pengukuran menggunakan microplate readers sesuai dengan (9) dengan cara masing-masing ekstrak dan fraksi daun kedabu ditimbang tepat 10 mg lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, kemudian tambahkan etanol sampai tanda batas sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 $\mu\text{g/mL}$. Larutan tersebut dipipet 100 μL ke dalam well pada baris A. Kemudian sebanyak 50 μL etanol ditambahkan ke baris B dan C, lalu dipipet sebanyak 50 μL dari baris A ke baris B, baris B dipipet 50 μL ditambahkan ke baris C, baris C dipipet sebanyak 50 μL dan dibuang. Sehingga diperoleh konsentrasi uji pada baris A (1000 $\mu\text{g/mL}$), B (500 $\mu\text{g/mL}$) dan C (250 $\mu\text{g/mL}$). Kemudian pada masing-masing konsentrasi ditambahkan 10 μL AlCl_3 10%, 135 μL etanol 96% dan 10 μL natrium asetat 1 M. Kemudian diamkan campuran tersebut selama 40 menit pada suhu ruang dan terhindar dari cahaya matahari. Selanjutnya diukur absorbansinya pada panjang gelombang 430 nm. Pengukuran absorbansi dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Sebagai standar digunakan senyawa kuersetin. dilakukan pengukuran blangko yang berisi semua pereaksi yang digunakan akan tetapi tidak mengandung kuersetin dan sampel uji. Kandungan flavonoid total dinyatakan sebagai miligram ekivalen kuersetin tiap gram ekstrak (b/b; mgQE/g)

Pengujian Aktivitas Antioksidan

Aktivitas antioksidan ditentukan dengan menggunakan metode DPPH sesuai dengan (10) dengan cara berikut : masing-masing ekstrak dan fraksi ditimbang tepat 10 mg lalu dimasukkan ke

dalam labu ukur gelap 10 mL, kemudian tambahkan metanol sampai tanda batas sehingga diperoleh larutan induk dengan konsentrasi 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Sebanyak 1 mL larutan tersebut dipipet ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan dengan metanol hingga tanda batas untuk memperoleh larutan larutan uji dengan konsentrasi 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Larutan uji dibuat dengan 6 variasi konsentrasi yaitu 100; 50; 25; 12,5; 6,25; dan 3,125 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Pengenceran bertingkat dilakukan pada 96 well *microplate*.

Uji aktivitas antioksidan dilakukan menggunakan *microplate reader*, *two fold dilution* dengan metode DPPH. Sebanyak 100 μL larutan masing-masing sampel dengan konsentrasi 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dipipet ke dalam baris A, kemudian baris B sampai H dimasukkan metanol sebanyak 50 μL . Lalu pada baris A dipipet 50 μL ditambahkan ke baris B, baris B dipipet 50 μL ditambahkan ke baris C, baris C dipipet 50 μL ditambahkan ke baris D dan dilakukan sampai baris F. Baris F dipipet 50 μL lalu dibuang, sehingga diperoleh konsentrasi larutan uji 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (baris A), 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (baris B), 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (baris C), 12,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (baris D), 6,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (baris E), dan 3,125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (baris F). Baris A sampai G ditambahkan DPPH sebanyak 80 μL dengan konsentrasi 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, baris H ditambahkan metanol sebagai blanko. Dilakukan perlakuan yang sama untuk kontrol positif yaitu vitamin C dengan konsentrasi 100; 50; 25; 12,5; 6,25; dan 3,125 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Selanjutnya didiamkan selama 30 menit pada suhu ruang, kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang 517 nm menggunakan *microplate reader*.

Sebagai pembanding digunakan vitamin C yang sudah diketahui sebagai antioksidan.

Aktivitas antioksidan sampel ditentukan oleh besarnya hambatan serapan radikal DPPH melalui perhitungan persen % inhibisi dihitung dengan rumus

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{\text{A kontrol} - \text{A sampel}}{\text{A kontrol}} \times 100\%$$

Aktivitas antioksidan dinyatakan dengan *Inhibition Concentration* 50% atau IC_{50} yaitu konsentrasi sampel yang dapat meredam radikal DPPH sebanyak 50%.

Hasil dan Diskusi

Sampel segar dari daun kedabu disortasi basah, kemudian daun kedabu dicuci dengan air mengalir. Selanjutnya sampel dikeringangkan dengan tujuan untuk mengurangi kadar air yang terdapat dalam sampel agar sampel tidak ditumbuhi jamur. Setelah sampel daun kering, dilakukan sortasi kering sehingga diperoleh sampel daun kering sebanyak 0,8 kg, kemudian dirajang untuk memperluas permukaan sampel agar kontak antar sampel dengan pelarut menjadi lebih luas sehingga senyawa yang berada dalam sampel lebih mudah tersari oleh pelarut yang digunakan. Sebelum dilakukan ekstraksi, dilakukan skrining fitokimia terlebih dahulu terhadap daun kedabu kering untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada daun kedabu kering secara kualitatif.

Sebanyak 500 g serbuk kering simplisia diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi menggunakan pelarut etanol. Pemilihan proses maserasi dikarenakan metode ini merupakan penyarian yang sederhana dan dapat menarik zat yang terdapat didalam simplisia baik simplisia yang tahan pemanasan maupun yang tidak tahan pemanasan serta tidak membutuhkan perlakuan khusus dalam pengrajananya. Pemilihan pelarut etanol dikarenakan pelarut etanol merupakan pelarut yang bersifat universal yaitu pelarut yang dapat menarik senyawa yang bersifat polar hingga nonpolar, dan juga untuk mendapatkan ekstrak total dari sampel yang digunakan. Proses maserasi pada penelitian kali ini dilakukan selama 5 hari dengan 3 kali pengulangan. Tujuan perendaman selama 5 hari dengan 3 kali pengulangan adalah untuk memperpanjang waktu kontak antara pelarut dengan sampel sehingga proses penyarian lebih optimal. Pelarut masuk ke dalam dinding sel sampel dan terjadi perbedaan konsentrasi di dalam dan luar sel yang dapat menyebabkan pecahnya dinding sel sampel dan zat aktif terlarut dalam pelarut. Selanjutnya dilakukan penyaringan untuk memisahkan maserasi dari residu. Maserasi yang diperoleh dipekatkan menggunakan rotary evaporator. Penggunaan rotary evaporator bertujuan untuk memisahkan

pelarut etanol dari maserat atau ekstrak cair sehingga didapatkan ekstrak kental etanol bewarna coklat kehitaman sebanyak 42,572 g dengan persen rendemen sebesar 8,5 %.

Selanjutnya ekstrak difraksinasi untuk memisahkan senyawa yang terdapat di dalam ekstrak berdasarkan tingkat kepolarannya. Ekstrak tersebut difraksinasi dengan menggunakan metode ekstraksi cair-cair (ECC). Metode ekstraksi cair-cair merupakan metode pemisahan yang paling sederhana dengan prinsip kerjanya adalah pemisahan senyawa dengan berdasarkan pada derajat kepolaran senyawa tersebut (11).

Fraksinasi dilakukan menggunakan tiga jenis pelarut yang berbeda berdasarkan derajat kepolaran pelarutnya. Fraksinasi dimulai dari pelarut *n*-heksana untuk menarik senyawa-senyawa non polar yang terdapat pada ekstrak. Kemudian fraksinasi dilanjutkan dengan etil asetat yang bersifat semi polar untuk menarik senyawa-senyawa semi polar yang terkandung dalam ekstrak dan *n*-butanol yang bersifat polar untuk menarik senyawa-senyawa yang lebih polar yang terkandung dalam ekstrak. Proses tersebut dilakukan sampai beberapa kali pengulangan agar proses pemisahannya lebih efektif (Hanani, 2015). Hasil fraksinasi ekstrak

etanol daun kedabu diperoleh fraksi *n*-heksana, etil asetat, dan *n*-butanol dengan % rendemen berturut-turut sebesar 3,18 %; 1,10 % dan 0,89 %.

Setelah dilakukan ekstraksi dan fraksinasi, maka dilakukan skrining fitokimia terhadap fraksi agar diketahui gambaran secara kualitatif tentang golongan senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam masing-masing fraksi tersebut. Hasil skrining fitokimia pada sampel segar dan sampel kering daun kedabu menunjukkan kandungan metabolit sekunder yang sama, yaitu mengandung senyawa fenolik, flavonoid, alkaloid dan terpenoid. Sedangkan pada ekstrak etanol, fraksi *n*-heksana dan fraksi etil asetat positif mengandung senyawa fenolik, flavonoid, alkaloid, terpenoid dan steroid. Selanjutnya pada fraksi *n*-butanol positif mengandung fenolik, flavonoid dan terpenoid (**Tabel 1**). Pada skrining fitokimia dapat diketahui bahwa senyawa terpenoid tumbuhan kedabu ini selain berada pada kelarutannya yang non polar seperti *n*-heksana, terdapat pula pada fraksi etil asetat dan *n*-butanol yang kelarutannya lebih tinggi / polar. Hal ini disebabkan oleh gugus gula yang terikat pada senyawa terpenoid dan steroid tersebut yang mengakibatkan senyawa tersebut lebih polar (12)(13).

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Sampel, Ekstrak dan Fraksi Daun Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer)

Kandungan Kimia	Hasil Pengamatan					
	Sampel Segar	Sampel Kering	Ekstrak Etanol	Fraksi <i>n</i> -heksana	Fraksi Etil Asetat	Fraksi <i>n</i> -butanol
Fenolik	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Flavonoid	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Terpenoid	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Steroid	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Alkaloid	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Saponin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Ket : (+): teridentifikasi mengandung senyawa; (-) : Tidak teridentifikasi mengandung senyawa

Penentuan total fenolik dilakukan menggunakan metode Folin-Ciocalteu. Reagen Folin-Ciocalteu mengandung campuran natrium tungstat, natrium molibdat, litium sulfat, asam

klorida pekat, asam fosfat 8%, bromin dan aquadest. Reagen Folin-Ciocalteu digunakan karena reagen tersebut dapat beraksi dengan senyawa fenolik membentuk larutan bewarna

yang dapat diukur absorbansinya. Prinsip metode Folin-Ciocalteu adalah terbentuknya senyawa kompleks yang berwarna biru yang dapat diukur pada panjang gelombang 730 nm. Pereaksi ini mengoksidasi dan mereduksi fosfotungstato-fosfomolibdat yang terdapat pada pereaksi Folin-Ciocalteu menjadi suatu kompleks molibdenum tungstat. Senyawa fenolik bereaksi dalam suasana basa agar terjadi disosiasi proton pada senyawa fenolik menjadi ion fenolat (14)(15). Oleh karena itu, digunakan sodium hidroksida untuk menciptakan suasana basa agar reaksi tersebut dapat berlangsung.

Baku pembanding (standar) yang digunakan pada penentuan kadar total fenolik adalah asam galat karena senyawa ini merupakan turunan dari asam hidroksi benzoat yang tergolong asam fenol sederhana (14). Pada penentuan kadar total fenolik dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum asam galat sehingga diperoleh panjang

gelombang maksimum 730 nm. Kemudian kurva kalibrasi asam galat dibuat dengan mengukur absorbansi larutan asam galat pada seri konsentrasi 100; 80; 60; 40; dan 20 $\mu\text{g/mL}$. Persamaan regresi linier $y = 0,0089x - 0,0479$ dengan nilai $R^2 = 0,9905$ diperoleh dengan memplotkan variasi konsentrasi larutan asam galat (sumbu x) dengan nilai absorbansi asam galat (sumbu y) (**Gambar 1**).

Berdasarkan persamaan tersebut, diperoleh kadar total fenolik dari ekstrak etanol, fraksi *n*-heksana, fraksi etil asetat dan fraksi *n*-butanol daun kedabu masing-masing sebesar 76 mgGAE/g ekstrak; 80 mgGAE/g fraksi; 232 mgGAE/g fraksi dan 130 mgGAE/g fraksi (**Tabel 2**). Kandungan total fenolik dalam ekstrak atau fraksi dinyatakan dalam GAE (*Gallic Acid Equivalent*) yaitu jumlah kesetaraan mg asam galat dalam 1 g sampel.

Tabel 2. Hasil Penentuan Kadar Total Fenolik Ekstrak dan Fraksi Daun Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer)

Sampel Uji	Abs \pm SD	Kadar Total Fenolik (KTFe)
Ekstrak Etanol	$0,630 \pm 0,004$	76 mgGAE/g
Fraksi <i>n</i> -heksana	$0,663 \pm 0,008$	80 mgGAE/g
Fraksi Etil Asetat	$0,470 \pm 0,009$	232 mgGAE/g
Fraksi <i>n</i> -butanol	$0,531 \pm 0,008$	130 mgGAE/g

Fenolik merupakan senyawa yang berperan dalam memberikan aktivitas antioksidan sehingga diharapkan tumbuhan yang memiliki kandungan metabolit sekunder fenolik yang tinggi juga akan memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Semakin besar kandungan total senyawa fenolik dari suatu tumbuhan maka akan semakin besar efek antioksidan yang dimiliki oleh tumbuhan tersebut. Semakin besar senyawa fenolik dalam suatu sampel, maka intensitas warna biru yang dihasilkan akan semakin pekat dan absorbansinya juga akan meningkat (16).

Penentuan total flavonoid dilakukan dengan menggunakan metode kolorimetri menggunakan reagen AlCl_3 . Penetapan kadar total flavonoid didasarkan pada pembentukan kompleks antara AlCl_3 dengan senyawa flavonoid pada gugus orto

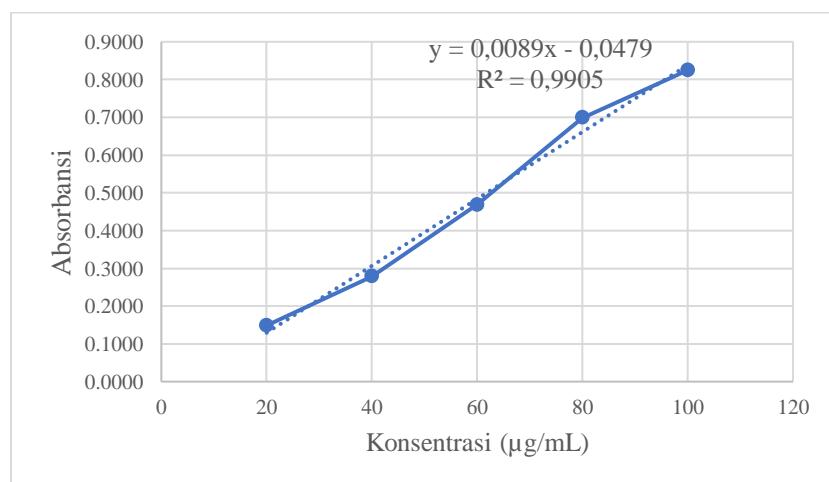
hidroksi keton. Baku pembanding yang digunakan dalam analisis kadar flavonoid ini adalah kuersetin. Kuersetin digunakan sebagai baku pembanding karena kuersetin merupakan kelompok senyawa flavonol terbesar (17). Larutan standar kuersetin pada konsentrasi 100; 80; 60; 40 dan 20 $\mu\text{g/mL}$ diukur serapannya dengan microplate reader pada panjang gelombang 430 nm. Persamaan regresi $y = 0,0074x + 0,0128$ dengan nilai $R^2 = 0,9948$ diperoleh dengan memplotkan konsentrasi kuersetin (sumbu x) terhadap absorbansinya (sumbu y) (**Gambar 2**).

Berdasarkan persamaan tersebut, diperoleh kadar total flavonoid dari ekstrak etanol daun kedabu, fraksi *n*-heksana, fraksi etil asetat dan fraksi *n*-butanol masing-masing sebesar 76

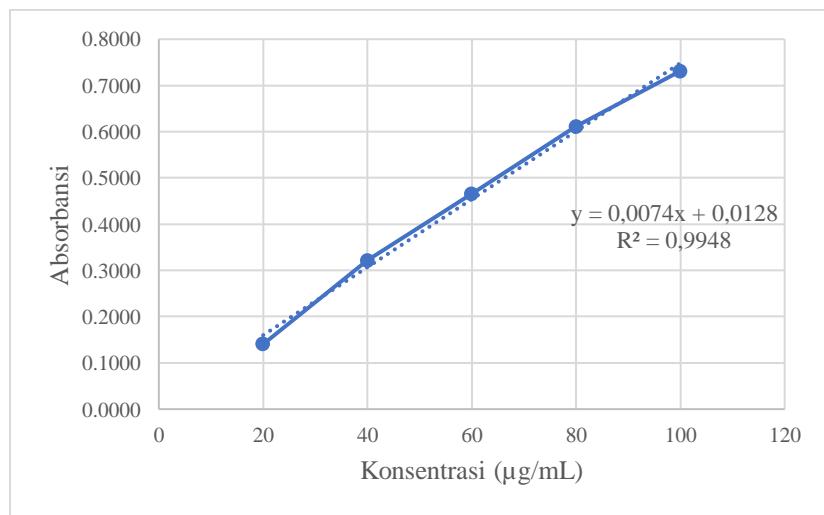
mgQE/g ekstrak; 160 mgQE/g fraksi; 180 mgQE/g fraksi dan 172 mgQE/g fraksi (**Tabel 3**).

Kandungan total flavonoid dalam ekstrak atau fraksi dinyatakan dalam QE (*Quercetin*

Equivalent) yaitu jumlah kesetaraan mg kuersetin dalam 1 g sampel. Semakin banyak kadar total flavonoid yang terkandung dalam suatu ekstrak maka semakin tinggi pula aktivitas antioksidannya.



Gambar 1. Kurva Kalibrasi Asam Galat



Gambar 2. Kurva Kalibrasi Kuersetin

Uji aktivitas antioksidan terhadap ekstrak dan fraksi daun kedabu dengan menggunakan metode penangkapan radikal bebas DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil). Metode ini dipilih karena dalam pengerjaannya lebih sederhana, mudah, peka, ekonomis dan menggunakan sampel yang sedikit untuk evaluasi aktivitas antioksidan dari senyawa

bahan alam sehingga digunakan secara luas untuk menguji kemampuan senyawa yang berperan sebagai pendonor elektron serta metode yang paling sering digunakan dalam penentuan aktivitas antioksidan dari ekstrak tanaman. Prinsip dari metode ini yaitu dimana elektron yang tidak berpasangan pada molekul DPPH yang

berwarna ungu akan berubah menjadi kuning lemah apabila elektron yang tidak berpasangan

tersebut berikatan dengan atom hidrogen yang disumbangkan oleh senyawa antioksidan (18).

Tabel 3. Hasil Penentuan Kadar Total Flavonoid Ekstrak dan Fraksi Daun Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer)

Sampel Uji	Abs ± SD	Kadar Total Fenolik (KTFe)
Ekstrak Etanol	0,157 ± 0,002	76 mgQE/g
Fraksi <i>n</i> -heksana	0,311 ± 0,003	160 mgQE/g
Fraksi Etil Asetat	0,345 ± 0,006	180 mgQE/g
Fraksi <i>n</i> -butanol	0,328 ± 0,003	172 mgQE/g

Pengukuran Antioksidan dilkakukan dengan mengukur nilai absorbansi yang terukur pada panjang gelombang 517 nm karena pada panjang gelombang tersebut larutan DPPH dapat menyerap sinar UV secara maksimal. Selanjutnya dilakukan perhitungan nilai persen inhibisi untuk tiap konsentrasi larutan uji (9).

Aktivitas antioksidan sampel ditentukan oleh besarnya hambatan DPPH melalui persen inhibisi. Persen inhibisi pada peredaman radikal bebas merupakan kemampuan suatu antioksidan dalam menghambat radikal bebas yang berhubungan dengan konsentrasi sampel yang diuji. Semakin besar persentase inhibisi sampel maka semakin tinggi aktivitas antioksidannya. Semakin tinggi nilai aktivitas antioksidan suatu sampel maka semakin kecil nilai IC_{50} . Nilai IC_{50} adalah singkatan dari *Inhibition Concentration 50* yang merupakan konsentrasi suatu sampel yang diperlukan untuk menghambat aktivitas radikal bebas sebanyak 50%. Nilai IC_{50} diperoleh dari suatu persamaan regresi linier yang menyatakan hubungan antara konsentrasi ekstrak/fraksi uji dengan persen hambatan radikal. Aktivitas antioksidan lebih baik jika nilai IC_{50} lebih kecil karena hanya diperlukan konsentrasi rendah untuk dapat menghambat aktivitas radikal bebas sebanyak 50%. Secara spesifik dikatakan suatu senyawa memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat jika memiliki nilai $IC_{50} < 50 \mu\text{g/mL}$, kuat jika memiliki nilai $IC_{50} 50-100 \mu\text{g/mL}$, sedang jika memiliki nilai $IC_{50} 101-250 \mu\text{g/mL}$, lemah jika memiliki nilai $IC_{50} 251-500 \mu\text{g/mL}$ dan tidak aktif jika memiliki $IC_{50} > 500 \mu\text{g/mL}$ (18).

Hasil pengujian diperoleh persen inhibisi ekstrak etanol daun kedabu pada 100 $\mu\text{g/mL}$ adalah 88,13 % dengan nilai IC_{50} sebesar 20,86 $\mu\text{g/mL}$. Fraksi *n*-heksana memberikan persen inhibisi pada 100 $\mu\text{g/mL}$ sebesar 86,87 % dengan nilai IC_{50} sebesar 17,27 $\mu\text{g/mL}$. Fraksi etil asetat memberikan persen inhibisi pada 100 $\mu\text{g/mL}$ sebesar 90,15 % dengan nilai IC_{50} sebesar 12,47 $\mu\text{g/mL}$. Dan fraksi *n*-butanol pada 100 $\mu\text{g/mL}$ memberikan persen inhibisi sebesar 88,13 % dengan nilai IC_{50} sebesar 15,10 $\mu\text{g/mL}$. Fraksi etil asetat memiliki aktivitas antioksidan terbaik terhadap radikal bebas DPPH diikuti oleh fraksi *n*-butanol, fraksi *n*-heksana dan ekstrak etanol. Sedangkan vitamin C sebagai antioksidan pembanding memiliki nilai IC_{50} sebesar 14,54 $\mu\text{g/mL}$ (**Tabel 4**). Berdasarkan perhitungan IC_{50} tersebut diketahui bahwa baik ekstrak, fraksi maupun vitamin C memiliki aktivitas antioksidan dengan kategori sangat kuat (< 50 $\mu\text{g/mL}$).

Sebagai pembanding digunakan vitamin C yang sudah diketahui sebagai antioksidan kategori sangat kuat. Hasil pengukuran vitamin C menunjukkan bahwa vitamin C mempunyai nilai IC_{50} sebesar 14,54 $\mu\text{g/mL}$. Namun, fraksi etil asetat daun kedabu memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat dibandingkan vitamin C. Sedangkan fraksi *n*-butanol, fraksi *n*-heksana dan ekstrak etanol daun kedabu memiliki aktivitas antioksidan yang lebih lemah dibandingkan dengan vitamin C sebagai antioksidan pembanding.

Nilai IC_{50} yang diperoleh terlihat bahwa fraksi etil asetat dan fraksi *n*-butanol memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat, diduga hal ini dikarenakan banyaknya kandungan metabolit sekunder berupa senyawa fenolik. Sesuai dengan pernyataan (3), daun kedabu mengandung banyak senyawa fenolik yang telah berhasil diisolasi seperti sonnerfenolik A, sonnerfenolik B, sonnerfenolik C, tiga turunan asam galat serta dua turunan fenolik lainnya. Senyawa fenolik merupakan antioksidan alami. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa fenolik memiliki peran yang cukup signifikan sebagai penyumbang antioksidan, sedangkan sisanya dipengaruhi oleh senyawa lain. Begitu pula dengan senyawa flavonoid juga berperan dalam besarnya aktivitas

antioksidan yang dimiliki suatu senyawa. Hal ini dikarenakan senyawa flavonoid dan fenolik memiliki gugus hidroksil yang terikat pada karbon yang memiliki ikatan rangkap terkojugasi, sehingga gugus hidroksil tersebut dapat dengan mudah mendonorkan atom hidrogen kepada radikal bebas. Sehingga semakin banyaknya kandungan senyawa flavonoid dan fenolik suatu tumbuhan maka akan semakin besar pula aktivitas antioksidan. Dari hasil penentuan total fenolik dan flavonoid dapat diketahui bahwa fraksi etil asetat dan fraksi *n*-butanol merupakan dua fraksi yang memiliki kadar total fenolik dan flavonoid tertinggi diikuti dengan aktivitas antioksidannya yang terbaik.

Tabel 4. Hasil Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak dan Fraksi Daun Kedabu (*Sonneratia ovata* Backer)

Sampel Uji	Nilai IC_{50}	Kategori Antioksidan
Ekstrak Etanol	20,86 μ g/mL	Sangat Kuat
Fraksi <i>n</i> -heksana	17,27 μ g/mL	Sangat Kuat
Fraksi Etil Asetat	12,47 μ g/mL	Sangat Kuat
Fraksi <i>n</i> -butanol	15,10 μ g/mL	Sangat Kuat
Vitamin C	14,54 μ g/mL	Sangat Kuat

Aktivitas antioksidan pada fraksi *n*-heksana dikategorikan sangat kuat setelah fraksi etil asetat dan fraksi *n*-butanol. Hal ini diduga karena pada fraksi *n*-heksana mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, steroid, fenolik maupun flavonoid yang sangat mendukung aktivitas antioksidan didalamnya. Beberapa senyawa alkaloid diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan, contohnya alkaloid indol yang memiliki kemampuan untuk menghentikan reaksi berantai radikal bebas secara efesien (19). Selain itu, triterpenoid atau steroid merupakan senyawa yang juga memiliki peranan sebagai antioksidan. Mekanisme antioksidan dari triterpenoid adalah dengan cara menangkap/*scavenging* spesies reaktif, misalnya superokida, dan mengelat logam (Fe^{2+} dan Cu^{2+}). Mekanisme aksi antara antioksidan dan DPPH tergantung pada

konformasi struktur antioksidan. Pada umumnya aktivitas antioksidan meningkat dengan peningkatan jumlah gugus hidroksil (-OH) atau gugus yang dapat mendonasikan H seperti -NH atau -SH dalam struktur molekul suatu senyawa (20).

Ekstrak etanol daun kedabu mendapatkan hasil paling rendah diantara seluruh sampel baik untuk kadar total fenolik dan flavonoid maupun aktivitas antioksidannya. Aktivitas antioksidannya berada dibawah vitamin C meskipun aktivitasnya sebagai antioksidan dikategorikan sangat kuat. Hal ini dikarenakan dalam ekstrak masih dalam bentuk campuran beberapa senyawa yang tidak memiliki aktivitas antioksidan ataupun terdapat senyawa yang dapat menghambat aktivitas antioksidan itu sendiri.

Berdasarkan hasil penelitian ini, fraksi etil asetat daun kedabu memiliki kadar total fenolik dan flavonoid yang paling tinggi diantara semua sampel, diikuti oleh fraksi *n*-butanol, fraksi *n*-heksan dan ekstrak etanol. Hal ini sebanding dengan kekuatan aktivitas antioksidan yang dihasilkan pada pengujian dengan menggunakan metode DPPH yaitu untuk aktivitas paling kuat terdapat pada fraksi etil asetat daun kedabu dan berikutnya diikuti oleh fraksi *n*-butanol, fraksi *n*-heksan dan ekstrak etanol. Senyawa antioksidan alami tumbuhan umumnya adalah senyawa fenolik atau polifenolik yang dapat berupa golongan flavonoid, turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol dan asam-asam organik polifungsional. Senyawa antioksidan ini bersifat multifungsional karena dapat bereaksi sebagai penangkap radikal bebas, pengelat logam dan peredam terbentuknya singlet oksigen.

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa fraksi etil asetat daun kedabu (*Sonneratia ovata* Backer) memiliki kadar total fenolik dan total flavonoid dengan nilai tertinggi berturut-turut yaitu 232 mgGAE/g dan 180 mgQE/g. Aktivitas antioksidan yang paling baik juga ditunjukkan oleh fraksi etil asetat dengan kategori aktivitas antioksidan sangat kuat dengan nilai IC₅₀ 12,5 µg/mL.

Referensi

- Ragavan P, Saxena A, Jayaraj RSC, Mohan PM, Ravichandran K, Saravanan S, et al. A review of the mangrove floristics of India. *Taiwania*. 2016;61(3):224–42.
- Duke N. Australia's mangroves. The authoritative guide to Australia's mangrove plants. Univ Queensl Norman C Duke [Internet]. 2006; Available from: http://www.mangrovewatch.org.au/index.php?option=com_content&view=category&la=yout=blog&id=97&Itemid=300286
- Nguyen T-H-T, Pham H-V-T, Pham N-K-T, Quach N-D-P, Pudhom K, Hansen PE, et al. Chemical constituents from *Sonneratia ovata* Backer and their in vitro cytotoxicity and acetylcholinesterase inhibitory activities. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015 Jun;25(11):2366–71.
- Bonner. Prosiding SEMIRATA 2015 bidang MIPA BKS-PTN Barat Universitas Tanjungpura, Pontianak Hal. 29 - 37. 2007;(Ic):29–37.
- Nurmalasari F, Ersam T, Fatmawati S. Isolasi Senyawa Antioksidan Dari Kulit Batang Sonneratia Ovata Backer. *J Sains dan Seni ITS*. 2016;5(2).
- Nurdia. Isolasi Dan Identifikasi Antioksidan Terhadap Daun Pedada (Sonneratia Caseolaris L.). *BMC Public Health*. 2017;5(1).
- Putri FI, Ersam T, Fatmawati S. Isolasi Senyawa 3β-asetoksi-lup-20(29)-en-2α-ol dan Uji Antioksidan dari Tumbuhan Kepulauan Aru (Sonneratia ovata Backer). *J Sains Dan Seni Its*. 2016;5(2).
- Zhang Q, Zhang J, Shen J, Silva A, Dennis D, Barrow C. A Simple 96-Well Microplate Method for Estimation of Total Polyphenol Content in Seaweeds. *J Appl Phycol*. 2006 Nov 27;18.
- Zou Y, Lu Y, Wei D. Antioxidant activity of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. in vitro. *J Agric Food Chem*. 2004 Aug;52(16):5032–9.
- Molyneux P. The use of the stable radical Diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. 2003 Nov 30;26.
- Paputungan Z, Wonggo D, Kaseger BE. Uji Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidan Buah Mangrove *Sonneratia Alba* Di Desa Nunuk Kecamatan Pinolosian Kabupaten Bolaang Mongondow Selatan Sulawesi Utara. *MEDIA Teknol Has Perikan*. 2017;5(3).
- Nguyen THT, Kim Tuyen Pham N, Pudhom K, Hansen PE, Nguyen KPP. Structure elucidation of four new megastigmanes from *Sonneratia ovata* Backer. *Magn Reson Chem*. 2014 Dec;52(12):795–802.
- Hery W. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas: Potensi dan Aplikasi dalam Kesehatan. *J Gadjah Mada Univ Press Yogyakarta*. 2007;(Yogyakarta).

14. Azizah DN, Kumolowati E, Faramayuda F. Penetapan Kadar Flavonoid Metode AlCl₃ Pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.). *Kartika J Ilm Farm.* 2014;2(2).
15. Stratil P, Kubáň V, Fojtová J. Comparison of the phenolic content and total antioxidant activity in wines as determined by spectrophotometric methods. *Czech J Food Sci.* 2008;26(4).
16. Tursiman, Ardiningsih P, Nofiani R. Total Fenol Fraksi Etil Asetat dari Buah Asam Kandis (*Garcinia dioica* Blume). *Jkk.* 2012;1(1).
17. Xu BJ, Chang SKC. A comparative study on phenolic profiles and antioxidant activities of legumes as affected by extraction solvents. *J Food Sci.* 2007;72(2).
18. Mustarichie R, Runadi D, Ramdhani D. The antioxidant activity and phytochemical screening of ethanol extract, fractions of water, ethyl acetate, and n-hexane from mistletoe tea (*Scurrula atropurpurea* BL. dans). *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(2).
19. Yuhernita, Juniariti. Analisis Senyawa Metabolit Sekunder dari Ekstrak Metanol Daun Surian yang Berpotensi sebagai Antioksdan. *Fak Kedokt Univ Yars Jakarta.* 2011;15(1).
20. Son S, Lewis BA. Free radical scavenging and antioxidative activity of caffeic acid amide and ester analogues: structure-activity relationship. *J Agric Food Chem.* 2002 Jan;50(3):468-72..

The Relationship of Secretory Phospholipase A2 Type IIA Levels with Glomerulus Filtration Rate in Type 2 DM Patients

Nadifa Kartika Dewi¹, Mila Citrawati², Dhigna Luthfiyani Citra Pradana^{3*},
Harli Amir Mahmudji⁴

Artikel Penelitian

¹Medical Faculty, UPN Veteran Jakarta

²Physiology Department, Medical Faculty of UPN Veteran Jakarta

³*Pharmacy Department, Medical Faculty of UPN Veteran Jakarta

⁴Internist Department, RSJ. Prof. Dr. Soerojo Magelang

Korespondensi:

Dhigna Luthfiyani Citra Pradana
dhignaluthfiyani@upnvj.ac.id

Abstract: *Phospholipase/sPLA2 type IIA is a mediator that connects the pathogenesis of diabetes and its complications. Diabetic nephropathy is the most frequent microvascular complication, with albumin urine and changes in glomerular filtration rate. This study aimed to discover the relation between sPLA2 type IIA levels in diabetic patients with glomerular filtration rate (GFR). This study used the cross-sectional method in 62 samples in RSJ. Prof. Dr. Soerojo Magelang. Sampling was done by total sampling, and medical records were used as an instrument. This research was conducted in patients with sPLA2 type IIA levels and had complete laboratory examination data in 2016. The results showed that the level of sPLA2 type IIA was very high in diabetic patients, and GFR was below standard. Pearson correlation analysis showed no significant correlation between type IIA sPLA2 and GFR ($p=0.318$), with a positive but weak correlation ($r=0.129$) with the diabetic duration of 8 years. Pearson correlation analysis was conducted in 21 samples in which GFR values were ≤ 60 ($p=0.0712$), resulting in a negative direction ($r=-0.086$) with a diabetes duration of 11 years. It was shown that diabetic patients with increased levels of sPLA2 type IIA and more extended periods of diabetes would affect the decrease in GFR value.*

Keywords: *sPLA2 type IIA enzim, glomerular filtration rate, diabetes*

Introduction

Diabetes mellitus is a chronic disorder of carbohydrate, protein and fat metabolism due to damage or lack of insulin secretion response resulting in hyperglycemia (1). Based on World Health data, Organizational DM is the eighth leading cause of death globally, with the most significant contributor to Southeast Asia and the Western Pacific Region (2). An increase followed the increasing prevalence of DM in the incidence of macrovascular and microvascular complications that would impact the quality of life and the economy of patients and the country (3).

There are several differences in the characteristics of diabetics in Asia and Europe (4). In the Asian region, the onset of DM generally occurs earlier, and in the Asian region, there is also a higher risk of complications in the form of kidney damage than in the European region, which is more dominated by complications in the

heart that lead to stroke (4). The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in 1999-2004 showed that the prevalence of microvascular complications was higher than that of macrovascular complications with chronic kidney disease as the most complication, contributing 27.8% (5).

Of DM patients, 20-40% experienced complications in diabetic nephropathy, in which type 2 DM patients dominate. Clinical signs of diabetic nephropathy are increased urine albumin and decreased GFR. Diabetic nephropathy is a process with gradual progression, beginning with an increase in GFR and then a decrease in GFR in later stages (6).

Hyperglycemia in diabetes mellitus can activate four main pathogenic pathways, causing damage to blood vessel walls (7). First, the damage that occurs causes the release of cytokines and growth factors by damaged cells to

increase the activation of phospholipase (PLA2) (8).

Phospholipase (PLA2) is an enzyme that hydrolyzes phospholipids at the 2nd carbon bond into fatty acids and lysophospholipids. In general, this reaction is the first step in arachidonic metabolism, producing bioactive lipid mediators, which are inflammatory mediators, including prostaglandins and leukotrienes (9). That damage to target organs due to PLA2 occurs through the cyclooxygenase (COX) and lipoxygenase (LO) enzymatic pathways (8).

The above conditions can cause scar tissue to form in the glomerulus to decrease kidney function (10). Kidney function is determined by the glomerular filtration rate (GFR) value, whose measurement can be estimated by calculating plasma creatinine levels. The standard GFR value is >90 mL/minute, but if the GFR falls below 90 mL/minute, it indicates a decrease in kidney function and its progression should be monitored (11).

Based on the description, elevated PLA2 levels in DM patients are thought to affect LFG through inflammatory pathways that cause damage to the kidney structure. Until now, PLA2 measurements have been limited to sPLA2 type IIA measurements but can be a parameter that describes PLA2 levels in the body (12). Research on sPLA2 type IIA and LFG and its effect on dm type 2 patients in Indonesia is still tiny, even though this study has the potential to be an essential step in preventing the progressivity of organ damage in DM. Of all hospitals in Indonesia, RSJ Prof. Dr Soerojo Magelang is the only hospital that conducts research on sPLA2 type IIA and RSJ in DM patients in dm-specific internal medicine polyclinics.

Research Method

Research Design

This type of research is a quantitative research using observational analytical methods with a *cross-sectional approach* to finding sPLA2 type IIA levels with LFG at prof. Dr Soerojo Magelang Mental Hospital. Data collection is carried out at once at a time.

Population and Sample

The population in this study was all type 2 DM patients who met the inclusion criteria at RSJ. Prof. Dr Soerojo Magelang, in 2016, as many as 62 people.

The inclusion criteria in this study were all type 2 DM patients in RSJ. In addition, Prof. Dr Soerojo Magelang has sPLA2 type IIA data and complete lab examination data on medical records.

Sampling

The sampling technique uses a *non-probability* technique, namely total sampling. Total sampling is a technique where the number of samples equals the number of populations (13).

Data Collection

The data used in this study is secondary data from the medical records of dm type 2 patients at RSJ. Prof. Dr. Soerojo Magelang.

Research Procedure

The opening of the medical record with the permission of the head of the medical record was carried out, and then data collection was carried out in the form of medical record number, name, age, gender, blood pressure, body mass index, abdominal circumference, blood sugar profile, sPLA2 levels and plasma creatinine levels.

Result and Discuss

Subject Characteristic

The study subjects' characteristics were gender, age, body mass index (BMI), abdominal circumference and blood pressure.

Based on **Table 1**, it can be seen that the majority of subjects in this study are female, with the most age ranging from 53-64 years, with a median BMI value of 25.9 kg / m² accompanied by an average abdominal circumference of 90.79 cm. Furthermore, of the 62 subjects of the study, the median value of systole pressure was 135 mmHg with a minimum value of 90 mmHg and a maximum value of 190 mmHg, while for diastole, it had a median value of 90 mmHg with a minimum value of 60 mmHg and a maximum value of 90 mmHg.

Table 1. Characteristics of the study subjects by sex, age, body mass index (BMI), abdominal circumference and blood pressure

Characteristics of Respondents	N	%
Gender		
Man	24	38.7
Woman	38	61.3
Age (Years)		
<52	17	27.4
53-64	26	41.9
>65	19	30.6
	Average (s.b)	IK95%
Abdominal circumference (cm)	90.79 (11.75)	87.81-93.77
	Median (Minimum-Maximum)	
BMI (Kg/m²)	25.9 (19.0-45.2)	
Blood Pressure (mmHg)		
Systolic	135.0 (90-190)	
Diastolic	90 (60-90)	

Source: Secondary data, 2016

Table 2. Distribution of subjects by blood sugar (GDS), fasting blood sugar (GDP) and HbA1c

Characteristics of Respondents	Average (s.b)	IK95%
GDS (mg/dL)	225.45 (87.55)	203.22-247.69
	Median (Minimum-Maximum)	
GDP (mg/dL)	132.5 (62.0-419.0)	
HbA1c (%)	8.4 (4.7-14.7)	

Source: Secondary data, 2016

Table 2 shows that the average current blood sugar level of the 62 samples was 225.45 mg / dL, while the blood sugar level had a median value of 132.5 with a minimum value of 62 mg / dL and a maximum value of 419 mg / dL. Blood sugar control can be seen through HbA1c values in people with diabetes. In this study, the median value of 62 samples was 8.4%, with a minimum value of 4.7% and a maximum value of 14.7%.

From the results of Kolmogorov-Smirnov's statistical analysis on the sPLA data variable, a $p<0.001$ value was obtained so that it could be known that the distribution of t data was not standard with the median level of sPLA2 type IIA in 62 study subjects was 3650.2 ng / dL with a minimum value of 1300 ng / dL and a maximum value of 14570.9 ng / dL.

From the results of Kolmogorov-Smirnov's statistical analysis on the glomerular filtration rate (LFG) data variable, a p -value = 0.2 was obtained, which is more than 0.05 so that it can be known that the distribution of standard distributed LFG variable data with the average glomerular filtration rate value of 62 study subjects was 70.60 ml/min / 1.73 m².

Discussion

Based on the results of the analysis of 62 samples of type 2 diabetes patients, the majority of the samples were women, with a percentage of 61.3%, this is following who is data that in 2012 globally, the mortality rate due to diabetes in women was higher than in men, and this mortality rate is predicted to continue to increase in the following years.

Table 3. Distribution of subjects by sPLA Grade₂

Characteristics of Respondents	Median (Minimum-Maximum)
sPLA₂ (ng/dL) levels	3650.2 (1300.0-14570.9)

Source: Secondary data, 2016

Table 4. Distribution of subjects by LFG Values

Characteristics of Respondents	Average (s.b)	IK95%
LFG (ml/min/1.73^{m2})	70.60 (24.48)	64.38-76.81

Source: Secondary data, 2016

Furthermore, in middle-income countries such as Indonesia, deaths due to high blood sugar levels are dominated at the age of more than 50 years, in contrast to high-income countries, dominated by the age group of 60-69 years (14). This study is dominated by the age of 53-64 years, which is 41.9%.

From the results of data analysis, the median BMI value was 25.9 kg / m² and an average abdominal circumference of 90.79 cm for the Southeast Asian region BMI with a figure of >25 kg / m² was included in the obesity classification. In contrast, abdominal circumference >90 cm in both men and women showed the presence of central obesity (14). In general, the presence of obesity and central obesity are two interrelated risk factors in the occurrence of type 2 diabetes (15) (14).

Based on 2014 data, it is estimated that more than one in three people over the age of 18 is obese. WHO states that the prevalence of obesity is higher in the Americas than in the Southeast Asian region. One of the causes of the high rate of obesity is the lack of physical activity. From all areas covered by WHO, without differentiating state income, it shows that women are less active than men, and this lack of physical activity is also a risk factor for obesity and diabetes (14).

Of the 62 subjects of the study, the median value of systole pressure was 135 mmHg with a minimum value of 90 mmHg and a maximum value of 190 mmHg, while for diastole, it had a median value of 90 mmHg with a minimum value of 60 mmHg and a maximum value of 90 mmHg. Based on the JNC VIII blood pressure classification, the systole blood pressure value of

135 mmHg and diastole of 90 mmHg are included in the pre-hypertension classification. Diabetes and obesity are risk factors that can be controlled in the occurrence of hypertension. Diabetes and obesity interconnect things in the pathological path of diabetes (16). Besides, hypertension is a significant risk factor in diabetic nephropathy because it can accelerate the progressivity of microvascular damage in people with diabetes (16). According to the Centers for Disease Control and Prevention 2007, about 75% of people with diabetes also have hypertension.

The statistical analysis results show that the average blood sugar level (GDS) is 225.45 mg / dL, the median fasting blood sugar level (GDP) is 132.5 mg / dL, and the HbA1c value is 8.4%. Therefore, the results showed a high blood sugar condition in the sample because, according to the American Diabetes Association (ADA), in normal conditions, GDS was <140mg/dL, GDP was <100mg/dL and HbA1c <5.7% (17).

From the results of Kolmogorov-Smirnov's statistical analysis on the sPLA₂ data variable, a value of p<0.001 was obtained so that it can be known that the distribution of sPLA level variable data is not normally distributed. From the results of the statistical analysis above, it is known that the median value of sPLA₂ type IIA levels in 62 study subjects was 3650.2 ng / dL with a minimum value of 1300 ng / dL and a maximum value of 14570.9 ng / dL. The sPLA value was said to be expected when it ranged from 130-242 ng/dL, so in this study, all the subjects had very high sPLA levels compared to normal values(18). This study follows other studies that state that hyperglycemic conditions in DM patients can

activate various pathways that cause oxidative stress states. This condition will then cause the release of cytokines and growth factors so that they can also activate the enzyme phospholipase (8)(19). The increase in phospholipase enzyme levels is expected to accelerate the progressivity of damage to an organ with the resulting lipid inflammatory mediators (9)(20).

From Kolmogorov-Smirnov's statistical analysis of the glomerular filtration rate (LFG) data variable, a p-value = 0.2 was obtained, which is more than 0.05 so that the distribution of standard distributed LFG variable data can be known. The data analysis results show that the average glomerular filtration rate of 62 study subjects was 70.60 ml/min / 1.73 m². According to Barret et al., in 2016, there was a difference in LFG values in men and women. Women had a value 10% lower than men. Besides, a person's body surface area also influences the LFG value. Of the 24 study subjects with male sex, an average LFG value of 65.42 ml/min / 1.73 m² was obtained, while 38 samples with female sex had an average LFG value of 73.87 ml/min / 1.73 m². The existence of differences in theory and circumstances in the sample could be due to the presence of pathological factors in subjects, such as obesity, hypertension and hyperglycemic states (18)(15).

Bivariate Analysis Results

Relationship of sPLA₂ levels with LFG

Table 5. Relationship of Knowledge to Compliance with The Use of Personal Protective Equipment

LFG	
	r = 0.129
sPLA ₂ levels	p = 0.318
	n = 62

Source: Secondary data, 2016

Table 6. Relationship between sPLA content and LFG value with LFG value limit of 60 ml/min/1.73 m²

LFG (≥ 60)		LFG (< 60)	
	r = 0.098		r = - 0.086
sPLA ₂ levels	p = 0.542		p = 0.712
	n = 41		n = 21

Source: Secondary data, 2016

The relationship between sPLA₂ levels and LFG at RSJ Prof. Dr Soerojo Magelang can be seen in **Table 5**.

Based on the results of univariate analysis, sPLA levels have an abnormal distribution, and after the normality of data using log10, the data distribution can be expected. At the same time, dependent variables in the form of LFG values show a normal data distribution. Because both variables have a normal distribution, a bivariate analysis of the Pearson Test can be performed. From the results of the Pearson Test, a p-value = 0.318 was obtained, which showed that the correlation between sPLA₂ levels and LFG values was not meaningful. Pearson's correlation value of 0.129 indicates a positive correlation direction with a fragile correlation strength.

Based on **Table 6** of the analysis results in the LFG group ≥ 60 ml/min / 1.73m², a p-value = 0.542 was obtained, which showed the correlation between sPLA₂ levels and LFG values ≥ 60 ml/min / 1.73m² was not meaningful. Pearson's correlation value of 0.098 indicates a positive correlation direction with a fragile correlation strength. In the LFG group < 60 ml/min/1.73m², a p = 0.712 value was obtained, which indicated that the correlation was not meaningful, with a Pearson correlation value of -0.086, indicating a negative correlation direction with a fragile correlation strength.

Discussion

The results of data analysis obtained a value of $p = 0.318$, which shows that the correlation between sPLA₂ levels and LFG values is not meaningful. On the other hand, Pearson's correlation value of 0.129 indicates a positive correlation direction with a fragile correlation strength. Here is a linear graph between the sPLA₂ levels and the LFG values in 62 samples.

Figure 1 shows that the higher the sPLA₂ level, followed by an increase in the LFG value, the relationship with the positive direction between the two variables is evident. SPLA₂ levels may increase in inflammatory states. People with diabetes are mild inflammatory conditions of a chronic nature. The increase in sPLA₂ levels is induced by a hyperglycemic state that can cause oxidative stress conditions that will produce cytokines and growth factors that increase the amplification and activation of the sPLA₂ enzyme.

In theory, diabetic nephropathy proceeds slowly and is divided into five stages, and the examination carried out to monitor renal function in this disease is the value of LFG (Verdiansah, 2016). In the early stages of diabetic disease, nephropathy LFG values can be monitored commonly or increased, called hyperfiltration, while in stages 3 to 5, LFG values will decrease until they can be affected by terminal renal failure gradually (18). The 62 samples had an average LFG value of 70.60 ml /min / 1.73 m² indicating their kidney function had decreased. When this LFG value is correlated with a high sPLA₂ level, a high value indicates that an increase will follow the higher sPLA₂ level in LFG. It is estimated that this high level of sPLA can cause a thickening of the basal membrane in the glomerulus, the accumulation of the extracellular matrix and affect the permeability of the kidney microvascular so that this mechanism can likely cause hyperfiltration or an increase in LFG in the kidney organs in people with diabetes. Manifestations of damage to the kidney organs can be seen after five years of diagnosis of DM (18)(20), this is in line with this study which has a median value of 62 samples having suffered from DM for eight years, so this corresponds to the course of the disease in diabetic nephropathy.

This study used all samples without classifying samples based on LFG values based on physiological theory so that the limit sPLA₂ levels would affect LFG values more. Subsequent bivariate analysis was carried out by data processing divided into two groups considering physiological LFG value classification and the minimum number of samples for data analysis.

From the analysis results in the LFG group ≥ 60 ml/min / 1.73m² with a total of 41 subjects, a p -value = 0.542 was obtained, which showed the correlation between sPLA₂ levels and LFG values ≥ 60 ml/min / 1.73m² was not meaningful. Pearson's correlation value of 0.098 indicates a positive correlation direction with a fragile correlation strength.

The above analysis showed the same results as the results of the previous analysis, which did not distinguish subjects based on LFG values, and it was increasingly seen that the high levels of sPLA₂ were also followed by an increase from LFG, which was more pronounced than the previous bivariate test. Furthermore, the duration of diabetes has a median value of 8 years, which shows that at this stage, the high levels of sPLA₂ have not caused a decrease in the value of LFG.

The analysis of the ≥ 60 groups showed the same results as the previous analysis, which did not distinguish the subjects based on LFG values. However, from **Figure 2**, it can be seen that an increase also follows the high level of sPLA₂ in LFG, which is more pronounced than the previous bivariate test. Furthermore, the duration of diabetes has a median value of 8 years, which shows that at this stage, the high levels of sPLA₂ have not caused a decrease in the value of LFG.

In the analysis of the LFG group <60 ml/min / 1.73m², different correlation direction results were obtained, namely negative, meaning that the higher the sPLA₂ level followed by a decrease in the LFG value, this following the stage of diabetic nephropathy stage 3-5. At that stage, kidney function will be observed to decrease and continue to deteriorate even though it occurs slowly. Furthermore, an analysis of the diabetes duration variables in this group showed that the average sample had been suffering from diabetes

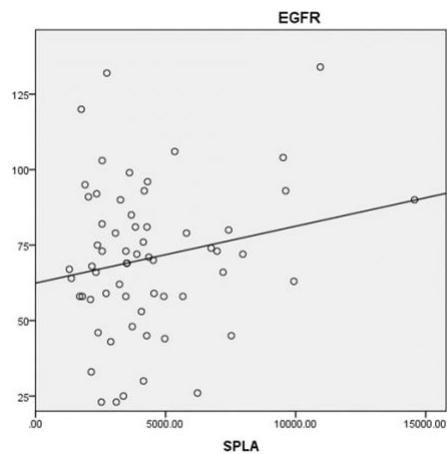


Figure 1 Linear graph of the relationship of sPLA₂ levels with LFG

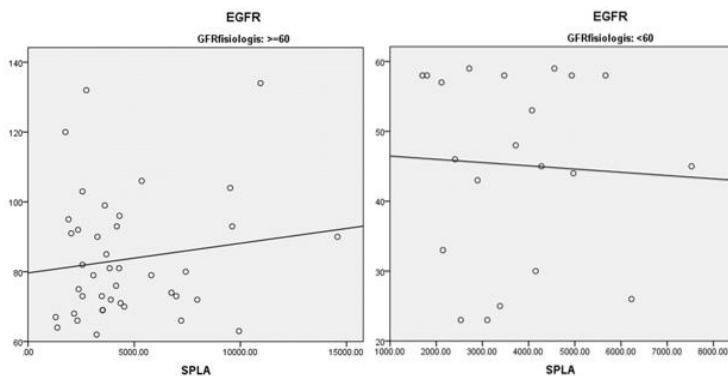


Figure 2 Linear graph of the relationship of sPLA₂ levels with LFG with a limit of 60 ml/min/1.73m²

for 11 years. Those abnormalities in the kidney organs' progress decrease so that patients with a duration of DM 11 years and have high sPLA₂ levels will show a decrease in LFG values, and it can be concluded that at this stage, kidney function has decreased and can be predicted that the longer the DM and the higher the sPLA₂ levels will cause the LFG value to decrease (18).

Conclusion

Based on the study results and discussion, it can be concluded that data obtained from 62 study subjects showed no significant relationship between sPLA₂ levels and LFG. However, it can be seen that different correlation directions in the

data analysis group with LFG values <60 have a negative correlation direction.

References

1. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia 2015, *Management and prevention of type 2 diabetes mellitus in Indonesia 2015*, First Edition, Executive Board of the Indonesian Endocrinology Association, Jakarta
2. World Health Organization 2016, *Global Report on Diabetes*, Geneva, WHO, accessed June 2018, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204874/WHO_NMH_NVI_16.3_eng.pdf;jsessionid=7066016CB18F12A3E9D5A2D4A5AB48B?sequence=1

3. Indonesia, Departemen Kesehatan RI, 2014, *data and information centre of the Indonesian Ministry of Health*, Ministry of Health of the Republic of Indonesia, Jakarta.
4. Ma, RCW & Chan, JCN 2013, 'Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States, *Annals of The New York Academy of Sciences*, Vol.1281, hal.64-91
5. Deshpande, AD, Harris-Hayes, M & Schootman, M 2008, 'Diabetes-Related Complications', *Physical Therapy Journal*, Vol.88, hal.1254-1264
6. Gheith, O, Farouk, N, Nampoory, N, Halim, MA & Al-otaibi, T 2015, 'Diabetic Kidney disease: World Wide Difference of Prevalence and Risk Factor', *Journal of Nephropharmacology*, Vol.5, hal.49-56
7. Kakouros, N, Rade, JJ., Kourliouros, A & Resar, JR 2011, 'Platelet Function in Patients with Diabetes Mellitus : From a Theoretical to a Practical Perspective', *International Journal of Endocrinology*, Vol.2011, hal.1-14
8. Natarajan, R, Nadler, J. L & Cohen, R. A 2015, 'Lipid Inflammatory Mediators in Diabetic Vascular Disease', *Journal of the American Heart Association*, Vol.24, hal.1342-1349, accessed March 2018, https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.ATV.000133606.69732.4c?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
9. Sato, H, Taketomi, Y, dan Murakami, M 2016, 'Metabolic regulation by secreted phospholipase A2', *Biomed Central*, Vol.36, hal.1-7,
10. Beckman, J, Creager, MA & Libby, P 2014, 'Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management', *JAMA*, Vol.287, hal.2570-2581
11. Verdiansah 2016, 'Pemeriksaan Fungsi Ginjal', *Cermin Dunia Kesehatan Journal*, Vol.43, hal.148-154
12. Rosenson, R. S dan Hurt-camejo, E 2012, 'Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis', *European Heart Journal*, Vol.33, page. 2899-2909
13. Sugiyono 2013, *Qualitative and R&D Quantitative Research Methods*, Alfabeta, Bandung
14. World Health Organization 2000, *The Asia-Pacific Perspective: Redefining obesity and its treatment*, Geneva, WHO
15. Maric, C 2011, 'Obesity, Metabolic Syndrome and Diabetic Nephropathy', *Contrib Nephrol. Basel*, Karger, vol 170, hal.28-35, d
16. Long, AN, DO & Dagogo-Jack, S 2013, 'The Comorbidities of Diabetes and Hypertension: Mechanisms and Approach to Target Organ Protection', *NIH-PA Author Manuscript*, Vol.13, hal.244-251
17. American Diabetes Association 2018, 'Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2018', *Diabetes Care*, Vol.41 (Supplement 1), page. 1-2
18. Levey, AS, Astor, BC, Stevens, LA & Coresh, J 2010, 'Chronic kidney disease, diabetes, and hypertension', *Kidney International Journal*, Vol.78, hal.19-22
19. Sun, GY & Jensen, MB 2011, 'Phospholipases A2 and Inflammatory Responses in the Central Nervous System', *Neuromolecular Medicine*, Vol.12, hal.133-148,
20. Murakami, M, Sato, H, Miki, Y, Yamamoto, K, & Taketomi, Y 2015, 'A new era of secreted phospholipase A2', *Biomed Central*, Vol.36, hal.1-7

Faktor-faktor yang Memengaruhi Efektivitas Hematinik pada Pasien Hamil di Puskesmas Kecamatan Matraman

Meiliani Shara Suria L¹, Nadia Farhanah Syafhan¹, Azizahwati¹

Artikel Penelitian

Abstract: The government has been giving hematinic that contains 200 mg of ferro sulfas and 0.25 mg of folic acid to pregnant patient since 1970, but anaemia prevalence in pregnant patient at Matraman primary health care has been still relatively high. This research aimed to analyze factors that were influencing hematinic effectiveness that has been used by pregnant patient at Matraman primary health care. The method used for this research was cross-sectional study with purposive sampling technique. Data was obtained from the result of laboratory test for haemoglobin level and interview using valid and reliable questionnaire. Respondents of this research were pregnant patient who used hematinics that were given from government and their haemoglobin level had been measured at least twice during their pregnancy. Total respondent who met the inclusion criteria were 85 patients. Based on the result, there were significant association between tea consumption habits and haemoglobin level ($p=0.000$) and also significant association between patient adherence on hematinic consumption and haemoglobin level ($p=0.004$). But there were no significant association between dietary habit and haemoglobin level ($p=0.105$) and between how to consume hematinic and haemoglobin level ($p=0.684$). This study showed factors influencing hematinic effectiveness were tea consumption habits and patient adherence on hematinic consumption.

Keywords: anaemia, hematinic, haemoglobin level, Matraman Primary Health Care, pregnant patient.

Abstrak: Pemerintah telah memberikan secara gratis hematinik yang mengandung 200 mg fero sulfat dan 0.25 mg asam folat sejak tahun 1970, namun prevalensi anemia pada pasien hamil di Puskesmas Kecamatan Matraman masih relatif tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang dapat memengaruhi efektivitas dari hematinik yang dikonsumsi oleh pasien hamil di Puskesmas Kecamatan Matraman. Metode penelitian menggunakan rancangan studi *cross-sectional* dengan teknik pengambilan data *purposive sampling*. Data diperoleh dari hasil pemeriksaan kadar hemoglobin pasien dan hasil wawancara pasien dengan menggunakan kuesioner yang telah diuji validitas dan reliabilitasnya. Responden adalah pasien hamil yang mengonsumsi hematinik dari pemerintah dan telah melakukan pemeriksaan kadar hemoglobin minimal 2 kali. Jumlah sampel yang masuk kriteria inklusi pada penelitian sebanyak 85 pasien. Berdasarkan hasil penelitian, terdapat hubungan bermakna antara pengaruh kebiasaan konsumsi teh dengan kadar hemoglobin pasien ($p=0.000$) dan pengaruh keteraturan konsumsi hematinik dengan kadar hemoglobin pasien ($p=0.004$). Namun tidak ada hubungan yang bermakna antara pengaruh pola makan dengan kadar hemoglobin pasien ($p=0.105$) dan pengaruh cara mengonsumsi hematinik dengan kadar hemoglobin pasien ($p=0.684$). Penelitian ini menunjukkan bahwa faktor-faktor yang memengaruhi efektivitas hematinik adalah kebiasaan konsumsi teh dan keteraturan konsumsi hematinik.

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat

Korespondensi:

Nadia Farhanah Syafhan
nadia.farhanah@farmasi.ui.ac.id

Kata kunci: anemia, hematinic, tingkat haemoglobin, Puskesmas Matraman, wanita hamil.

Pendahuluan

Anemia adalah suatu kondisi dimana jumlah sel darah merah dan/atau kadar hemoglobin yang beredar menurun sehingga tidak dapat berfungsi dengan baik dalam menyediakan oksigen untuk jaringan tubuh [1]. Jenis dan penyebab dari anemia sangat beragam, namun yang paling banyak terjadi adalah anemia defisiensi besi. Pada proses *hematopoiesis* di sumsum tulang dibutuhkan pasokan tiga nutrien penting yaitu besi, vitamin B₁₂, dan asam folat. Kekurangan pasokan tiga nutrien tersebut dapat menyebabkan anemia [2].

Kehamilan memicu berbagai perubahan fisiologis, salah satunya adalah peningkatan volume darah dengan penambahan volume plasma yang lebih besar sehingga hematokrit secara normal menurun [3]. Prevalensi anemia di Indonesia cukup tinggi. Menurut data dari Riset Kesehatan Dasar [4], prevalensi anemia di Indonesia sebesar 27,1% dan 37,1% pada kehamilan [5]. Berdasarkan data WHO, 41,8 % wanita hamil menderita anemia, yaitu wanita hamil dengan kadar hemoglobin kurang dari 11,0 gr/dL [6].

Anemia pada wanita hamil memerlukan pengobatan rutin agar kadar hemoglobin dapat kembali normal, karena anemia dapat mengakibatkan gangguan tumbuh kembang janin, abortus, partus lama, *sepsis puerperalis*, kematian ibu dan janin, meningkatkan risiko bayi dengan berat badan lahir rendah [7,8], *asfiksia neonatorum* [9], dan kelahiran prematur [7]. Pengaruh buruk terhadap persalinan yaitu persalinan lama dan meningkatkan persalinan secara *sectio cesaria* [10].

Hematinik merupakan obat yang digunakan untuk mengobati dan mencegah anemia. Kandungan dari hematinik berupa besi, asam folat, dan vitamin B₁₂, serta dapat juga berisi kandungan tambahan berupa vitamin C, riboflavin, piridoksin dan mineral seperti tembaga, kobalt, dan mangan [11]. Jenis hematinik yang beredar di masyarakat cukup beragam. Salah satu hematinik yang beredar di masyarakat adalah tablet tambah darah yang berisi 200 mg fero sulfat dan 0,25 mg asam folat (setara dengan 60 mg besi dan 0,25 mg asam

folat) yang diberikan secara gratis oleh pemerintah untuk wanita hamil di Puskesmas dan Posyandu.

Pemerintah sejak tahun 1970 telah melakukan suplementasi tablet besi untuk mencegah dan menanggulangi anemia pada wanita hamil [12]. Namun prevalensi anemia pada kehamilan di Indonesia masih 37,1%. Banyak faktor-faktor yang dapat memengaruhi efektivitas dari hematinik yang dikonsumsi sehingga kadar hemoglobin pasien tidak meningkat setelah mengonsumsi hematinik. Faktor-faktor tersebut adalah keteraturan konsumsi hematinik, kebiasaan konsumsi teh, cara mengonsumsi hematinik, dan pola makan pasien seperti tercukupinya lauk, pauk, sayur dan buah[13-15].

Puskesmas Kecamatan Matraman memiliki jumlah pasien hamil anemia yang cukup banyak, yaitu 200 pasien tiap bulannya. Prevalensi anemia di Puskesmas Kecamatan Matraman juga masih relative tinggi yaitu sebesar 30% pada tahun 2014. Penelitian mengenai efektivitas hematinik pada pasien hamil anemia di Puskesmas tersebut belum pernah dilakukan. Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor yang memengaruhi efektivitas hematinik yang diukur dari peningkatan kadar hemoglobin pasien hamil di Puskesmas Kecamatan Matraman. Data yang diperoleh dapat digunakan sebagai pertimbangan, khususnya bagi poli KIA (Klinik Ibu dan Anak), dalam memberikan edukasi kepada pasien hamil mengenai penggunaan hematinik.

Metode Penelitian

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan rancangan penelitian *cross-sectional* atau disebut juga potong lintang yang dilakukan dengan pengumpulan data dari sekelompok subyek pada satu waktu [21]. Data primer penelitian diperoleh dari hasil wawancara pasien dengan menggunakan kuesioner sebagai alat ukur. Data sekunder (kadar hemoglobin responden) berasal dari hasil laboratorium Puskesmas Kecamatan

Matraman yang tercantum pada buku suku pasien. Penelitian dilakukan di Puskesmas Kecamatan Matraman, Jakarta Timur dari bulan Maret-Mei 2015.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien hamil yang datang ke Puskesmas Kecamatan Matraman pada bulan Maret-Mei 2015. Sampel adalah seluruh pasien hamil yang datang ke Puskesmas Kecamatan Matraman pada bulan Maret-Mei 2015 yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia menandatangani *informed consent*. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien dengan kadar hemoglobin <11 gr/dL pada pemeriksaan pertama atau kedua selama kehamilan; pasien yang mengonsumsi hematinik dari pemerintah; dan pasien yang minimal telah melakukan tes laboratorium untuk kadar hemoglobin dua kali selama kehamilan. Jarak antara pemberian hematinik dengan pemeriksaan hemoglobin adalah minimal satu bulan. Adapun kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang memiliki komplikasi penyakit lain (AIDS, TBC, tukak lambung, perdarahan, kanker, dan gagal ginjal).

Teknis Pengambilan Sampel

Teknik yang digunakan untuk pengambilan sampel adalah *purposive sampling*, yaitu pengambilan sampel yang didasarkan pada suatu pertimbangan tertentu yang dibuat oleh peneliti sendiri berdasarkan ciri atau sifat-sifat populasi yang sudah diketahui sebelumnya [22]. Jumlah sampel minimal dalam penelitian dihitung berdasarkan perhitungan rumus estimasi proporsi [22]. Jumlah minimal responden yang dibutuhkan adalah 81 pasien.

Analisis Data

Uji validitas dan reliabilitas kuesioner dilakukan terhadap 30 responden ibu hamil sebelum digunakan untuk responden penelitian. Data yang dikumpulkan diolah menggunakan *IBM SPSS Statistics 22*. Data dari sampel akan mengalami proses pengolahan berupa editing, coding, entry data, dan cleaning data sebelum dianalisis. Analisis univariat dilakukan untuk mendapatkan gambaran karakteristik responden (pendidikan, pengetahuan, status bekerja, efek

samping yang ditimbulkan saat konsumsi hematinik, usia responden, usia kehamilan, jarak kehamilan sebelumnya, gravida, tingkat pengetahuan, keteraturan konsumsi hematinik, cara konsumsi hematinik, kebiasaan konsumsi teh, pola makan dan kadar hemoglobin). Pendidikan dikategorikan menjadi pendidikan rendah (SD), menengah (SMP/SMA), tinggi (Diploma/S1/pasca sarjana). Tingkat pengetahuan responden diperoleh berdasarkan jawaban benar dari 6 pertanyaan dalam kuesioner untuk mengukur tingkat pengetahuan. Tingkat pengetahuan dikategorikan menjadi baik (nilai ≥ 5), cukup (nilai 4) dan kurang (nilai <4). Cara mengonsumsi hematinik dikelompokkan ke dalam dua kategori yaitu konsumsi saat lambung terisi makanan (setelah makan) dan konsumsi saat lambung kosong (1 jam sebelum makan atau 2 jam setelah makan atau sebelum tidur). Pola makan dikategorikan menjadi kurang baik (konsumsi makanan yang menghambat penyerapan besi) dan baik (konsumsi makanan yang meningkatkan penyerapan besi).

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat adanya hubungan antara pola makan responden, keteraturan konsumsi hematinik, kebiasaan konsumsi teh, dan cara mengonsumsi hematinik dengan kadar hemoglobin responden. Variabel kadar hemoglobin dikelompokkan ke dalam dua kategori yaitu kadar hemoglobin yang menurun dan kadar hemoglobin yang meningkat.

Hasil dan Diskusi

Hasil uji validitas kuesioner menunjukkan seluruh butir pertanyaan memiliki korelasi positif dan memberikan nilai signifikansi (p) < 0,05 sehingga dapat dinyatakan bahwa kuesioner valid [23]. Hasil uji reliabilitas kuesioner ini menunjukkan nilai Cronbach's Alpha sebesar 0,704 untuk kategori I (usia responden, usia kehamilan, jarak kehamilan sebelumnya, dan gravida); 0,647 untuk kategori II (keteraturan konsumsi hematinik, kebiasaan konsumsi teh, pola makan, dan cara mengonsumsi hematinik); dan 0,761 untuk kategori III (pengetahuan responden, pendidikan responden, status bekerja, dan ketidaknyamanan saat konsumsi hematinic) Ketiga kategori tersebut menunjukkan nilai Cronbach's Alpha >0,6

sehingga dapat dinyatakan bahwa kuesioner ini reliabel [23].

Jumlah populasi penelitian di Puskesmas Kecamatan Matraman sebanyak 590 pasien hamil. Sebanyak 264 pasien dari populasi menderita anemia. Peneliti melakukan wawancara kepada 91 pasien, 6 dari 91 pasien yang diwawancara tidak mengonsumsi hematinik dari pemerintah, sehingga diperoleh 85 responden untuk penelitian ini (Gambar 1). Gambaran karakteristik responden di Puskesmas Kecamatan Matraman periode Maret-April 2015 yaitu 74,1% berusia 20-35 tahun; 61,2% memiliki status pendidikan menengah; 77,6% tidak bekerja; 58,8% memiliki tingkat pengetahuan kurang; 89,4% berada pada trimester III; 58,8% primigravida; 47,1% memiliki jarak kehamilan lebih dari dua tahun; 62,4% mengonsumsi hematinik secara teratur; 57,6% mengonsumsi hematinik saat lambung terisi makanan; 75,3% tidak merasakan adanya ketidaknyamanan saat mengonsumsi hematinik; 62,4% memiliki kebiasaan mengonsumsi teh; dan 65,9% memiliki pola makan baik. Data karakteristik responden dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Berdasarkan tabel karakteristik responden, sebanyak 75,3% responen mengalami anemia ringan, sebagian besar responden masuk dalam kategori usia aman reproduksi yaitu 20-35 tahun sebesar 74,1%, dan memiliki gravida 2-4 kali yaitu sebanyak 58,8%. Hal ini sejalan dengan kategori anemia ringan yang diderita oleh 75,3% responden. Wanita hamil dengan usia di bawah 20 tahun dan di atas 35 tahun lebih berisiko tinggi mengalami komplikasi obstetri, seperti hipertensi gestasional, diabetes gestasional, pendarahan ante-partum, anemia, dan kelahiran prematur [24]. Pendidikan responden masuk dalam kategori pendidikan menengah yaitu sebesar 61,2%, hanya 7,1% pasien dengan pendidikan tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi pendidikan responden, semakin sedikit yang mengalami anemia. Sebanyak 77,6% responden tidak bekerja di luar rumah, namun berdasarkan hasil wawancara diketahui bahwa responden yang tidak memiliki pekerjaan di luar rumah akan bekerja lebih berat secara fisik di rumah. Responden yang memiliki pekerjaan berat secara fisik lebih banyak mengalami anemia.

Sebanyak 58,8% responden memiliki tingkat pengetahuan kurang. Rendahnya pendidikan wanita hamil akan berdampak pada rendahnya pengetahuan yang berpengaruh pada kesadaran untuk mendapatkan pelayanan kesehatan. Semakin tinggi tingkat pendidikan maka akan semakin baik kesadaran akan kesehatan sehingga perilaku kesehatan juga semakin baik [25]. Sebanyak 89,4% responden dalam penelitian ini berada pada trimester ketiga yaitu usia kehamilan >6 bulan. Hal ini dikarenakan salah satu kriteria inklusi dalam penelitian yaitu pasien yang telah minimal dua kali menjalani pemeriksaan laboratorium untuk kadar hemoglobin. Selain itu, volume darah ibu bertambah sangat cepat pada trimester kedua dan melambat pada trimester ketiga, sehingga biasanya gejala anemia sudah dirasakan sejak awal trimester kedua [3]. Responden sebagian besar memiliki jarak kehamilan >2 tahun yaitu sebesar 47,1%, hal ini sejalan dengan pendidikan responden yaitu pendidikan menengah.

Jumlah responden yang teratur dalam mengonsumsi hematinik adalah sebesar 62,4%, hal ini mungkin berkaitan dengan pendidikan menengah yang sudah ditempuh oleh sebagian besar responden. Rata-rata responden mengonsumsi hematinik saat lambung terisi makanan yaitu sebanyak 57,6%. Dokter atau bidan menganjurkan untuk mengonsumsi hematinik setelah makan agar mengurangi efek samping yang ditimbulkan hematinik. Sebanyak 24,7% responden merasakan adanya ketidaknyamanan saat mengonsumsi hematinik, ketidaknyamanan ini berupa mual dan bau yang ditimbulkan hematinik saat konsumsi hematinik. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Habib dkk. [26], yang menyimpulkan bahwa kejadian anemia sangat berhubungan dengan ketidakpatuhan pasien dalam mengonsumsi suplemen besi dengan $p=0,001$.

Sebanyak 62,4% responden memiliki kebiasaan konsumsi teh, hal ini menunjukkan bahwa konsumsi teh dapat meningkatkan kejadian anemia. Pola makan responden masuk dalam kategori pola makan baik yaitu sebanyak 63% responden, hal ini menandakan bahwa ada faktor lain yang lebih berpengaruh terhadap angka kejadian anemia.

Tabel 1. Karakteristik responden

Variabel	Kategori	(N=85)	
		Frekuensi	%
Usia	<20 tahun	6	7,1
	>35 tahun	16	18,8
	20-35 tahun	63	74,1
Pendidikan	Pendidikan rendah	27	31,8
	Pendidikan menengah	52	61,2
	Pendidikan tinggi	6	7,1
Status bekerja	Tidak Bekerja	66	77,6
	Bekerja	19	22,4
Tingkat pengetahuan	Pengetahuan kurang baik	50	58,8
	Pengetahuan cukup baik	26	30,6
	Pengetahuan baik	9	10,6
Usia Kehamilan	>6 bulan	76	89,4
	3-6 bulan	7	8,2
	<3 bulan	2	2,4
Gravida	>4 kali	3	3,5
	2-4 kali	32	37,6
	1 kali	50	58,8
Jarak Kehamilan	<2 tahun	13	15,3
	>2 tahun	40	47,1
Keteraturan konsumsi hematinik	Kurang teratur	32	37,6
	Teratur	53	62,4
Cara Konsumsi Hematinik	Konsumsi hematinik saat lambung terisi makanan	49	57,6
	Konsumsi hematinik saat lambung kosong	36	42,4
Ketidaknyamanan saat konsumsi hematinik	Ada ketidaknyamanan	21	24,7
	Tidak ada ketidaknyamanan	64	75,3
Kebiasaan Konsumsi Teh	Memiliki kebiasaan konsumsi teh	53	62,4
	Tidak memiliki kebiasaan konsumsi teh	32	37,6
	Kurang Baik	29	34,1
Pola Makan	Baik	56	65,9
	Tidak anemia	5	5,9
	Ringan	64	75,3
Status Anemia	Sedang	14	16,5
	Berat	2	2,4
	Menurun	61	71,8
Pasien dengan kadar hemoglobin	Meningkat	24	28,2

Pada penelitian ini sebanyak 72% responden mengalami penurunan kadar hemoglobin, hal ini disebabkan adanya faktor-faktor yang

memengaruhi efektivitas hematinik dalam meningkatkan kadar hemoglobin.

Hasil dari analisis bivariat dengan menggunakan uji statistik Chi square menunjukkan tidak adanya hubungan antara pola makan dengan kadar hemoglobin ($P= 0,105$). Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Meilianingsih yang menyimpulkan bahwa ada hubungan bermakna antara variasi jenis makanan dengan kejadian anemia ($p=0,000$) [27].

Analisis hubungan antara keteraturan konsumsi hematinik dengan kadar hemoglobin menunjukkan nilai P sebesar 0,003 (lebih kecil dari 0,05), sehingga disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara keteraturan konsumsi hematinik dengan peningkatan kadar hemoglobin. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Habib dkk., yang menyimpulkan bahwa kejadian anemia sangat berhubungan dengan ketidakpatuhan pasien dalam mengonsumsi suplemen besi dengan $p=0,001$ [28]. Kebutuhan zat besi wanita hamil pada trimester II dan trimester III yang tinggi tidak dapat dipenuhi hanya dari makanan saja sehingga perlu keteraturan dalam mengonsumsi hematinik untuk membantu mencukupi kebutuhan yang meningkat tersebut dan mengembalikan cadangan besi wanita hamil [29].

Hasil analisis bivariat juga menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara cara konsumsi hematinik dengan kadar hemoglobin ($P= 0,684$). Hal ini tidak sejalan dengan penelitian West & Oates [30] dimana dikatakan bahwa penyerapan besi lebih baik saat perut kosong sehingga penyerapan besi lebih maksimal karena lambung dalam kedaan asam.

Terdapat hubungan yang bermakna antara kebiasaan konsumsi teh dengan kadar hemoglobin dalam penelitian ini ($P = 0,000$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Besral dkk.[19], bahwa konsumsi teh rutin dapat meningkatkan risiko kejadian anemia, hal ini disebabkan karena kandungan tanin dalam teh yang dapat mengikat besi dalam tubuh. Kemudian dilakukan lagi uji *Chi square* untuk melihat hubungan antara intensitas kebiasaan konsumsi teh dengan kadar hemoglobin. Diperoleh nilai P sebesar 0,204 yang menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna, sehingga intensitas

kebiasaan konsumsi teh responden yaitu sering dan kadang-kadang sama-sama memengaruhi penurunan kadar hemoglobin, tetapi tidak ada perbedaan signifikan antara responden dengan kebiasaan konsumsi teh sering dan kadang-kadang.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa keteraturan konsumsi hematinik dan kebiasaan konsumsi teh memiliki hubungan yang bermakna dengan kadar hemoglobin pasien hamil. Edukasi kepada pasien hamil terkait kepatuhan menggunakan hematinik dan mengurangi kebiasaan konsumsi teh secara rutin diperlukan untuk meningkatkan keberhasilan terapi hematinik.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Puskesmas Kecamatan Matraman dan semua responden pernitian yang berpartisipasi.

Referensi

1. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (9th ed.). New York: The McGraw-Hill Companies; 2015.
2. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmakologi Dasar & Klinik*. Vol 2. (Ed. ke-12). (dr. Brahm U. Pendit, Penerjemah). Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran; 2012.
3. Cunningham FG, Leveno K, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (2014). *Obstetri William*. Vol 1. (Edisi ke-23). (dr. Brahm U Pendit dkk, Penerjemah). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2014.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013a
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Buku Saku Pelayanan Kesehatan Ibu di Fasilitas Kesehatan Dasar dan Rujukan*. Jakarta: Bakti Husada; 2013.
6. WHO. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005*. Centers for Disease Control and

- Prevention Atlanta. 2008.
7. Karashin E, Seyit TC, Umit G, Ugur K, Iskender B. Maternal Anaemia and Perinatal Outcome. *Perinatal Journal*. 2006
8. Simanjuntak NA. Hubungan Anemia pada Ibu Hamil dengan Kejadian BBLR di BP RSU Rantaurapat (Skripsi). Medan: Universitas Sumatera Utara. 2008.
9. Budiwiningtjastuti SA, Hakimi M. Anemia Ibu Hamil Tri Wulan III dan Pengaruhnya terhadap Kejadian Rendahnya Skor Apgar. (Tesis). Jogjakarta: Universitas Gajah Mada. 2001
10. Wiknjosastro, Hanifa, Saifuddin AB, Rachimadhi TJ. Ilmu Kebidanan.(Ed. ke-3). Jakarta: EGC. 2005.
11. Karelia BN, Buch JG. Analysis of hematinic formulations available in the Indian market. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2012.
12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pelayanan Antenatal Terpadu. Jakarta: Bakti Husada; 2010.
13. Hasanah, U. Hubungan asupan tablet besi dan asupan makanan dengan kejadian anemia pada kehamilan di Puskesmas Mojotengah Kab. Wonosobo tahun 2012. [Skripsi]. Depok: Universitas Indonesia; 2012.
14. Meilianingsih L. Hubungan Pola Makan dengan Kejadian Anemia pada Lansia di Kecamatan Cicendo Kota Bandung. [Tesis]. Depok: Universitas Indonesia; 2005.
15. West AR, Oates PS. Mechanisms of Heme iron absorption: Current questions and controversies. *World Journal of Gastroenterology*. 2008
16. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK Guidelines on the Management of Iron Deficiency in Pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2011.
17. Hyder ZMS, Person AL, Chowdhury RMA, Ekstron CE. Do Side Effects Reduce Compliance to Iron Supplementation: A Study of Daily and Weekly-Dose Regimen in Pregnancy. *Journal of Health Population and Nutrition*. 2002
18. Wibowo H. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Anemia pada Siswi Tahun 2006. [Skripsi]. Depok: Universitas Indonesia; 2007.
19. Besral, Meilianingsih L, Sahar J. (2007). Pengaruh Minum Teh terhadap Kejadian Anemia pada Usila di Kota Bandung. Makara kesehatan (Vol 11). 2007.
20. National Institutes of Health. Iron: Dietary Supplement Fact Sheet. 2015.
21. Dawson B, Trapp RG. Lange: Basic & Clinical Biostatistics (3rd ed.). Singapore: The McGraw-Hill, Inc; 2001.
22. Notoatmodjo, S. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta; 2010.
23. Bajpai, S., & Bajpai, R. (2014). Review Article Goodness Of Measurement: Reliability And Validity. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 3(2), 112–115.
24. Proverawati, A.S. Buku Ajar Gizi untuk Kebidanan. Yogyakarta: Nuha Medika; 2009.
25. Ridayanti, N.K.A., Lanni, F., Wahyuningsih, M. Hubungan Tingkat Pendidikan Ibu Hamil dengan Kejadian Anemia pada Kehamilannya di Puskesmas Banguntapan I Bantul. Yogyakarta: Universitas Respati Yogyakarta; 2011
26. Habib, F., Alabdin, E.H.Z., Alenazy, M., & Nooh, R. (2009). Compliance to iron supplementation during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*.
27. Meilianingsih, L. Hubungan Pola Makan dengan Kejadian Anemia pada Lansia di Kecamatan Cicendo Kota Bandung. [Tesis]. Depok: Universitas Indonesia; 2005
28. Habib, F., Alabdin, E.H.Z., Alenazy, M., & Nooh, R. Compliance to iron supplementation during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2009.
29. Pavord, S., Myers, B., Robinson, S., Allard, S., Strong, J., & Oppenheimer, C. UK Guidelines on the Management of Iron Deficiency in Pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2011.

- Haematology. 2011.
30. West, A.R. & Oates, P. S. Mechanisms of Heme iron absorption: Current questions and controversies. World Journal of Gastroenterology. 2008.

Pengaruh Penggunaan *Medication Aids* terhadap Tingkat Ketaatan Pasien Peptik Ulkus di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau

Fina Aryani¹, Septi Muharni¹, Yudina Awaliyah Harahap¹

Artikel Penelitian

Abstract: Peptic ulcer is a disease which characterized by injury of gastrointestinal tract due to the high production of acids and pepsin because of *Helicobacter pylori* infection, NSAIDs and stress. The recommendation for its therapy depends on the cause of the ulcer. It takes eight weeks for the treatment and patient is required to be obedient in taking the drug. An effort to improve patient compliance is by using medication aids. The purpose of this study is to determine the effect of medication aids on the level of adherence in treatment of ulcer peptic patients in Riau. Medication aids used are pill reminder containers and disposable packaging. This research used quasi experiment method, with Non-Randomized Control Group Pretest and Posttest Design which was done on 60 patients grouped into 30 control group patients and 30 treatment group patients during May - July 2017. Accidental sampling method that meets the inclusion criteria of ultrasound peptic patients caused by NSAIDs, 18 years old and willing to be a respondent. Data collection of patient compliance using standard questionnaires namely Morisky Medication Adherence Scale 8 (MMAS-8). The data were analyzed using Mann-Whitney statistic test. The results showed that $p = 0,000$ ($p < 0,05$), meaning that there is influence of medication aids on the level of obedient peptic ulcer patient.

Keywords: patient adherence; medications aids; MMAS; peptic ulcer

Abstrak: Peptik ulkus merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya luka yang terdapat pada saluran gastrointestinal akibat banyaknya produksi asam dan pepsin yang disebabkan oleh infeksi *Helicobacter pylori*, NSAIDs dan stres, sehingga terapi yang di rekomendasikan tergantung pada penyebab dari tukak tersebut. Terapi peptik ulkus minimal selama delapan minggu dan pasien dituntut untuk taat dalam mengkonsumsi obat. Salah satu upaya untuk meningkatkan ketaatan pasien adalah penggunaan *medication aids*. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian *medication aids* terhadap tingkat ketaatan pasien peptik ulkus di Riau. *Medication aids* yang digunakan adalah wadah pengingat pil dan kemasan sekali pakai. Penelitian ini menggunakan metode eksperimen semu (*quasi experiment*), dengan rancangan *NonRandomized Control Group Pretest and Posttest Design* yang dilakukan terhadap 60 pasien yang dikelompokkan menjadi 30 pasien kelompok kontrol dan 30 pasien kelompok perlakuan selama bulan Mei - Juli 2017. Metode pengambilan sampel secara *accidental sampling* yang memenuhi kriteria inklusi yakni pasien peptik ulkus yang disebabkan oleh NSAIDs, berusia lebih dari 18 tahun dan bersedia menjadi responden. Pengumpulan data ketaatan menggunakan kuesioner standar yakni *Morisky Medication Adherence Scale 8* (MMAS-8). Data dianalisis menggunakan uji statistik *Mann-Whitney*. Hasil penelitian menunjukkan nilai $p=0,000$ ($p < 0,05$) yang artinya terdapat pengaruh pemberian *medication aids* terhadap tingkat ketaatan pasien peptik ulkus.

¹Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru, 28928

Korespondensi:

Fina Aryani
finaaryani@stifar-riau.ac.id

Kata kunci: ketaatan pasien, *medication aids*, MMAS, peptik ulkus

Pendahuluan

Penyakit peptik ulkus (tukak) ditandai dengan adanya pembentukan ulkus pada saluran pencernaan bagian atas diakibatkan oleh produksi asam dan pepsin. Tukak berada dari erosi mukosa superfisial dalam yang membuat luka lebih dalam pada mukosa muskularis. Tiga bentuk umum dari tukak adalah *ulcer* yang umumnya disebabkan oleh *Helicobacter pylori*, obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) dan kerusakan mukosa yang berhubungan dengan stres (*ulcer stress*) (1). Di Amerika infeksi *H. pylori* dan penggunaan *Nonsteroidal Antiinflamatory Drugs* (NSAIDs) merupakan penyebab utama dari penyakit ulkus peptik (2).

Pada dasarnya pengobatan penyakit peptik ulkus termasuk menghilangkan bakteri *H. Pilory* dilakukan terapi dengan lamanya pengobatan yang direkomendasikan adalah selama 10 sampai dengan 14 hari. Sedangkan untuk terapi pada pasien peptik ulkus yang bukan disebabkan oleh infeksi *H. Pilory* atau yang disebabkan oleh penggunaan obat golongan NSAID umumnya pengobatan dilakukan dengan lama terapi hingga 8 minggu disertai dengan penghentian NSAID yang digunakan (3).

Beberapa pasien yang menerima pengobatan dengan menggunakan obat dalam jumlah tertentu dan dalam jangka waktu tertentu memiliki kesulitan untuk tetap meminum obat sesuai dengan dosis dan frekuensi yang tepat. Artinya beberapa pasien mudah untuk tidak mentaati cara minum obat yang benar serta waktu minum obat yang tepat waktu. Alasan pasien bermacam-macam untuk tidak meminum obat sesuai dengan anjuran dokter, ada yang karena tidak sempat minum obat karena sibuk bekerja pada siang hari dan obat tinggal dirumah, ada yang karena alasan efek samping obat dimana pasien merasa mual atau mengalami gangguan saluran pencernaan setelah minum obat tersebut. Beberapa pasien juga beranggapan bahwa obat adalah racun (zat kimia), sehingga tidak baik diminum terlalu sering. Jadi pada umumnya pasien lebih menyukai minum obat yang frekuensi minumnya satu kali dalam sehari (4).

Hasil penelitian Basuki menunjukkan bahwa pada pengobatan pasien pada penyakit kronik

memiliki tingkat kepatuhan yang rendah. Penelitian pada pasien berobat jalan menunjukkan lebih dari 70% pasien tidak meminum obat sesuai dosis yang seharusnya (5). Untuk meningkatkan ketaatan pasien banyak cara yang dilakukan dengan memberikan alat bantu seperti kartu pengingat obat yang bisa ditandai apabila pasien sudah minum obat, memberikan dukungan kepada anggota keluarga untuk mengingatkan pasien minum obat dan lain sebagainya (6).

Beberapa penelitian menyatakan bahwa faktor penyebab atau hambatan ketaatan pasien dalam melakukan terapi dapat dikategorikan menjadi faktor utama pasien, faktor terkait terapi, faktor sosial ekonomi, faktor sistem pelayanan kesehatan dan faktor penyakit (7). Sedangkan secara luas penyebab ketidaktaatan pasien adalah lupa (8).

Salah satu wujud dari *pharmaceutical care* adalah penggunaan alat bantu pengingat obat (*Medication Aids*) yang merupakan salah satu pilihan yang dilakukan oleh farmasis untuk dapat meningkatkan ketaatan pasien dalam menggunakan terapi pengobatan. Penggunaan perangkat kesehatan berupa kotak pil (*pillbox organizers*) yang diberikan pada pasien HIV untuk terapi *antiretroviral* dan *viral suppression* diperoleh hampir satu setengah populasi dalam penelitian menunjukkan hasil yang sangat signifikan tingkat ketaatan pasien minum obat dengan pemberian *pillbox organizers* (9).

Sedangkan hasil penelitian Winashti (10) menyatakan bahwa kelompok yang menggunakan wadah pengingat pil pada pasien ISPA rawat jalan Puskesmas Kalibawang memiliki dampak terapi yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok pasien yang tidak diberikan alat pengingat pil. Hal ini menunjukkan bahwa dengan adanya pemberian alat pengingat obat atau yang dikenal dengan *medication aids* berpengaruh terhadap tingkat ketaatan pasien dalam melakukan pengobatan. Penelitian lainnya menunjukkan bahwa *custom blister-packed* dapat meningkatkan ketaatan pengobatan sehingga dapat menurunkan tekanan darah dan kadar LDL kolesterol pada pasien geriatrik yang

mendapatkan regimen pengobatan yang kompleks (11).

Alat bantu pengingat obat semakin menarik dan memudahkan pasien dalam penggunaan obatnya. Dalam penelitian ini digunakan alat bantu wadah pengingat dengan bentuk kotak yang terdiri dari tujuh kotak dimana masing-masing kotak terbagi menjadi empat sekat. Alat bantu pengingat ini berbeda dari alat bantu lainnya. Penggunaan alat bantu pengingat dalam penelitian ini lebih memudahkan pasien ketika akan mengkonsumsi obatnya karena pasien tidak harus memilah kembali obat yang akan diminum, artinya obat sudah disiapkan per kali penggunaan atau obat sudah dipisahkan berdasarkan waktu minum obat.

RSUD Arifin Achmad adalah rumah sakit kelas B pendidikan, yang merupakan institusi pemerintah Provinsi Riau yang mempunyai tugas dan fungsi mencakup upaya pelayanan kesehatan perorangan, pusat rujukan dan pembina Rumah Sakit Kabupaten/ Kota seprovinsi Riau (12). Angka kunjungan untuk pasien peptik ulkus periode tahun 2016 adalah sebanyak 103 pasien rawat jalan dan sebanyak 47 pasien rawat inap.

Semakin berkembangnya alat bantu pengingat obat dengan bentuk dan fungsi yang lebih baik seperti obat dipisahkan per kali minum membuat pasien lebih mudah dalam mengkonsumsi obat dan meningkatnya angka kejadian peptik ulkus serta tingkat ketaatan yang rendah sehingga penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh penggunaan *medication aids* terhadap tingkat ketaatan pada pasien peptik ulkus di propinsi Riau.

Metode

Alat dan Bahan

Alat: Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Medications aids* dan kuesioner standar *Morisky Medication Adherence Scale-8* (MMAS-8). *Medications aids* yang digunakan terdiri dari kotak yang berbentuk persegi panjang yang terbagi menjadi empat sekat tersusun pada rak menjadi 7 wadah sesuai waktu minum obat, yang diharapkan dapat membantu pasien dalam mengingat dan taat untuk meminum obat. Untuk mengukur ketaatan digunakan kuesioner standar

MMAS-8 yang terdiri dari 8 pertanyaan dengan nilai reliabilitas $\alpha=0,83$ (13).

Jalannya Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian secara eksperimental semu (*quasi exsperiment*) dengan rancangan *nonrandomized controlled group pretest-posttest design*. Populasi dalam penelitian ini adalah 103 pasien peptik ulkus yang sedang melakukan pengobatan rawat jalan di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Sampel yang diambil pada penelitian ini adalah 60 pasien peptik ulkus rawat jalan yang memenuhi kriteria inklusi. Penetapan sampel dilakukan dengan cara *nonrandom* dengan teknik *accidental sampling*. Yang menjadi kriteria inklusi adalah pasien peptik ulkus akibat penggunaan NSAID yang menerima obat minimal untuk 2 minggu, usia ≥ 18 tahun dan bersedia menjadi responden serta pasien dapat dihubungi kembali pada waktu yang ditentukan. Adapun kriteria eksklusi yakni pasien dengan penyakit penyerta, pernah menggunakan *medication aids* sebelumnya dan mendapatkan obat dengan bentuk sediaan selain tablet, kapsul ataupun pil. Sebanyak 60 orang responden dibagi menjadi dua kelompok yakni kelompok kontrol (tanpa pemberian *medication aids*) dan kelompok perlakuan (pemberian *medication aids*). Pengukuran ketaatan responden dilakukan pada saat *pretest* dan *posttest*. *Pretest* dilakukan pada saat pertama sekali sebelum diberikan *medication aids*, selang waktu dua minggu kemudian dilakukan *posttest*.

Analisis Data

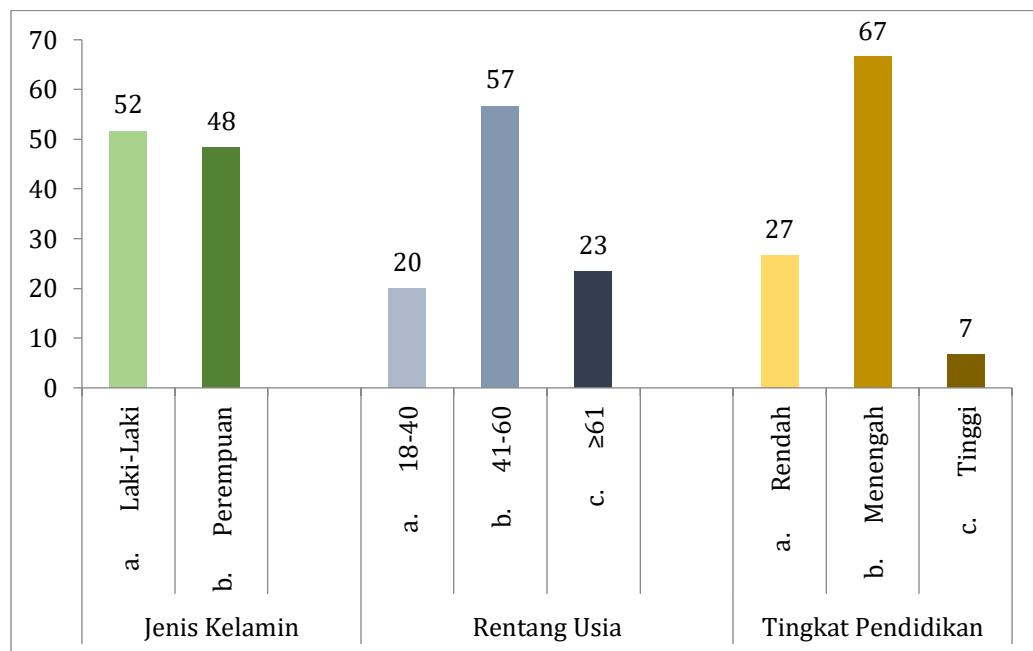
Data dianalisis secara univariat dilakukan untuk mengetahui gambaran sosiodemografi, penggunaan obat dan tingkat ketaatan berdasarkan persentase tiap variabel. Untuk melihat pengaruh penggunaan *medication aids* terhadap skor ketaatan digunakan uji statistik Mann-Whitney. Uji statistik Mann-Whitney dipilih karena variabel yang diteliti yakni skor ketaatan yang merupakan skala numerik. Akan tetapi hasil uji normalitas Shapiro wilk menunjukkan nilai $p<0,005$ yang artinya data tidak terdistribusi normal sehingga uji alternatif yakni uji Mann-Whitney merupakan pilihan yang tepat.

Hasil dan Diskusi

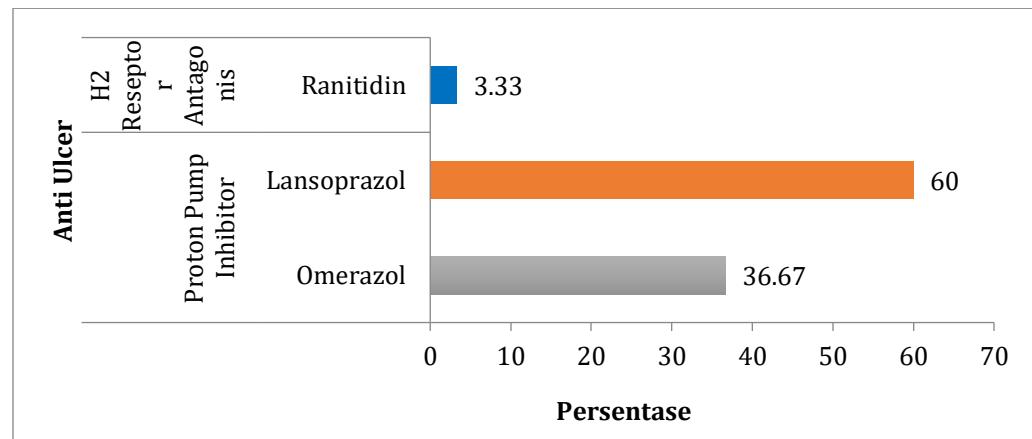
Hasil Analisis Data Sosiodemografi Pasien

Berdasarkan **Gambar 1**, diperoleh jumlah pasien dengan jenis kelamin laki - laki adalah 31 pasien dari jumlah pasien total yaitu 60 pasien, sedangkan jumlah pasien dengan jenis kelamin perempuan yang menderita peptik ulkus adalah 29 pasien. Tingginya angka kejadian pada pasien

dengan jenis kelamin laki - laki dengan nilai persentase 52% dapat disebabkan hal utama yaitu penggunaan NSAID jangka waktu lama, diperburuk dengan tingkat stres, kebiasaan merokok, alkohol dan pekerjaan pasien. Hal ini didukung oleh teori berdasarkan hasil penelitian Robbins dan Cotran (14) yang menyatakan bahwa penyakit peptik ulkus diderita 10% pada pasien laki - laki dan 4% pada pasien perempuan.



Gambar 1. Hasil Analisis Jumlah Responden Berdasarkan Data Sosiodemografi Pasien



Gambar 2. Hasil Analisis Jumlah Responden Berdasarkan Penggunaan Anti Ulcer

Usia yang paling banyak menderita *Peptic Ulcer Disease*, usia dewasa madya (41 – 60 tahun) sebanyak 57% dan dilanjutkan dengan pasien dewasa akhir (>60 tahun) dengan nilai persentase sebanyak 23% sedangkan pada pasien usia dewasa awal (18 – 40 tahun) sebanyak 20%. Beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian peptik ulkus pada usia madya (41–60 tahun) adalah akibat dari penggunaan NSAID yang berkepanjangan disertai dengan kondisi anatomi dan fisiologis penderita peptik ulkus. Semakin bertambahnya usia maka semakin menurunnya atau berkurangnya fungsi anatomi dan fisiologis tubuh, pada pasien peptik ulkus mengalami perubahan ketahanan mukosa dan refluks empedu yang dapat mempengaruhi kondisi ulkus (tukak). Selain itu insiden 15 – 25% pasien tukak meningkat pada usia lanjut (>60 tahun) akibat adanya penyakit degeneratif dan meningkatnya penggunaan NSAID (20% tanpa gejala dan tanda penyakit sebelumnya) (15).

Tingginya angka kejadian peptik ulkus pada pasien dengan tingkat pendidikan menengah didukung oleh data dari Badan Pusat Statistik Kota Pekanbaru diketahui bahwa tingkat pendidikan di kota Pekanbaru dengan tingkat pendidikan rendah sebanyak 261.247 jiwa (32%), tingkat pendidikan menengah sebanyak 448.212 jiwa (55,93%) dan tingkat pendidikan tinggi sebanyak 91.918 jiwa (11,47%). Sehingga terlihat bahwa tingkat pendidikan menengah yang paling banyak di wilayah kota Pekanbaru yaitu 55,93% (16). Tingkat pendidikan terikat dengan pengetahuan, sehingga semakin tingginya pendidikan seseorang semakin tinggi pula pengetahuannya mengenai hal lain yang tidak hanya terkait dengan pendidikannya saja. Individu dengan pendidikan tinggi umumnya memiliki pengetahuan lebih banyak tentang kesehatan, kesadaran untuk menjaga kesehatannya akan dimiliki oleh adanya pengetahuan tersebut (17).

Hasil Analisis Data Penggunaan Anti Ulkus

Berdasarkan **Gambar 2**, obat yang paling banyak diresepkan adalah golongan PPI (*Proton Pump Inhibitor*) berupa omeprazol dan lansoprazol, H₂ antagonis reseptor yaitu ranitidin. Hasil ini ditunjukkan dengan nilai persentase

penggunaan omeprazol sebanyak 36,67%, lansoprazol 60% dan ranitidin 3,33%. Penggunaan obat golongan PPI lebih tepat dibandingkan dengan H₂ antagonis reseptor dan sukralfat, karena selain dapat menekan sekresi asam PPI juga dapat mencegah kekambuhan dari tukak peptik (18).

Efek dari obat golongan PPI lebih panjang karena akumulasi di sel - sel parietal lambung. Kadar penghambatan asam tergantung dari dosis dan pada umumnya lebih kuat jika dibandingkan dengan kerja obat golongan antagonis reseptor H₂ (19). Golongan antagonis reseptor H₂ dapat memblok kerja histamin pada sel parietal lambung dan mengurangi sekresi asam dan pepsin (20). Obat - obat ini menempati reseptor histamin H₂ secara selektif dipermukaan sel - sel parietal sehingga sekresi asam lambung dan pepsin sangat dikurangi. Antagonis reseptor H₂ paling efektif untuk pengobatan tukak duodeni yang khusus berkaitan dengan masalah hiperasiditas. Sedangkan pada terapi tukak lambung obat ini kurang tinggi efektivitasnya (19).

Penggunaan ranitidin sebagai pengobatan peptik ulkus digunakan oleh 2 pasien dengan persentase 3,33%. Jika dilihat dari lama pasien menderita tukak, kedua pasien merupakan pasien yang baru melakukan pengobatan selama < 2 bulan, jika dibandingkan dengan pasien lainnya. Penggunaan Ranitidin merupakan salah satu *first line* terapi pada pasien peptik ulkus untuk mengurangi sekresi asam yang akan memperparah kondisi tukak. Pilotto *et al* (21) menyatakan bahwa terapi peptik ulkus yang tidak mengurangi kondisi tukak atau mengalami kegagalan terapi selama 8 minggu hingga 12 minggu maka terapi dilanjutkan dengan pemberian PPI jangka panjang lebih dari 8 minggu hingga 12 minggu.

Peningkatan tingkat kesembuhan dan perbaikan gejala klinis ditunjukkan dengan penggunaan PPI sebagai obat tukak peptik. Perbedaan lainnya yang menunjukkan bahwa obat golongan H₂ antagonis reseptor lebih banyak digantikan dengan obat golongan PPI yang lebih berkhasiat walaupun harganya lebih mahal (22).

Berdasarkan hasil penelitian terhadap perbandingan penggunaan PPI, plasebo dan ranitidin, menunjukkan bahwa tingkat kesembuhan pasien ulkus sebesar 67% dengan penggunaan obat golongan PPI. Sedangkan plasebo dan ranitidin memiliki tingkat kesembuhan hanya 39% dan 52%. Sehingga obat golongan PPI menjadi pilihan pertama terapi peptik ulkus dibandingkan dengan H2 reseptor antagonis. Selain itu, obat golongan PPI memiliki onset kerja lebih cepat dalam memperbaiki gejala dan meningkatkan kesembuhan tukak (23).

Banyaknya pasien yang menerima regimen terapi berupa lansoprazol 30 mg yaitu 36 pasien, sedangkan 22 pasien lainnya menggunakan omeprazol 20 mg. perbedaan penggunaan obat anti tukak antara lansoprazol dan omeprazol dikaitkan dengan keunggulan yang dimiliki oleh lansoprazol, sehingga obat ini lebih banyak diberikan kepada pasien dibandingkan dengan omeprazol. Penggunaan lansoprazol 30 mg memiliki kemampuan meningkatkan pH asam 3,0 dan 4,0 sebesar 75% dan 65%, sedangkan omeprazol 20 mg dapat meningkatkan pH 3,0 dan 4,0 sebesar 63% dan 51%. Sehingga penggunaan lansoprazol 30 mg lebih efektif untuk meningkatkan pH lambung (24). Salas, *et al* (23) juga menyatakan bahwa 75% penggunaan lansoprazol dapat memperbaiki rasa nyeri pada siang dan malam hari, dibandingkan dengan penggunaan omeprazol memiliki 65% kemampuan untuk memperbaiki gejala tersebut.

Keith, *et al* (25) melakukan penelitian tentang efek omeprazol dan lansoprazol terhadap pH lambung pada pasien ulkus peptik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efektivitas terapi antara lansoprazol 15 mg, 30 mg dan omeprazol 20 mg terhadap peningkatan pH lambung, meskipun lansoprazol dengan dosis 30 mg menunjukkan efektivitas yang lebih baik. Agrawal, *et al* (26) menyatakan bahwa lansoprazol lebih baik dibandingkan ranitidin pada pasien yang mendapatkan terapi NSAIDs setelah delapan minggu terapi. Penelitian lainnya menyebutkan bahwa pilihan terapi utama untuk mencegah kambuhnya ulkus peptik adalah terapi PPI sedangkan pilihan terapi kedua adalah histamin reseptor antagonis (27). Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa obat golongan PPI jauh lebih

efektif dibandingkan dengan golongan H2 reseptor antagonis, dan obat PPI yang paling baik menunjukkan efek terapi adalah lansoprazol dengan dosis 30 mg.

Hasil Analisis Tingkat Ketaatan Pasien Ulkus Peptik

Berdasarkan **Tabel 1**, tingkat ketaatan pada kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan baik pada saat *pretest* maupun *posttest* dengan nilai $p=0,957$. Pasien dengan tingkat ketaatan rendah, sedang dan tinggi pada saat *pretest* masing-masing 26,67%, 53,33% dan 20 % menjadi 20%, 60% dan 20% pada saat *posttest*. Hal-hal yang mungkin menyebabkan tidak berubahnya tingkat ketaatan seseorang karena beberapa faktor seperti faktor pasien, faktor komunikasi dan hambatan ketaatan lainnya (6). Kelly *et al* (28) menyatakan bahwa komunikasi dokter secara signifikan berkorelasi positif terhadap tingkat ketaatan pasien. Sebesar 19% resiko ketidaktaatan disebabkan karena buruknya komunikasi antara dokter dan pasien. Ketaatan juga dipengaruhi oleh keyakinan pasien tentang tingkat keparahan penyakitnya (29).

Berdasarkan **Tabel 1**, tingkat ketaatan *pretest* untuk kelompok perlakuan tidak terdapat pasien dengan tingkat ketaatan tinggi, 56,67% tingkat ketaatan rendah dan 43,33 % tingkat ketaatan sedang. Dilanjutkan dengan nilai *posttest* pasien kelompok perlakuan terdapat perubahan pada tingkat ketaatan tinggi sebesar 60 %, tingkat ketaatan sedang 40 % dan tidak terdapatnya tingkat ketaatan rendah pada pasien. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perubahan tingkat ketaatan pada kedua kelompok terutama kelompok perlakuan yang menggunakan *medication aids*. Penggunaan serangkaian peralatan atau media pada pengobatan pasien merupakan kontribusi yang sangat penting untuk meningkatkan ketaatan pasien (30). Sedangkan dari hasil analisis bivariat antara dua kelompok penelitian diperoleh hasil significance $p=0,000$ ($<0,05$). Hal ini diartikan sebagai nilai tersebut menunjukkan adanya perbedaan tingkat ketaatan antara kelompok kontrol yaitu tanpa pemberian *medication aids* dengan kelompok yang diberikan *medication aids*. Retnosari (31) yang menyatakan bahwa penggunaan medications aids berupa

Tabel 1. Hasil analisis perubahan tingkat ketatan pasien pada *pretest* dan *posttest* kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	Kontrol		Tingkat Ketaatan						p	Kesimpulan		
			Rendah		Sedang		Tinggi					
			n	%	n	%	n	%				
Kelompok	Kontrol	<i>Pretest</i>	8	26,67	16	53,33	6	20	0,957	Tidak		
		<i>Posttest</i>	6	20	18	60	6	20		Signifikan		
Perlakuan		<i>Pretest</i>	17	56,67	13	43,33	0	0	0,000	Signifikan		
		<i>Posttest</i>	0	0	12	40	18	60		Signifikan		

Keterangan : n : jumlah pasien; % : persentase

wadah pengingat pil dan kemasan sekali pakai memiliki pengaruh yang signifikan terhadap tingkat ketaatan pasien diabetes melitus tipe 2.

Penyebab rendahnya skor ketaatan pasien pada kelompok kontrol ditunjukkan pada pertanyaan nomor 8 yang menyatakan bahwa pasien tidak selalu mengingat waktu dalam penggunaan obat peptik ulkus sebanyak 19 pasien pada saat *pretest* dan 20 pasien pada *posttest* dengan jawaban "tidak". Tidak setujunya pasien terhadap pertanyaan tersebut dikarenakan pasien memiliki alasan lupa, terlalu sibuk sehingga pasien enggan untuk meminum obat sesuai dengan waktu yang seharusnya. Pasien juga menyebutkan bahwa jika dalam satu hari tidak minum obat, tidak terlalu bermasalah dengan kondisi tukaknya. Seharusnya terapi peptik ulkus (tukak) dilakukan dengan pengobatan yang rutin disertai adanya pengawasan terhadap makanan dan lingkungan. Vansoest *et al* (32) mengemukakan bahwa setiap penurunan ketaatan sebesar 10% pada pasien ulkus peptik dapat meningkatkan resiko komplikasi tukak pada gastrointestinal atas sebesar 16%. Selain faktor tersebut, dalam penelitian Ramadona (4) pasien tidak patuh dapat dipengaruhi oleh lupa, sibuk, faktor finansial, pasrah dengan penyakitnya, tidak peduli dengan penyakitnya dan lingkungan yang tidak mendukung.

Faktor usia merupakan salah satu penyebab pasien tidak taat minum obat yang diakibatkan oleh sikap lupa. sebanyak 17 pasien kelompok kontrol berusia >50 tahun. Dengan bertambahnya usia maka terjadi penurunan kemampuan kognitif yang menyebabkan pasien menjadi tidak

taat dalam minum obat. Orang yang sudah tua akan menjadi lebih terisolasi saat mereka semakin tua, serta terdapat penurunan fungsi sosial seperti intelektual, memori dan kemampuan memecahkan masalah (33).

Sebanyak 6 pasien dari kelompok kontrol memiliki tingkat ketaatan tinggi baik *pretest* dan *posttest*. Tingkat ketaatan ini dipengaruhi oleh usia dan tingkat pendidikan pasien pada kelompok kontrol yang diantaranya memiliki pengetahuan dalam menjaga kesehatannya. Untuk merubah sikap seseorang perlu adanya keyakinan bahwa dengan meningkatnya pengetahuan dan perubahan sikap akan meningkatkan kepatuhan yang dapat mengendalikan penyakit dan mencegah terjadinya komplikasi yang tidak diinginkan (4).

Tingkat ketaatan *pretest* untuk kelompok perlakuan tidak terdapat pasien dengan tingkat ketaatan tinggi, 56,67% tingkat ketaatan rendah dan 43,33 % tingkat ketaatan sedang. Dilanjutkan dengan nilai *posttest* setelah penggunaan *medication aids* pasien kelompok perlakuan terdapat perubahan pada tingkat ketaatan tinggi sebesar 60 %, tingkat ketaatan sedang 40 % dan tidak terdapatnya tingkat ketaatan rendah pada pasien. Hasil signifikansi diperolehnya nilai $p=0,000$ ($p < 0,05$), yang artinya kelompok perlakuan memiliki perbedaan tingkat ketaatan antara sebelum dan sesudah pemberian *medication aids*.

Penggunaan *medication aids* memberikan pengaruh terhadap tingkat ketaatan pasien. Tingkat ketaatan tersebut dilihat dari total skor kuesioner MMAS-8 dengan nilai skor pasien

adalah 8 yang merupakan tingkat ketaatan dengan kategori ketaatan yang tinggi. pertanyaan nomor 8 yang menunjukkan pasien selalu ingat waktu minum obat total keseluruhan 30 pasien, 16 pasien yang selalu mengingat waktu dalam penggunaan obat pada saat *pretest* menjadi 29 pada *posttest*. Hasil ini menunjukkan bahwa adanya pengaruh penggunaan *medication aids* sebagai alat bantu pengingat untuk minum obat.

Beberapa penelitian menyatakan adanya perubahan yang signifikan terhadap tingkat ketaatan yang diterima pasien dengan adanya beberapa interversi. Adapun interversi tersebut adalah penggunaan peralatan atau media yang diarahkan dan diberikan oleh apoteker. Penggunaan serangkaian peralatan atau media pada pengobatan pasien merupakan kontribusi yang sangat penting untuk meningkatkan ketaatan pasien (30).

Alasan pasien memiliki tingkat ketaatan tinggi setelah penggunaan *medication aids* adalah obat yang sudah tersedia dalam wadah dilengkapi hari dan waktu minum obat, pasien juga menyatakan bahwa mudah untuk mengingat dimana letak obatnya dan mengingat minum obat sesuai harinya dan jam yang sama, serta pasien menyukai bentuk dari alat tersebut. Dengan alasan demikian tujuan dari penggunaan *medication aids* untuk meningkatkan ketaatan pasien peptik ulkus tercapai dengan ditunjukkannya persentase tingkat ketaatan kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh penggunaan *medication aids* terhadap tingkat ketaatan minum obat pasien peptik ulkus di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau ($p=0,000$).

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kami ucapkan kepada DRPM DIKTI yang telah mendukung dilaksanakannya penelitian ini dalam skema Penelitian Dosen Pemula.

Referensi

1. Anonim. 2008. *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: PT. ISFI.
2. Fashner J, Gitu AC. 2015. Diagnostic and Treatment of Peptic Ulcer Disease and H. Pylori Infection. *American Academy of Family Physicians*, 91 (4), 236 – 242.
3. Ramakrishnan K, Salinas RC. 2007. Peptic Ulcer Disease. *American Academy of Family Physicians*, 76 (7), 1007- 1008.
4. Ramadona, A. 2011. Pengaruh Konseling Obat Terhadap Kepatuhan Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Poliklinik Khusus Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang. *Tesis*. Padang: Universitas Andalas.
5. Basuki, E. 2009. Konseling Medik: Kunci Menuju Kepatuhan Pasien, *Majalah Kedokteran Indonesia*, Volume 59 (2), 55 – 60, Jakarta.
6. Rantucci, M.J. 2007. Komunikasi Apoteker – Pasien. Edisi 2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
7. Agabna, N.M. 2014. Patient Medication Adherence. *Sudan Journal of Rational Use Of Medicine*, Vol 9, 22 – 26.
8. Jin J, Sklar G.E, Oh V.M.S dan Li S.C. 2008. Factors Affecting Therapeutic Compliance: A Review From The Patient's Perspective. *Therapeutic And Clinical Risk Management*, Vol 4 (1), 269 – 286.
9. Petersen M.L, Wang Y, Mark J, Laan V.D, Guzman D, Riley E and Bangsberg D.R. 2007. Pillbox Organizer Are Associated With Improved Adherence to HIV Antiretroviral Theraphy And Viral Suppression: A Marginal Structural Model Analysis. *National Institutes Of Health Public Access*, 45 (7), 908 – 915.
10. Winashti, M.Y.D. 2010. Pengaruh Pemberian Alat Bantu Ketaatan dan Informasi saat Home Visit Pada Perilaku Pasien ISPA Puskesmas Kalibawang Periode Juni – Juli 2010. *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Sanata Darma.
11. Lee J.K, Grace K.A, and Taylor A.J. 2006. Medication Adherence and Persistence,

- Blood Pressure, and Low-Densitu Lipoprotein Cholesterol. *JAMA*, 296(21), 2563-2571
12. Anonim. 2011. *Profil RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau*, Bagian Pendidikan dan Penelitian RSUD Arifin Achmad. Available from <http://rsud.arifinachmad.riau.go.id>.
13. Morisky D.E, Ang A, Wood M.K. and Ward H.J. 2000. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *The Journal of Clinical Hypertension*, 10(5), 348-354
14. Robins dan Cotran. 2005. *Dasar Patofisiologis Penyakit*. Edisi 7. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
15. Anonim. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Penerbit Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
16. Anonim. 2010. *Badan Pusat Statistik Kota Pekanbaru*. Available from <https://pekanbarukota.bps.go.id>
17. Irawan D. 2010. Prevalensi dan Faktor Resiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 di Daerah Urban Indonesia. *Tesis*. Jakarta: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia.
18. Dipiro JT, Talbert R.L, Yee C.G., Matzke R.G, Wells G.B and Posey L.M. 2009. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th Edition. Mc GRAW-HILL Medical Publishing Division, New York.
19. Tjay T.H dan Rahardja, K. 2008. *Obat - Obat Penting Edisi Keenam*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
20. Gulia Y, Choudhary M. 2011. Peptic Ulcer Disease : A Review, *Pharmacologyonline*, 3, 48-70.
21. Pilotto A, Franceschi M, Maggi S. 2010. Optimal Management of Peptic Ulcer Disease in the elderly, *Drug Aging*, 27 (7), 545 – 558.
22. Katzung, B.D. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: Salemba Medika.
23. Salas M, Ward A and Caro J. 2002. Are Proton Pump Inhibitor The First Choice for Acute Treatment of Gastric Ulcer? A Meta Analysis Random Clinical Trials. *BMC Gastroenterology*, 2(17), 3 – 6.
24. Blum R.A, Shi H, Karol M.D, Greski-Rose P.A and Hunt R.H. 1997. The Comparative Effect of Lansoprazole, Omeprazole and Ranitidine in Suppressing Gastric Acid Secretion. *Clinical Therapeutic*, 19(5), 1013 – 1023.
25. Keith T.G, Steven S, Kenneth B, Michael K, Dennis J, Gary R. 1997. The Effects of Oral Doses of Lansoprazole and Omeprazole on Gastric pH. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 24(2), 65-70.
26. Agrawal N.M, Campbell D.R, Safdi M.A, Lukasik N.L, Huang B, Haber, M.M. 2000. Superiority of Lansoprazole vs Ranitidine in Healing Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Associated Gastric Ulcers. *Arc Intern Medical*, 160(10), 1455-1461
27. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, Itoh T, Kato M, Kamada T, Takagi A, Chiba T, Nomura S, Mizokami Y, Murakami K, Sakamoto C, Hiraishi H, Ichinose M, Uemura N, Goto H, Joh, T, Miwa H, Sugano K, Shimosegawa T. 2016. *Journal of Gastroenterology*, 51(3), 177-194
28. Kelly B, Zolnierenk H, and Dimatteo R. 2009. Physician Communication and Patient Adherence to Treatment: A Meta-analysis. *Medical Care*, 47(8), 826-834
29. Dimatteo R, Robin, M Haskard, Kelly B, Williams, Summer, L. 2007. Health Beliefs, Disease Severity, and Patient Adherence: A Meta-Analysis. *Medical Care*, 45(6), 521-528
30. Petersen M.L, Wang Y, Mark J, Laan V.D, Guzman D., Riley E dan Bangsberg D.R. 2007. Pillbox Organizer Are Associated With Improved Adherence to HIV Antiretroviral Therapy And Viral Suppression: A Marginal Structural Model Analysis. *National Institutes Of Health Public Access*, 45 (7), 908 – 915
31. Retnosari, Y. 2017. Pengaruh Pemberian Wadah Pengingat Pil dan Kemasan Sekali Pakai Terhadap Ketaatan Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Beberapa Puskesmas Pekanbaru. *Skripsi*. Pekanbaru: Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau.
32. Vansoest E.M, Sturkenboom M.C.J.M,

- Dieleman J.P, Verhamme K.M.C, Siersema P.D, Kuipers E.J. 2007. Adherence to gastroprotection and risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Journal*, 26(2), 265-275
33. Niven. 2002. Psikologi Kesehatan. Jakarta: Penerbit EGC.

Monitoring Efek Samping Obat Antituberkulosis Fase Intensif dan Lanjutan Pasien Dewasa Tuberkulosis di RSUD Kota Bandung

Siti Thannisa Aisyah Gumanti¹, Dhigna Luthfiyani Citra Pradana^{2*}, Via Rifkia³

Artikel Penelitian

Abstract: *Tuberculosis is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* which can be transmitted through sputum splashes. The use of antituberculosis drugs can cause a variety of side effects depending on the duration of TB treatment. Based on TB treatment conditions that have a long duration of drug administration and many types of drugs, there will be a high risk of side effects or toxicity. The purpose of this study was to determine the description of side effects arising from TB drugs at the Bandung City Hospital and the factors causing the incidence of side effects during TB treatment. This research method the author uses a descriptive observational method with a cross sectional approach. The sampling technique uses purposive sampling based on inclusion criteria with a minimum sample of 34 and excursion criteria for TB patients with sepsis complications. The results of the comparative test obtained a p-value of $0.549 > 0.05$ which showed that there was no significant difference between the side effects of the drug that arose in new patients and relapse patients.*

Keywords: *adverse effects of anti tuberculosis drugs, intensive and advance phase of tuberculosis, tuberculosis*

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, FK UPN Veteran Jakarta

^{2*}Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, FK UPN Veteran Jakarta

³Departemen Farmasi, FK UPN Veteran Jakarta Jl. RS Fatmawati, Pondok Labu, Jakarta Selatan 12450, Telp. (021) 7656971

Korespondensi:

Siti Thannisa Aisyah Gumanti
dhignaluthfiyani@upnvj.ac.id

Abstrak: Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat menular melalui percikan dahak. Pemakaian obat-obat antituberkulosis dapat menimbulkan berbagai macam efek samping tergantung dari lamanya pengobatan TB. Berdasarkan kondisi pengobatan TB yang memiliki durasi pemberian obat yang lama serta jenis obat yang banyak, akan muncul risiko tinggi timbulnya efek samping atau toksisitas. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui gambaran efek samping yang timbul obat TB di RSUD Kota Bandung dan faktor penyebab kejadian efek samping saat pengobatan TB. Metode penelitian ini penulis menggunakan metode observasional deskriptif dengan pendekatan *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dengan minimal sampel 34 dan kriteria ekskusi pasien TB dengan komplikasi sepsis. Hasil uji perbandingan, diperoleh p-value sebesar $0,549 > 0,05$ yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna (signifikan) antara efek samping obat yang timbul pada pasien baru dengan pasien relaps.

Kata kunci: efek samping OAT, tuberkulosis, TB fase intensif dan lanjutan.

Pendahuluan

TB atau Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat menular melalui percikan dahak. Tuberkulosis bukan penyakit keturunan dan dapat disembuhkan dengan pengobatan teratur, diawasi oleh Pengawasan Minum Obat (PMO). Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB. Sebagian besar kuman TB menyerang paru tetapi bisa juga organ tubuh lainnya (1). Penyakit multisistemik dengan banyak manifestasi dan penyebab palingpumum dari kematian di seluruh dunia (2). Gejala tuberkulosis yang biasanya menyerang paru-paru menyebabkan batuk parah, demam, dan nyeri dada.(3)

Selain itu, ada beberapa gambaran karakteristik utama yang mempengaruhi risiko seseorang tertular infeksi dan penyakit yaitu, kontak langsung dengan pasien TB, malnutrisi, usia muda, diabetes serta pekerja kesehatan.(4) Komordibitas lain yang dapat mengakibatkan pengembangan menjadi penyakit aktif termasuk diabetes yang tidak terkontrol, sepsis, gagal ginjal, malnutrisi, merokok, kemoterapi, transplantasi organ, dan terapi kortikosteroid jangka Panjang (5).

Berdasarkan data jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (data per 17 Mei 2018). Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus baru TBC tahun 2017 pada laki-laki 1,4 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan. Berdasarkan Survei Prevalensi Tuberkulosis prevalensi pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dibandingkan pada perempuan. Selain itu juga, yang sering terjadi di negara-negara lain seperti India, China dan Nigeria. Hal ini terjadi kemungkinan karena laki-laki lebih terpapar pada faktor risiko TBC misalnya merokok dan kurangnya ketidakpatuhan minum obat. Hasil survei ditemukan bahwa dari seluruh partisipan laki-laki yang merokok sebanyak 68,5% dan hanya 3,7% partisipan perempuan yang merokok.⁶

Sedangkan Jumlah kasus TB Paru yang ditemukan dan tercatat dalam laporan berdasarkan kabupaten/kota per 100.000

penduduk, antara 35,25/100.000 (Kab. Subang) hingga 428,68 (Kota Cirebon) dengan rata rata 136,13, Terdapat 14 Kab/Kota dengan *Case Notification Rate* (CNR) dibawah Jawa Barat (120,58), yaitu Kab Subang, Kab Bekasi, Kab Karawang, Kab Bandung Barat, Kab Purwakarta, Kab Indramayu, Kab Pangandaran, Kab Tasikmalaya, Kota Bandung, Kab Garut, Kota Cimahi dan Kab Ciamis (1). Pada daerah Jawa Barat jumlah kasus Tuberkulosis berdasarkan jenis kelamin pada laki-laki sebanyak 54.424 (54,75%) dan pada wanita sebanyak 44.972 (45,25%) dengan total jumlah 99.398 (6).

Pengendalian TB yang menjadi rekomendasi WHO adalah penerapan strategi pengobatan jangka pendek dengan pengawasan langsung atau *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS). Strategi DOTS mempunyai lima buah komponen kunci, yaitu dengan peningkatan dan kesinambungan pendanaan; penemuan kasus dengan melalui pemeriksaan dahak mikroskopis yang terjamin mutunya; pengobatan yang standar dengan supervisi dan dukungan bagi pasien penderita; sistem pengelolaan dan ketersediaan obat anti tuberkulosis (OAT) yang efektif; dan sistem *monitoring*, pencatatan dan pelaporan yang mampu memberikan penilaian terhadap hasil pengobatan pasien dan kinerja program. Terapi OAT berlangsung dalam dua tahap, yaitu tahap intensif dan tahap lanjutan, dengan durasi total pada kategori I adalah enam bulan dan untuk kategori II adalah delapan bulan. OAT lini pertama terdiri dari Isoniazid (H), Rifampisin (R), Etambutol (E), Pirazinamid (Z), dan Streptomisin (S). Kategori I terdiri dari dua bulan Kombinasi Dosis Tetap (KDT) HRZE dan empat bulan KDT HR+S yang diberikan pada pasien baru. Kategori II terdiri dari dua bulan KDT HRZE+S, satu bulan KDT HRZE, dan lima bulan HR+E yang diberikan pada pasien yang pernah diobati sebelumnya (7).

Penatalaksanaan tuberkulosis menurut rekomendasi WHO saat ini membuat perbedaan yang jelas antara kasus baru yaitu, pasien yang didiagnosis dengan TB, yang tidak pernah memiliki pengobatan TB atau sebelumnya pernah menerima obat antituberkulosis selama kurang dari 30 hari dan kasus pemulihan yaitu dirawat sebelumnya selama lebih dari 30 hari (8).

Berdasarkan kondisi pengobatan TB yang memiliki durasi pemberian obat yang lama serta jenis obat yang banyak, akan muncul risiko tinggi timbulnya efek samping atau toksisitas. Oleh karena itu, peneliti akan melakukan penelitian mengenai monitoring efek samping obat Antituberkulosis fase intensif dan lanjutan pasien dewasa Tuberkulosis karena penelitian ini penting untuk mengevaluasi dan mengobservasi kondisi pasien TB (7).

Bakteri TB dapat menyerang bagian tubuh mana saja seperti ginjal, tulang belakang, dan otak. Tidak semua orang yang terinfeksi bakteri TB menjadi sakit. Akibatnya, ada dua kondisi terkait TB: infeksi TB laten dan penyakit TB. Jika tidak diobati dengan benar, penyakit TB bisa berakibat fatal (9).

Oleh karena itu dilakukan penelitian untuk mengetahui gambaran efek samping yang timbul obat TB di RSUD Kota Bandung antara pasien baru dan pasien relaps serta faktor-faktor yang menyebabkan kejadian efek samping saat pengobatan TB.

Bahan dan Metode

Jenis Penelitian

Pada penelitian ini, penulis menggunakan metode observasional deskriptif dengan pendekatan *cross sectional*. Penggunaan desain penelitian ini dimaksudkan agar diperoleh gambaran kejadian karakteristik pasien TB (jenis kelamin dan usia), status TB (jenis TB, jenis OAT), jenis efek samping serta waktu saat pertama kali efek samping tersebut muncul. Desain penelitian berdasarkan pada studi *cross sectional* yaitu studi yang sifatnya mengambil sampel waktu, sampel perilaku, sampel kejadian pada suatu saat tertentu saja. Desain studi cross-sectional adalah jenis desain studi observasional. Dalam studi cross-sectional, peneliti mengukur hasil dan paparan pada peserta penelitian pada saat yang sama (10).

Metode yang digunakan pada ini adalah penelitian deskriptif untuk mengetahui keberadaan variabel mandiri, baik satu variabel atau lebih (variabel yang berdiri sendiri atau variabel bebas) tanpa membuat perbedaan

variabel itu sendiri dan mencari hubungan dengan variabel lain (11).

Populasi dan Sampel

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien dewasa Tuberkulosis dengan usia ≥ 18 tahun dan ≤ 60 tahun dengan BTA positif yang dirawat di RSUD Kota Bandung dan tercatat dalam rekam medis rumah sakit.

Sampel yang dipilih merupakan seluruh pasien dewasa Tuberkulosis dengan usia ≥ 18 tahun dan ≤ 60 tahun dengan BTA positif yang dirawat di RSUD Kota Bandung, tercatat dalam rekam medis rumah sakit. Kriteria eksklusi dari penelitian ini berupa rekam medis yang datanya tidak lengkap dan data pasien yang sebelum didiagnosis TB paru sudah memiliki penyakit hati kronik, gangguan pendengaran, gangguan psikiatri, gangguan neurologi dan gagal ginjal. Sedangkan kriteria inklusi yaitu pasien TB paru dewasa yang berusia > 18 tahun dan < 60 tahun, BTA positif pada pengobatan intensif dan lanjutan serta pasien TB paru dewasa yang sedang menjalani rawat jalan fase intensif dan lanjutan di RSUD Kota Bandung.

Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini *Purposive Sampling*. *Purposive Sampling* adalah teknik pengambilan sampel sumber data dengan pertimbangan tertentu (12). Alasan menggunakan teknik *Purposive Sampling* adalah karena tidak semua sampel memiliki kriteria yang sesuai dengan fenomena yang diteliti. Oleh karena itu, sampel memiliki kriteria yang sesuai dengan fenomena yang diteliti.

Pengumpulan Data

Pengumpulan data pada penelitian ini dilakukan dengan pengambilan data yang ada di rekam medis pasien Tuberkulosis paru dengan BTA positif.

Analisis Data

Data dianalisis dengan menggunakan aplikasi SPSS 23.0 dengan analisis univariat dan bivariat.

Hasil dan Diskusi

Tabel 1 menjelaskan karakteristik pasien berdasarkan usia. Dari hasil penelitian diketahui bahwa mayoritas pasien baru TB sebanyak 32,65% berusia sekitar 26 - 35 tahun, sedangkan untuk pasien relaps (kambuh) mayoritas berusia sekitar 36 - 45 tahun sebanyak 40,82%. Gambaran Efek Samping Obat TB Pada Pasien Baru

Tabel 2 menjelaskan efek samping obat TB pada pasien baru dan pasien relaps. Dari hasil penelitian diketahui bahwa sebagian besar efek samping yang terjadi baik pada pasien baru maupun pasien relaps (kambuh) adalah gejala mual, muntah dan nafsu makan berkurang. **Tabel 3** menjelaskan perbandingan efek samping obat yang timbul pada pasien baru dengan pasien relaps. Dari hasil penelitian diketahui bahwa dari

27 pasien baru yang mengalami kejadian mual muntah, mayoritas pasien relaps (kambuh) sebanyak 69,2% mengalami mual muntah. Dari 5 pasien baru yang mengalami kejadian hepatitis, mayoritas pasien relaps sebanyak 71,4% mengalami kejadian mual muntah dan dari 3 pasien baru yang mengalami efek samping lain-lain seperti gatal dan berbicara tidak nyambung, mayoritas pasien relaps (kambuh) sebanyak 66,7% mengalami pre-ikterik (hepatitis). Dari hasil uji perbandingan, diperoleh p-value sebesar $0,549 > 0,05$ yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna (signifikan) antara efek samping obat yang timbul pada pasien baru dengan pasien relaps.

Tabel 1. Karakteristik Usia Subyek Penelitian

	Pasien Baru		Pasien Relaps (Kambuh)	
	f	%	f	%
17 - 25 tahun	9	18.37	0	0.00
26 - 35 tahun	16	32.65	5	10.20
36 - 45 tahun	11	22.45	20	40.82
46 - 55 tahun	5	10.20	12	24.49
56 - 65 tahun	5	10.20	8	16.33
Jumlah	49	100	49	100

Tabel 2. Efek Samping Pasien Baru TB

Minor	f	%	Major	f	%
Mual	13	48.14	Muntah	16	72.72
Kemerahan pada urin	1	3.70	Pre-ikterik	4	18.18
Kesemutan	0	0	Gatal	0	0
Sakit perut	0	0	Gangguan neurologis (bicara tidak nyambung)	2	9.00
Nafsu makan berkurang	10	37.00			
Nyeri sendi	3	11.11			
Jumlah	27	100		22	100

Tabel 3. Perbandingan Efek Samping Obat Yang Timbul Pada Pasien Baru dengan Pasien Relaps

Efek Samping Pasien Relaps	Efek Samping Pasien Baru						p-value
	Mual		Pre-ikterik		Lain-lain		
	f	%	f	%	f	%	
Mual, Muntah	27	69.2	5	71.4	1	33.3	
Pre-ikterik, Urin Kemerahan	8	20.5	1	14.3	2	66.7	0.549
Sakit Perut, Kesemutan	2	5.1	1	14.3	0	0.0	
Gatal, dan lain-lain	2	5.1	0	0.0	0	0.0	
Total	39	100	7	100	3	100	

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian di RSUD Kota Bandung pada bulan Januari 2020, diketahui proporsi pasien TB yang berjenis kelamin perempuan (51,2%) lebih banyak dibandingkan pasien laki-laki (48,98%). Hal ini terjadi dimungkinkan karena pada saat pengambilan sampel di periode tersebut lebih banyak pasien perempuan yang sedang menjalani pengobatan, dan lebih memenuhi kriteria inklusi dari penelitian ini. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang didapatkan bahwa penderita TB sebagian besar wanita sebanyak 63,64%, pada kisaran usia 17-35 tahun (13). Sedangkan menurut penelitian Alomar menyatakan hal yang sama bahwa penderita TB paru lebih banyak terjadi pada perempuan yang mengalami efek samping. Perempuan, dibandingkan laki-laki, memiliki berat badan dan ukuran organ yang lebih rendah, lebih banyak lemak di tubuh, perbedaan motilitas lambung dan laju filtrasi glomerulus yang lebih rendah. Perbedaan karakteristik ini mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik kinerja suatu obat (14). Pada hasil penelitian tersebut tidak sesuai dengan hasil yang diutarakan oleh Prawiti. *et al* yang menunjukkan bahwa paling banyak berjenis kelamin laki-laki (7). Sesuai dengan teori yang disebutkan oleh Naga yang menyatakan pada

penyakit TB paru jenis kelamin laki-laki lebih tinggi, ini terjadi karena faktor rokok dan minuman alkohol yang dapat menurunkan sistem pertahanan tubuh (15). Selain itu pada penelitian Iskandar yang menyimpulkan laki-laki lebih mudah terpapar *Mycobacterium tuberculosis* karena kebiasaan merokok yang dilakukan oleh pasien laki-laki. Oleh karena itu, rutinitas laki-laki yang lebih banyak berada di luar rumah yang dapat menimbulkan faktor pemicu terjadinya TB paru (16). Penelitian ini didukung oleh pernyataan Noor yang mengungkapkan bahwa perbedaan insiden jenis kelamin dapat timbul berupa bentuk anatomi, bentuk fisiologis dan sistem hormonal yang berbeda. Selanjutnya dari hasil kriteria usia diketahui bahwa pasien baru TB berusia 26-35 tahun (32,65%). Sedangkan untuk pasien relaps sekitar 36-45 tahun (40,82%). Usia pasien berpengaruh terhadap penyakit TB paru yang diderita (16). Menurut Pratiwi. *et al* (2018) efek samping pada OAT lebih banyak terjadi pada usia kelompok paling tua yaitu 50-59 tahun (7). Adapun hasil penelitian karakteristik umur pasien TB paru yang dapat dilihat pada tabel 4.2. Menurut Depkes (2010) usia pasien di golongkan menjadi 5 kelompok yang merupakan usia produktif, yaitu: Masa Remaja Akhir (17-25 tahun), Masa Dewasa Awal (26-35 tahun), Masa Dewasa Akhir (36-45 tahun), Masa Lansia Awal (46-55 tahun), Masa Lansia Akhir (56-65 tahun)

(1). Hasil dari penelitian ini menyimpulkan bahwa penderita TB paru diketahui terjadi pada Masa Dewasa Akhir (36-45 tahun) untuk pasien relaps (kambuh), sedangkan untuk pasien baru TB terjadi pada Masa Dewasa Awal (26-35 tahun). Kedua usia ini termasuk dalam usia produktif, didukung oleh penelitian Naga (2012) bahwa usia produktif lebih berisiko terjadinya TB paru. Sebagian besar TB paru berusia produktif antara 15-55 tahun. Pada usia lebih dari 55 tahun sistem imunologi seseorang menurun yang menyebabkan rentannya terhadap penyakit, termasuk salah satunya yaitu TB paru (15). Menurut Pertiwi (2011) menyimpulkan hal yang sama bahwa usia produktif lebih mudah terpapar *Mycobacterium tuberculosis* karena lebih sering berinteraksi dengan lingkungan sekitar, serta umumnya memiliki aktivitas cukup tinggi dalam kegiatan sehari-hari.¹⁸ Selain itu menurut hasil penelitian Ramappa. *et al* menyebutkan bahwa usia tua berkaitan erat dengan penurunan aliran darah ke hati dan perubahan distribusi dan metabolisme obat, sehingga berpotensi mengurangi efektivitas proses eliminasi obat (18).

Karakteristik selanjutnya yaitu berdasarkan hasil efek samping yang muncul dari keseluruhan pasien baru TB dan pasien relaps (kambuh) TB adalah gejala mual, muntah, dan nafsu makan berkurang. Hasil yang didapatkan tidak bermakna (signifikan) karena pada pasien baru TB dan pasien relaps memiliki keluhan efek samping yang sama setelah meminum OAT. Selain itu, kejadian efek samping yang sering dikeluhkan oleh pasien baru TB dan pasien relaps (kambuh) di antaranya adalah mual, muntah, pre-icteric hepatitis, urin kemerahan, sakit perut, kesemutan, gatal pada kulit, nafsu makan berkurang dan lain-lain (gangguan neurologis, nyeri sendi, kesemutan)(19). Hal ini sesuai dengan penelitian Farhanisa. *et al* yang menyebutkan bahwa mual merupakan efek samping kedua terbanyak dirasakan oleh pasien, di mana efek samping ini akan langsung dirasakan oleh pasien setelah selesai minum obat. Efek samping berikutnya menurut Farhanisa. *et al* yang dialami pasien yaitu lemas, muntah, gangguan pencernaan (sakit perut, mual dan muntah), nyeri sendi, gatal pada kulit dan

kesemutan. Selain itu pada penelitian Sari menyatakan bahwa efek samping OAT yang sering timbul pada bulan pertama pengobatan yaitu mual (13). Selanjutnya menurut Wiyati yang melakukan penelitian di Puskesmas Cimahi menyatakan bahwa hasil efek samping yang paling banyak terjadi adalah gangguan pencernaan (sakit perut, mual dan muntah) serta keluhan tidak nafsu makan (20). Akan tetapi, hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hasil yang di jelaskan oleh Prawiti. *et al* (2018) yang menyatakan bahwa efek samping terbanyak di RSUP Dr. Hassan Sadikin Bandung yaitu hepatotoksitas yang disebabkan oleh OAT jenis isoniazid, rifampisin dan pirazinamid. Ketiga obat tersebut akan dilakukan metabolisme di dalam hati sehingga proses tersebut diyakini sebagai akibat dari timbulnya hepatotoksitas. Dari hasil penelitian, diketahui paling banyak pasien baru TB mengalami mual dan muntah sebanyak 39 orang (79,59%) lalu pasien relaps (kambuh) mengalami mual dan muntah sebanyak 33 orang (67,35%).⁷ Hal ini sesuai dengan yang diutarakan oleh Farhanisa. *et al* bahwa pasien yang paling sering mengalami efek samping yaitu mual dan muntah 72,73%. Selain itu, menurut Revino (2014) menyebutkan hal yang sama bahwa mual dan muntah merupakan efek samping yang paling sering ditemukan dibandingkan efek samping lainnya 79,8% dan 78,9%. Berdasarkan hasil penelitian yang di dapat, bahwa kejadian terbanyak pada pasien baru TB dan pasien relaps TB adalah mual dan muntah, menurut PDPI mual dan muntah dapat diakibatnya dari jenis OAT Rifampisin (13). Selanjutnya, selain efek samping mual dan muntah pada penelitian ini yaitu pre-icterik dan urin kemerahan sebanyak 7 orang (14,29%) untuk pasien baru TB dan 11 orang (22,45%) untuk pasien relaps (kambuh). Hal ini sejalan dengan yang diutarakan oleh Farhanisa. *et al* bahwa 2 dari 11 orang responden (18,18%) mengatakan efek samping yang dirasakan adalah urin kemerahan. Hal ini terjadi karena proses metabolisme rifampisin. Selain itu, efek samping yang terjadi pada penelitian ini adalah gangguan pencernaan (sakit perut) dan kesemutan sebanyak 3 orang (6,12%) pada pasien relaps TB (kambuh), gatal dan lain-lain (gangguan neurologis, nyeri sendi) 3 orang (6,12%) pada

pasien baru TB dan 2 orang (4,8%) pada pasien relaps (kambuh) TB (12). Menurut PDPI dari beberapa keluhan efek samping di atas disebabkan oleh sebagian besar OAT. Mekanisme OAT selain rifampisin di antaranya adalah Isoniazid (INH), Isoniazid masuk ke dalam MTB bentuk *prodrug*. Kemudian, INH akan diaktivasi oleh enzim katalase perioksidase (KatG) yang dikode oleh gen KatG. Spesies aktif INH kemungkinan adalah suatu radikal isonicotinic acyl yang selanjutnya membentuk *adduct* (produk dari penambahan langsung dua atau lebih molekul berbeda sehingga terbentuk produk reaksi tunggal dengan kandungan semua atom dari semua komponen (21).

Selanjutnya pirazinamid adalah suatu *prodrug* sehingga perlu dikonversi dalam bentuk aktifnya, yaitu asam piazinoat (POA), oleh enzim pirazinamidase (PZase) atau nikotinamidase mikobakteri. Asam piazinoat diperkirakan bekerja melalui penghambatan sistem enzim *fatty acid synthase* (FAS) I yang berperan penting dalam sintesis asam mikolat MTB yang sedang memperbanyak diri. Setelah itu Etambutol, obat ini menghambat enzim arabinosil transferase (embB) yang terlibat dalam biosintesis dinding sel (20).

Hasil Analisis Bivariat

Berdasarkan hasil analisis bivariat, diperoleh nilai sebesar $0,549 > 0,05 (\alpha)$ sehingga menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna (signifikan) antara efek samping obat yang timbul pada pasien baru dengan pasien relaps. Hal ini sejalan dengan penelitian Rahmayanti bahwa tidak terdapat perbedaan efek samping pada pasien baru dan pasien relaps (21). Selain itu pada penelitian Pratiwi. *et al* menyebutkan pada pasien yang menjalani perawatan intensif maupun lanjutan memiliki nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efek samping OAT dengan pasien baru dan pasien relaps. Menurut Rahmayanti yang dikutip dari Depkes RI sekitar 75% pasien tuberkulosis adalah usia yang paling produktif secara ekonomis (15-50 tahun) yang memiliki dampak sosial ekonomi di masyarakat. Penderita TB paru usia tua berhubungan dengan penurunan kekebalan tubuh yang disebabkan penyakit

kronik dan pada usia tua juga sering timbul efek samping yang cukup berat (7). Selain dari faktor usia, berdasarkan hasil penelitian Wulandari (2015) bahwa pengobatan yang tidak teratur dan kombinasi yang tidak lengkap diduga telah mengakibatkan kekebalan tubuh ganda kuman TB terhadap OAT. Oleh karena itu penting sekali bagi penderita untuk menyelesaikan program terapi dengan baik, dengan kata lain, kepatuhan penderita bagi kesembuhan penyakit TB (23). Hal ini sesuai dengan penelitian Rian S (2010), dimana hasil penelitian yang didapat bahwa terdapat pengaruh efek samping OAT terhadap kepatuhan berobat TB paru. Hasil analisisnya didapatkan bahwa penderita TB paru yang mempunyai keluhan efek samping OAT berisiko besar 2,84 kali untuk terjadinya ketidakpatuhan berobat dibandingkan yang tidak memiliki keluhan (24).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan yang telah dijelaskan pada bab sebelumnya, maka penulis mengambil beberapa kesimpulan sebagai berikut:

1. Sebagian besar efek samping obat TB yang timbul pada pasien baru adalah kejadian mual muntah (79,59%).
2. Sebagian besar efek samping obat TB yang timbul pada pasien relaps adalah kejadian mual muntah (67,35%), dan
3. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna efek samping obat TB yang timbul pada pasien baru dengan pasien relaps, p -value $0,549 > 0,05$.

Referensi

1. Kemenkes RI. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkolisis 2011-2014. 2011;92.
2. Herchline T. Tuberculosis. medscape [Internet]. 2020;5(2):30-5. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/230802-overview#aw2aab6b2b5aa>
3. Fogel N. Tuberculosis: A disease without boundaries. Tuberculosis [Internet]. 2015;95(5):527-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2015.05.017>

4. Padmanesan N, James Wood C Raina. Risk Factors of Tuberculosis [Internet]. 2013. p. 10–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3583136/>
5. Singer-Leshinsky S. Pulmonary tuberculosis: Improving diagnosis and management. *J Am Acad Physician Assist.* 2016;29(2):20–5.
6. Kemenkes RI. Infodatin TB. 2020; Available from: www.who.int/gho/mortality_burden_disease/cause_death/top10/en/
7. Pratiwi EP., Rohmawaty E., Kulsum ID. Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis Kategori I dan II Pasien Tuberkolosis Paru Dewasa di Rumah Sakit Hasan Sadikin. *Indones J Clin Pharm.* 2018;7(4):252.
8. Alimuddin Zumla., Jeremiah Chakaya RC. The Lancet Respiratory Medicine. *Lancet* [Internet]. 2015;3(3):220–34. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00063-6)
9. Division of Tuberculosis Elimination. Tuberculosis. CDC [Internet]. 2019; Available from: [https://www.cdc.gov/niosh/topics/indoorenv/default.html#:~:text=Indoor environmental quality \(IEQ\) refers,air quality%2C and damp conditions. %0Ahttp://www.cdc.gov/tb/topic/populations/default.htm](https://www.cdc.gov/niosh/topics/indoorenv/default.html#:~:text=Indoor environmental quality (IEQ) refers,air quality%2C and damp conditions. %0Ahttp://www.cdc.gov/tb/topic/populations/default.htm)
10. Muhadjir N. Metodologi Penelitian Kualitatif. Daerah Istimewa Yogyakarta: Rake Sarasinn; 2011.
11. Setia, Maninder Singh. 2016. Methodology Series Module 3: Cross-sectional Studies. *Indian Journal of Dermatology.* 2016 May-June; 61(3):261-264.
12. Sugiyono. Metode Penelitian Kuantitatif. Bandung: Alfabeta; 2016.
13. Farhanisa., Eka Kartika., Esy Nansy. Kejadian Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Kategori I Pada Pasien TB Paru di Unit Pengobatan Penyakit Paru-Paru (UP4) Provinsi Kalimantan Barat. 2013;29(32): 209–12.
14. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J* [Internet]. 2014;22(2):83–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jps.2013.02.003>
15. Naga S. Ilmu Penyakit Dalam. Daerah Istimewa Yogyakarta: Diva Press; 2012.
16. Iskandar. Metodologi Penelitian Pendidikan dan Sosial. Gaung, editor. Jakarta;
17. N. Noor. Epidemiologi. Rineka Cipta, editor. Jakarta; 2008.
18. Pertiwi RN. Hubungan antara karakteristik individu, praktik hygiene dan sanitasi lingkungan dengan kejadian tuberkulosis di Kecamatan Semarang Utara tahun 2011. *Kesehat Masy Univ Diponegoro* [Internet]. 2012;1(2):435–45.
19. Vidyasagar Ramappa GPA. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. NCBI [Internet]. 2013;3(1):37–49.
20. Wiyati T., Irawati D., Budiyono II. Studi Efek Samping Obat dan Penanganannya Pada Pasien TB Paru di Puskesmas Melong Asih, Cimahi. *Pharm Sci Technol.* 2014;III(1):23–30.
21. Indonesia PDP. Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia. 2011.
22. Rahmayanti N. Evaluasi Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis pada pasien tuberkulosis paru di rumah sakit umum daerah pandan arang boyolali periode tahun 2016. *J Farm Surakarta* [Internet]. 2017;1(3):43.
23. Wulandari D. Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Pasien Tuberkulosis Paru Tahap Lanjutan Untuk Minum Obat di RS Rumah Sehat Terpadu Tahun 2015. *J Adm Rumah Sakit.* 2015;2(1):17–28.
24. Rian S. Pengaruh Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis terhadap Kejadian Default di Rumah Sakit Islam Pondok Kopi Jakarta Timur Januari 200-Mei 2010. Tesis [Internet]. 2010;38. Available from: <http://lib.ui.ac.id/file?file=digital/20303465-T 30831-Pengaruh efek-full text.pdf>.

Potensi Daun Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai Agen Anti-Hipergikemia: Studi Literatur

Ikhwan Yuda Kusuma^{1*}, Yuyun Pujiarti¹, Galih Samodra¹

Artikel Review

Abstract: *Diabetes mellitus (DM) is a carbohydrate metabolism disorder characterized by high blood sugar levels (hyperglycemia). According to data from the International Diabetes Federation (IDF) 2017, the number of people with diabetes has reached 415 million and is expected to continue to increase in 2040 to around 642 million (55%). One alternative treatment for diabetes is herbal plants, including *Moringa oleifera* leaves which are rich in nutrients, such as phytochemicals, carotene, flavonoid compounds, phenolic compounds, calcium, iron, protein, vitamins, and contain antioxidants that can stabilize free radicals. So that it can be used as protection against diabetes mellitus. This study aimed to determine the potential of *Moringa oleifera* leaves in reducing blood sugar levels based on the scientific data collected. This research uses the Literature Review method by searching scientific journals online on the PubMed, Science Direct, and Google Scholar databases published in 2010-2020 with data collection techniques using the PICO approach (Population, Intervention, Comparison, Outcome). The results of reviews in several journals, *Moringa oleifera* leaves have the potential to significantly reduce blood sugar levels both in experimental and clinical trials; even the use of a combination of metformin and *moringa oleifera* shows a significant effect on lipid profile, insulin resistance, blood glucose reduction, and significant weight loss compared with metformin alone. This indicates that *Moringa* leaves are proven to have the effect of lowering glucose levels in the blood.*

Keywords: *diabetes mellitus, antidiabetic, *Moringa oleifera* leaves*

Abstrak: Diabetes melitus (DM) dikenal sebagai gangguan metabolisme karbohidrat yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah (hiperglikemia). Menurut data *International Diabetes Federation (IDF) 2017*, jumlah diabetisi mencapai 415 juta jiwa dan diperkirakan akan terus meningkat pada tahun 2040 sekitar 642 juta jiwa (55%). Salah satu alternatif pengobatan untuk menanggulangi penyakit diabetes yaitu tanaman herbal diantaranya daun kelor (*Moringa oleifera*) yang kaya akan nutrisi, seperti phytochemical, karoten, senyawa flavonoid, senyawa phenoid, kalsium, besi, protein, vitamin serta memiliki kandungan antioksidan yang dapat menstabilkan radikal bebas sehingga dapat dijadikan proteksi terhadap diabetes melitus. Tujuan Penelitian ini yaitu untuk mengetahui potensi daun kelor (*Moringa oleifera*) dalam menurunkan kadar gula darah berdasarkan data ilmiah yang dikumpulkan. Metode penelitian ini menggunakan metode *literatur Review* dengan pencarian jurnal ilmiah secara online pada database *Science Direct* dan *Google Scholar* terbitan tahun 2010-2020 dengan teknik pengumpulan data menggunakan pendekatan PICO (*Population, Intervention, Comparasion, Outcome*). Hasil tinjauan literatur beberapa jurnal, daun kelor (*Moringa oleifera*) berpotensi sebagai penurun kadar glukosa darah yang sangat efektif, selain itu daun kelor (*moringa oleifera*) menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap profil lipid, resistensi insulin, penurunan glukosa darah, dan penurunan berat badan secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa daun *Moringa oleifera* terbukti memiliki efek dapat menurunkan kadar gukosa dalam darah.

¹Fakultas Kesehatan, Program Studi Farmasi, Universitas Harapan Bangsa

Korespondensi:

Ikhwan Yuda Kusuma
ikhwanyudakusuma@uhb.ac.id

Kata kunci: *diabetes melitus, antidiabetik, daun kelor (*Moringa oleifera*)*

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan glukosa darah tinggi yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi kronik seperti komplikasi mikrovaskular, makrovaskular kronik serta neuropati[1]. Menurut data International Diabetes Federation (IDF, 2017) jumlah penderita diabetes mencapai 415 juta jiwa dan diperkirakan akan terus meningkat pada tahun 2040 sekitar 642 juta jiwa (55%)[2]. Prevalensi penyakit Diabetes Mellitus (DM) di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun meningkat dari 1,5% pada tahun 2013 menjadi 2,0% pada tahun 2018, dengan prevalensi tertinggi di provinsi DKI Jakarta [3].

Penatalaksanaan terapi DM dapat meliputi terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non farmakologi berupa diet dan olahraga yang teratur, sedangkan terapi farmakologi dapat menggunakan oral antidiabetik ataupun insulin dan juga dapat diberikan terapi alternatif berupa penggunaan senyawa dari tanaman yang memiliki efek untuk menurunkan kadar gula darah. Terapi alternatif sendiri yaitu pengobatan alternatif yang memanfaatkan tanaman obat sebagai media penyembuhan penyakit [4]. Tanaman yang memiliki efek untuk menurunkan kadar gula darah salah satunya adalah daun kelor (*Moringa oleifera*). Daun kelor kaya akan nutrisi, seperti kalium, karoten, senyawa flavonoid, senyawa phenoid, kalsium, besi, protein, dan vitamin B1, B2. *Moringa oleifera* memiliki kandungan antioksidan, dimana antioksidan dapat menstabilkan radikal bebas dan menghambat proses oksidasi sebuah substrat sehingga antioksidan dapat dijadikan proteksi terhadap diabetes melitus[5].

Hasil penelitian sebelumnya Gupta et al. (2012) menyatakan bahwa terdapat kandungan metabolit sekunder pada ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) yaitu *quercetin* dan *kaempferol* (flavonoid) yang dapat mempertahankan sel β pankreas dari kerusakan dan meningkatkan pertahanan sel serta meminimalkan hiperglikemia[6]. *Quercetin* merupakan inhibitor enzim α -amilase yang berfungsi dalam pemecahan karbohidrat, sehingga proses

pemecahan dan absorpsi karbohidrat akan terganggu, dan dapat menurunkan kadar glukosa darah pada hiperglikemia[7]. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi daun kelor (*Moringa oleifera*) sebagai alternatif untuk menurunkan kadar gula darah yang dimakan ditinjau dari beberapa jurnal penelitian dan dirangkum dalam penelitian tinjauan ini.

Metode Penelitian

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan *Literature Review* yang dipaparkan secara deskriptif.

Sumber Data

Sumber data yang digunakan berupa sumber data sekunder meliputi artikel ilmiah yang sudah dipublikasi berkaitan dengan materi yang akan dibahas.

Teknik Pengumpulan Data

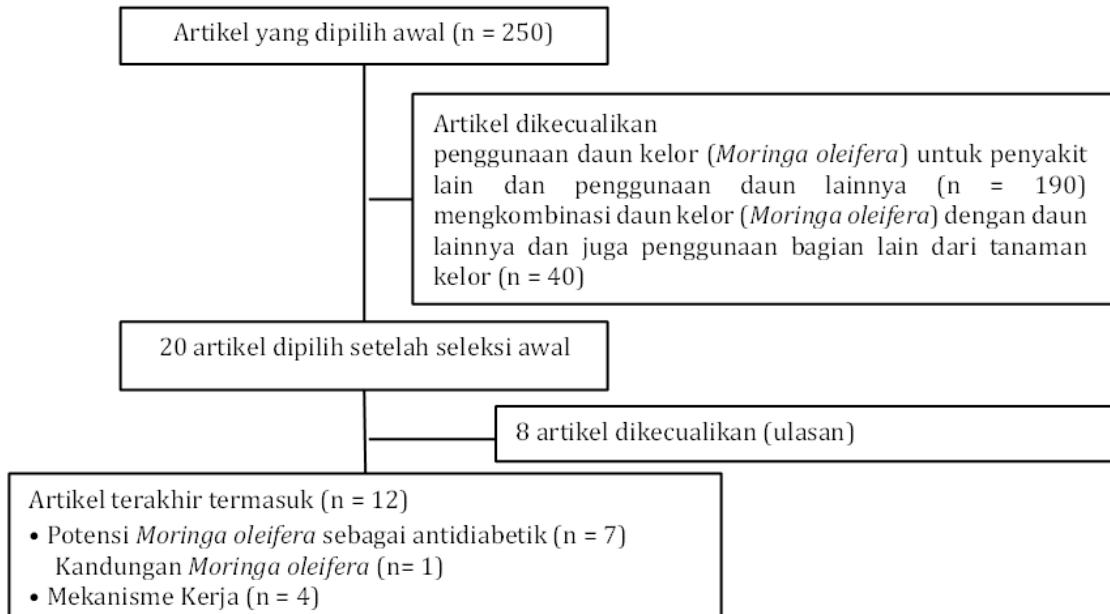
Teknik pengumpulan data dilakukan berdasarkan kriteria inklusi yaitu pemberian daun kelor (*Moringa oleifera*) untuk pengobatan diabetes melitus (DM) dan kriteria eksklusinya meliputi kombinasi daun kelor (*Moringa oleifera*) dan daun tanaman lainnya untuk pengobatan diabetes melitus. Metode pencarian literatur menggunakan jurnal internasional maupun nasional tentang daun kelor (*Moringa oleifera*) untuk antidiabetes pada periode sepuluh tahun terakhir (2010-2020), yang dilakukan secara online pada database *Science Direct* dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci “*Daun Kelor (Moringa oleifera); antidiabetes*” “*Daun Kelor (Moringa oleifera); blood glucose*”, dengan menggunakan pendekatan PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome).

Hasil dan Diskusi

Artikel penelitian yang memuat “*Daun Kelor (Moringa oleifera); antidiabetes*” “*Daun Kelor (Moringa oleifera); blood glucose*” ditemukan sebanyak 250 artikel. Dari 250 artikel yang terkumpul terdapat 190 artikel tidak memenuhi kriteria dikarenakan penggunaan daun kelor (*Moringa oleifera*) untuk penyakit lain, serta penggunaan daun lainnya selain daun kelor dan 40 artikel yang mengkombinasikan daun kelor

(*Moringa oleifera*) dengan daun lainnya dan juga penggunaan bagian lain dari tanaman kelor. Dalam seleksi awal terpilih 20 artikel. Dari 20 artikel tersebut dilakukan ekstraksi lagi dan ditemukan 8 artikel yang tidak sesuai setelah

proses *review* hasil penelitian. Sehingga didapatkan hasil akhir yaitu 12 artikel yang memenuhi kriteria untuk penyusunan penelitian *literature review*. Hasil diagram alir pemilihan artikel dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Hasil diagram alir pemilihan artikel

Daun kelor adalah tanaman herbal yang mengandung antioksidan sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah dan *reactive oxygen species* (ROS). Hiperglikemia dapat memicu terjadinya autooksidasi glukosa yang akan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Jumlah ROS yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif yaitu tidak seimbangnya jumlah antara radikal bebas dengan antioksidan dalam tubuh sehingga mengakibatkan kerusakan membrane sel ditandai dengan penurunan antioksidan tubuh yang akan mempengaruhi kerentanan berbagai jaringan pada stres oksidatif, komplikasi dalam diabetes dan memperparah kerusakan sel beta pankreas[8].

Daun kelor kaya akan nutrisi, seperti kalium, karoten, senyawa flavonoid, senyawa phenoid,

kalsium, besi, protein, dan vitamin B1, B2. Daun kelor mengandung antioksidan seperti flavonoid, vitamin A, vitamin C, vitamin B1 dan vitamin B2 yang tinggi yang dapat menurunkan glukosa darah dalam tubuh, vitamin E juga mengurangi stress oksidatif[9].

Gupta *et al.* (2012) menyatakan bahwa *Moringa oleifera* memberikan efek perlindungan terhadap diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ) dan dapat menginduksi penurunan glukosa serum dan nitrat oksida secara signifikan, dengan peningkatan yang bersamaan pada insulin serum dan kadar protein, juga menyebutkan terdapat dua komponen kimia yang diisolasi dari ekstrak daun kelor yaitu *quercetin* dan *kaempferol*[6]. *Quercetin* dan *kaempferol* adalah senyawa flavonoid yang berpotensi dalam penggunaan terapeutik yang berperan sebagai antioksidan

dengan menginduksi sekresi insulin dari sel β pankreas sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah.

Quercetin dengan konsentrasi tinggi banyak ditemukan pada daun kelor (*Moringa oleifera*). Aktivitas *quercetin* sebagai antioksidan bekerja dengan menurunkan peroksidasi lipid (MDA) dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, dan mampu menstimulasi sel-sel progenitor pada saluran pankreas untuk berdiferensiasi membentuk sel pulau Langerhans baru atau sel endokrin sehingga pemberian ekstrak daun *Moringa oleifera* yang mempunyai kandungan di berbagai vitamin, mineral, dan asam amino esensial yang akan berguna dalam regenerasi sel[10]. *Quercetin* bekerja dengan menghambat produksi LPS (*Lipopolysaccharide*) atau sitokin *Macrophages Like Cell* dengan meregulasi ekspresi protein iNOS (*Nitric oxide synthase*) yaitu molekul pensinyalan seluler untuk membantu memodulasi sekresi insulin dan transkripsi MRA (*Mesenteric Resistance artery*). Sehingga dapat mencegah terbentuknya ROS dan kematian sel beta pulau Langerhans pankreas, bahkan *quercetin* meregenerasi sel beta pankreas yang telah terdegradasi[7].

Moringa oleifera dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan. Penelitian Manohar *et al.* (2012) menyebutkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor sebesar 200 mg/kg menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan yaitu sebesar 14,01%[11]. Aktivitas antihiperglykemik ini disebabkan adanya kandungan flavonoid yang terlibat dalam stimulasi sel β dan sekresi insulin preformed yang memainkan peran penting dalam aksi hipoglikemik. Penelitian ini didukung oleh Hemant *et al.* (2014) dimana pemberian ekstrak daun kelor sebesar 200 mg/kg menunjukkan penurunan kadar glukosa darah secara signifikan serta menurunkan kadar SGOT, SGPT dan kreatinin pada tikus diabetes[12]. Hal ini terjadi karena adanya flavonoid, yang membantu mempercepat proses penyembuhan alami dan dapat meningkatkan kontrol glikemik pada tikus diabetes. *Moringa oleifera* bekerja dengan meningkatkan sekresi pankreas insulin dari sel pulau Langerhans. Komponen bioaktif fenol utama daun *Moringa oleifera* yang merupakan

golongan flavonoid adalah *quercetin* yang mempunyai kemampuan untuk mengikat atom atau sebagai *scavenging* bagi radikal bebas sehingga tidak terbentuk ROS berlebihan. Aktivitas yang kuat sebagai *scavenger* yang mampu meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) dan juga *catalase* (CAT). SOD adalah garis pertahanan pertama terhadap ROS yang mengkonversi H_2O_2 selanjutnya *catalase* melakukan detoksifikasi H_2O_2 menjadi molekul oksigen dan air. Potensi sebagai *scavenging* hidrogen peroksida dari ekstrak etanol *Moringa oleifera* lebih tinggi dibandingkan dengan asam askorbat. Keadaan ini memperlihatkan bahwa ekstrak dapat melindungi sel dari kerusakan oksidatif, khususnya kerusakan DNA oleh karena paparan hidrogen peroksida[13].

Penelitian Leone Alesandro *et al.* (2018), pemberian serbuk daun kelor (*Moringa oleifera*) dalam makanan yang diberikan kepada 17 penderita diabetes Saharawi dan 10 subjek sehat, terdapat pengaruh pemberian serbuk daun kelor terhadap penurunan kadar gula darah postprandial[14]. Kandungan metabolit sekunder dalam daun kelor, seperti flavonoid dan asam fenolik, telah terlibat dalam metabolisme karbohidrat karena mereka menghambat α -glukosidase dan α -amilase. *Rutin* menghambat aktivitas α -glukosidase secara *in vitro* dengan langsung mengikat enzim melalui ikatan hidrofobik. Selain itu, kaempferol menghambat aktivitas α -glukosidase secara *in vitro* dengan mengikat enzim melalui ikatan hidrogen dan gaya *van der Waals*, dan pengikatan ini menghasilkan perubahan konformasi α -glukosidase. *Quercetin* menampilkan lebih banyak aktivitas penghambatan melalui penghambatan aktivitas maltase dan sukrase secara *in vitro* dan *in vivo*. Selain itu, *quercetin* menghambat serapan yang dimediasi GLUT2 secara *in vitro* dan menurunkan kadar glukosa darah postprandial pada tikus diabetes ketika diberikan secara oral dengan glukosa dibandingkan dengan pemberian glukosa saja. Juga beberapa asam fenolik, seperti asam klorogenik, *ferulic*, *caffeic*, dan *tannic*, dapat berinteraksi dengan penyerapan glukosa dari usus melalui penghambatan transporter glukosa yang dimediasi SGLT1 yang bergantung pada natrium.

Moringa oleifera memiliki aktivitas hipoglikemik yang signifikan, tergantung dosis pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan dan hampir sama efektifnya dengan obat standar (tolbutamid)[15]. *Moringa Oleifera* juga dapat digunakan sebagai suplemen selain metformin untuk pengobatan sindrom metabolik. Sindrom metabolik adalah faktor risiko multipleks yang ditandai oleh adanya obesitas, hiperglikemia, resistensi insulin dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Penggunaan kombinasi metformin dan *moringa oleifera* menunjukkan pengaruh yang signifikan dari profil lipid, resistensi insulin, penurunan glukosa darah, dan penurunan berat badan secara signifikan dibandingkan dengan penggunaan metformin saja. *Moringa oleifera* akan meningkatkan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik, menurunkan secara signifikan glukosa darah pada DM tipe 2 yang terkait dengan penurunan berat badan. *Moringa oleifera* menunjukkan penurunan yang signifikan dalam mediator proinflamasi (TNF- α) yang berperan dalam peningkatan kepekaan insulin dan mengurangi peradangan yang dikaitkan dengan sindrom metabolik[16]. *Moringa oleifera* sebagai anti-inflamasi bekerja dengan menurunkan kadar TNF- α melalui hambatan terhadap *nuclear factor kappa B* (NF- κ B). NF- κ B menjadi aktif karena stimulus agen-agen ROS yang menyebabkan disfungsi endotel, *pathogen exposure*, kerusakan DNA, dan stres fisik. NF- κ B itu sendiri berfungsi dalam mengontrol ekspresi gen yang mengkode sitokin proinflamasi dan kemokin seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan protein lainnya. NF- κ B akan melemahkan respons inflamasi dengan menghambat proses radang pulau Langerhans (insulitis)[17].

Dari uraian penelitian-penelitian terkait aktivitas antidiabetes daun kelor (*Moringa oleifera*) yang telah dilakukan terlihat bahwa daun kelor memiliki efek untuk menurunkan kadar gula darah secara signifikan, *Moringa oleifera* dapat mempertahankan sel β pankreas dari kerusakan dan meningkatkan pertahanan sel serta meminimalkan hiperglikemia yang dapat menginduksi diabetes mellitus. Flavonoid yang terkandung dalam daun kelor mampu bekerja sebagai insulin sekretagog atau insulin mimetik,

yang akhirnya meminimalisir komplikasi diabetes, oleh karena itu daun kelor (*Moringa oleifera*) dapat dijadikan pendukung dalam manajemen pengobatan alternatif untuk antidiabetes.

Kesimpulan

Dari hasil tinjauan literatur beberapa jurnal, daun kelor (*Moringa oleifera*) berpotensi sebagai penurun kadar glukosa darah yang sangat efektif, selain itu daun kelor (*moringa oleifera*) menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap profil lipid, resistensi insulin, penurunan glukosa darah, dan penurunan berat badan secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa daun *Moringa oleifera* terbukti memiliki efek dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Universitas Harapan Bangsa dan Ikatan Apoteker Indonesia.

Referensi

1. Dipiro JT, Talbert RL, Yee CG, Matzke RG, Wells G.B. 2016. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach* (10th ed.). New York USA: The McGraw-Hill companies.
2. Ogurtsova K, da Rocha FJD, Huang, Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;12(8):40–50.
3. RISKESDAS. 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018. Jakarta: Kemenkes RI.
4. Hanim R, Darusman HS, Rahminiwati M. Studi karakteristik tipe diabetes pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi deksametason. *J Vet*, Maret 2018;19(1):1–10.
5. Satrianawaty LD, Sumarno TM, Prabowo S. Pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar kolesterol HDL tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar hiperglikemia dengan induksi aloksan. *Hang Tuah Med J.* 2019;17(1):30–43.
6. Gupta R, Mathur M, Bajaj VK, Katariya P, Yadav S, Kamal,R. Evaluation of antidiabetic

- and antioxidant activity of *Moringa oleifera* in experimental diabetes. *J Diabetes*. 2012; 4(2):164–71.
7. Chandradevi WA, Avesina M, Anggriyawanti DP, Purnama ER. Pemanfaatan daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap pemulihan struktur pankreas mencit diabetik. *Biotropic J Trop Biol*. 2018.
8. Safitri, Y. Pengaruh pemberian rebusan daun kelor terhadap kadar gula darah pada penderita DM tipe 2 di Kelurahan Bangkinang kota wilayah kerja puskesmas tahun 2017. *J Ners*. 2018;2(2).
9. Munim A, Alwi MK, Syam A. Pengaruh pemberian tepung daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap penurunan glukosa darah pada penderita pradiabetes di wilayah kerja puskesmas samata kab. gowa. *J Ilm Kesehat Diagnosis*. 2019;13(6):605–11.
10. Sulistyorini R, Johan A, Djamiatun K. Pengaruh ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*) pada ekspresi insulin dan insulitis tikus diabetes melitus. *Maj Kedokt Bandung*. 2015;47(2):69–76.
11. Manohar VS, Jayasree T, Kishore KK, Rupa LM, Dixit R, Chandrasekhar N. Evaluation of hypoglycemic and antihyperglycemic effect of freshly prepared aqueous extract of *Moringa oleifera* leaves in normal and diabetic rabbits. *J Chem Pharm Res*. 2012;4(1):249–53.
12. Une HD, Shingane P, Patave TR. A study on the effects of *Moringa oleifera* lam. pod extract on alloxan induced diabetic rats. 2014.
13. Ogbunugafor H, Igwo-Ezikpe M, Igwilo I, Ozumba N, Adenekan S, Ugochukwu, C. In vitro and in vivo evaluation of antioxidant properties of *Moringa oleifera* ethanolic leaves extract and effect on serum lipid indices in rat. Vol. 5, *Macedonian Journal of Medical Sciences*. vivo; 2012. p. 397–403.
14. Leone A, Bertoli S, Di Lello S, Bassoli A, Rivasenghi S, Borgonovo G. Effect of *Moringa oleifera* leaf powder on postprandial blood glucose response: In vivo study on Saharawi people living in refugee camps. *Nutrients*. 2018;10(10):1494.
15. Edoga CO, Njoku OO, Amadi EN, Okeke JJ. Blood sugar lowering effect of *Moringa oleifera* Lam in albino rats. *Int J Sci Technol*. 2013;3(1):88–90.
16. Daba M-H, El-masry A, El-Karef A. Effect of *Moringa oleifera* with and without metformin on an experimental model of metabolic syndrome in rats. *Int J Adv Res*. 2015;3:1624–32.
17. Rifaai RA, El-Tahawy NF, Saber EA, Ahmed R. Effect of quercetin on the endocrine pancreas of the experimentally induced diabetes in male albino rats: a histological and immunohistochemical study. *J Diabetes Metab*. 2012;3(182):2.

Penetapan Kadar Fenolik Ekstrak Metanol Rumput *Polygala* (*Polygala paniculata* L.) dengan Metode KLT-Densitometri

Aktsar Roskiana Ahmad^{1*}, Dwiyanti Puspitasari¹, Virsa Handayani¹

Artikel Penelitian

Abstract: *Polygala* grass (*Polygala paniculata* L.) is a plant that grows a lot in the Enrekang area, South Sulawesi. *Polygala* grass (*Polygala paniculata* L.) belongs to the Polygalaceae family which is widely used by the community as a medicine to treat wound. This study aims to determine the phenolic content in the methanol extract of *Polygala* grass (*Polygala paniculata* L.). Methanol extract of *Polygala* grass (*Polygala paniculata* L.) was obtained by maceration method with methanol P as solvent. Chemical component analysis used thin layer chromatography (TLC) method which was marked by the appearance of stains. The determination of phenolic content of methanol extract of *Polygala* grass (*Polygala paniculata* L.) using the TLC-Densitometry method. The results showed that the phytochemical test on the methanol extract of *Polygala* grass (*Polygala paniculata* L.) was positive for 35,280 μ g of phenolic compounds.

Keywords: phenolic compound, *Polygala paniculata*, *Polygala* grass, TLC, densitometry

Abstrak: Rumput polygala (*Polygala paniculata* L.) merupakan salah satu tumbuhan yang banyak tumbuh di daerah Enrekang, Sulawesi Selatan. Rumput polygala (*Polygala paniculata* L.) termasuk dalam suku Polygalaceae banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat luka. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan kadar fenolik pada ekstrak metanol rumput polygala (*Polygala paniculata* L.). Ekstrak metanol rumput polygala (*Polygala paniculata* L.) diperoleh dengan metode maserasi dengan pelarut metanol P. Analisis komponen kimia menggunakan metode kromatografi lapis tipis (KLT) yang ditandai dengan penampakan noda. Penetapan kadar fenolik ekstrak metanol rumput polygala *Polygala paniculata* L. dengan menggunakan metode KLT-Densitometri. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pengujian fitokimia pada ekstrak metanol rumput polygala (*Polygala paniculata* L.) positif mengandung senyawa fenolik sebesar 35,280 μ g.

¹Departemen Farmakognosi Fitokimia, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Sulawesi Selatan

Korespondensi:

Aktsar Roskiana Ahmad
aktsar.roskiana@umi.ac.id

Kata kunci: Fenolik; *Polygala paniculata*, rumput polygala, KLT Densitometri.

Pendahuluan

Rumput *Polygala paniculata* L. merupakan salah satu marga terbesar dari suku Polygalaceae. Beberapa varietas *Polygala* L. yang dapat dimanfaatkan sebagai obat antara lain *Polygala chinensis* L., *Polygala paniculata* L., *Polygala polifolia* Presl. dan *Polygala sibirica* L. Banyak spesies *Polygala* memiliki akar yang diketahui mengandung saponin, namun hanya pengujian terbatas yang dilakukan pada senyawa bioaktif ini.

Rumput *Polygala paniculata* L. merupakan salah satu genus terbesar dalam famili Polygalaceae. Menurut pengalaman, penduduk kabupaten Enrekang banyak dimanfaatkan untuk penyembuhan luka. Kandungan kimia yang paling banyak terdapat pada tumbuhan adalah fenolik, dimana senyawa dari golongan fenolik diketahui berperan sangat penting dalam aktivitas antioksidan, aktivitas antioksidan lebih besar. Selain berfungsi sebagai penangkap radikal bebas yang sangat kuat, senyawa fenolik juga dapat mencegah penyakit dan memiliki aktivitas antibakteri dan antiinflamasi. Menurut Hamburger et al., rumput poligala (*Polygala paniculata* L.) memiliki efek moluskisida (pestisida/bahan untuk pengendalian gastropoda, terutama moluska (siput)) dan aktivitas antijamur.

Tanaman herba polygala (*Polygala paniculata* L.) yang diteliti berasal dari Kabupaten Enrekang, Sulawesi Selatan. Herba poligala yang dihasilkan dibuat bubuk, setelah itu dilakukan proses ekstraksi untuk mendapatkan senyawa kimia dari sampel dan memisahkan komponen satu senyawa dari komponen lain dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Efektivitas tanaman ini sebagai obat terutama diperoleh dari akarnya [1,2,3]. Senyawa golongan fenol diketahui berperan dalam aktivitas antioksidan, semakin tinggi konsentrasi senyawa fenol maka semakin besar aktivitas antioksidannya [4,5]. Selain fungsinya sebagai penangkap radikal bebas yang sangat kuat, senyawa fenolik juga dapat mencegah penyakit yang berhubungan dengan stres oksidatif dan memiliki aktivitas antibakteri,

antitumor, antiplatelet, dan antiplatelet, antiiskemik, antialergi dan antiinflamasi [6]. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk pengujian kuantitatif senyawa fenolik adalah metode KLT densitometri. Densitometri merupakan metode analisis instrumental berdasarkan interaksi radiasi elektromagnetik dengan analit yang merupakan noda pada KLT Densitometri yang lebih menitikberatkan pada analisis kuantitatif (konsentrasi analit rendah) yang memerlukan pemisahan CCM [7,8]. Melihat pentingnya fungsi fenol di atas, maka perlu dilakukan penelitian terhadap kadar total fenol yang terdapat pada ekstrak cumicumi (*Polygala paniculata* L.) dengan metode KLT densitometri untuk melengkapi data ilmiah tanaman ini, sehingga dapat digunakan untuk melengkapi data ilmiah tanaman ini. peranannya sebagai Pengobatan Pelengkap dan Alternatif (Complementary and Alternative Medicine)/CAM) agar pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit dapat ditingkatkan secara maksimal dan pemanfaatannya dapat lebih bertanggung jawab kepada masyarakat.

Bahan dan Metode

Alat dan Bahan

Alat Densitometri CAMAG TLC Scanner , cawan porselin, lempeng KLT, pipet volume, pipa kapiler, mikropipet, rotary vacum evaporator, seperangkat alat gelas,tabung reaksi, timbangan analitik.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam galat, aquadest, eluen n-butanol : asam asetat : aquadest (4:1:5), metanol p.a, pereaksi $FeCl_3$, simplisia rumput polygala (*Polygala paniculata* L.).

Penyiapan Bahan

Rumput polygala (*Polygala paniculata* L.) yang diperoleh dibersihkan dari debu yang menempel dengan cara dicuci di bawah air mengalir kemudian dikeringkan dengan cara dijemur di tempat yang tidak terkena sinar matahari langsung, kemudian dipotong kecil-kecil dan digiling hingga menjadi serbuk dan siap pakai.

Uji Fenolik

Serbu rumput poligala (*Polygala paniculata* L.) dimasukkan tabung reaksi dan ditambahkan pelarut methanol, proses esktraksi dilakukan selama 3x24 jam dan di saring. Ekstrak metanol *Polygala* (*Polygala paniculata* L.) dan senyawa standar ditotolkan pada pelat KLT dan dielusi. Identifikasi senyawa fenolik dilakukan dengan menyemprotkan larutan FeCl_3 . Jika biru atau hijau positif, sampel mengandung senyawa fenolik [9,10,11].

Analisis dengan KLT Densitometri

Pelat KLT ukuran 10 x 10 cm, beri tanda tepi atas 0,5 cm dan tepi bawah 1 cm. Laruran standar masing-masing konsentrasi dilokalisasi menggunakan mikropipet hingga 1 ul. Pelat dielusi dalam ruang dengan larutan elusi yang sesuai. Selanjutnya, diamati di bawah lampu UV 254 nm dan diukur dengan densitometri pada panjang gelombang maksimum [9].

Hasil dan Diskusi

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui secara kualitatif dan kuantitatif kandungan fenol yang terdapat pada rumput *Polygala* (*Polygala paniculata* L.) yang diperoleh dari Kabupaten

Enrekang di Sulawesi Selatan. Sampel telah diidentifikasi dan disimpan di Laboratorium Farmakologi dan Fitokimia Universitas Islam Indonesia.

Metode ekstraksi yang digunakan adalah perendaman dalam pelarut metanol dan diperoleh hasil ekstraksi (**Tabel 1**). Penentuan persen rendemen dimaksudkan untuk mengetahui sejauh mana metabolit sekunder diangkut oleh pelarut, tetapi jenis senyawa yang diangkut tidak dapat ditentukan.

Pengujian kualitatif ekstrak metanol rumput poligala (*Polygala paniculata* L.) secara kromatografi lapis tipis (KLT). Kromatografi lapis tipis merupakan salah satu metode analisis yang digunakan untuk memisahkan komponen secara cepat berdasarkan prinsip adsorpsi dan partisi [1]. Penelitian ini menggunakan baku standar fenol yaitu asam galat dan eluennya n-butanol:asamasetat:aquadest (4:1:5). Setelah proses elusi kemudian diamati di bawah sinar UV₂₅₄ dan UV₃₆₆ kemudian disemprot dengan reagen khusus FeCl_3 . Hasil positif mengandung fenolik jika terbentuk spot berwarna hitam kehijauan. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak metanol herba poligala (*Polygala paniculata* L.) mengandung senyawa fenolik (**Tabel 2**).

Tabel 1. Hasil Ekstraksi dan % rendemen ekstrak Rumput polygala (*Polygala paniculata* L.)

Jenis Pelarut	Bobot Simplisia (g)	Jumlah Pelarut (mL)	Hasil Ekstraksi (g)	Rendamen Ekstrak (%)
Metanol	300	2000	160,683	53,561

Tabel 2. Analisis kualitatif ekstrak Rumput polygala (*Polygala paniculata* L.)

Sampel	Noda	Hasil Pengamatan	Uji Fenolik dengan FeCl_3	Nilai Rf
Ekstrak metanol rumput poligala (<i>Polygala paniculata</i> L.)	1			0,81
	2	(+)	Biru kehitaman	0,45
	3			0,23

*Keterangan : (+) positif mengandung senyawa fenolik

Tabel 3. Hasil Nilai Rf Sampel dan Pembanding Asam Galat Pada Alat Densitometri

No.	Sampel	Nilai Rf
1	Sampel 1	0,99
2	Sampel 2	0,99
3	Sampel 3	0,94
4	Asam galat 100 ppm	0,88
5	Asam galat 200 ppm	0,88
6	Asam galat 300 ppm	0,87
7	Asam galat 400 ppm	0,87
8	Asam galat 500 ppm	0,87

Tabel 4. Analisis kuantitatif ekstrak Rumput Polygala (*Polygala paniculata* L.)

Sampel	Luas area	Kadar Fenolik (µg)	Kadar rata-rata (µg)		% Kadar Fenolik
			I	II	
Ekstrak metanol rumput polygala (<i>Polygala paniculata</i> L.)	I	936,40	35,112		
	II	1119,61	37,246	35,280	0,004%
	III	796,31	33,480		

Konsentrasi senyawa dapat ditentukan dengan menggunakan KLT densitometer dengan memasukkan spot-spot terpisah pada pelat ke instrumen, dan kemudian menentukan kadarnya berdasarkan area di bawah hubungan kurva (AUC) [8]. Kandungan fenol rumput poligala (*Polygala paniculata* L.) ditentukan dengan metode densitometri. Densitometri adalah pengukuran sifat penyerapan atau fluoresensi suatu zat secara langsung pada kromatogram lapis tipis menggunakan instrumen dengan satu atau lebih sumber cahaya, atau sebagai fungsi cahaya yang dipantulkan dari titik-titik pada plak. Metode ini dipilih karena sensitivitas dan akurasinya yang tinggi, sehingga dapat digunakan untuk analisis kualitatif dan kuantitatif senyawa dalam campuran dalam waktu yang relatif singkat, sederhana, mudah dilaksanakan dan nyaman [9]. Mekanisme densitometri KLT sama dengan spektrofotometer, perbedaannya terletak pada kompartemen sampel yaitu spektrometer menggunakan kuvet sedangkan densitometri KLT

menggunakan pelat. Rangkaian berupa sumber cahaya yang menuju ke manokromatator untuk mengubah cahaya polikromatik menjadi cahaya manokromatik kemudian memancarkan sampel ke piringan kemudian dipantulkan kembali, cahaya yang dipantulkan dideteksi oleh detektor dan diperoleh hasil pada layar baca atau tampilan visual.

Uji kuantitatif dilakukan untuk mengetahui kandungan fenol dalam ekstrak metanol rumput poligala (*Polygala paniculata* L.) secara densitometri. Analisis ini menggunakan larutan standar asam galat dengan konsentrasi yang berbeda yaitu 100, 200, 300, 400 dan 500 ppm. Larutan baku asam galat digunakan sebagai acuan untuk mengukur jumlah senyawa fenolik yang ada dalam suatu bahan alam, dan asam galat merupakan zat yang murni dan dapat diperoleh dalam bentuk murni. Pada pengujian ini pelat dielusi dengan eluat n-butanol : asam asetat : aquadest (4:1:5). Eluen ini digunakan karena sesuai untuk elusi sampel dan perbandingan

senyawa fenolik. Analisis asam galat dengan densitometri KLT memberikan nilai R_f untuk perbandingan dengan asam galat dan sampel dapat dilihat pada **Tabel 3**. Resolusi dipengaruhi oleh faktor saturasi ruang dan meskipun skornya tidak terlalu bagus, perbedaannya sangat kecil. Untuk mengetahui kandungan fenol pada tumbuhan perdu (*Polygala paniculata* L.) dari persamaan $y = 207885,85x$ rata-rata kandungan 3 replikasi dapat dilihat pada **Tabel 4**.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pada uji kualitatif ekstrak metanol tumbuhan polygala (*Polygala paniculata* L.) mengandung senyawa fenolik dengan kadar fenol 35,280 g (0,004%).

Referensi

1. Hamburger M, Hostettmann K, Stoeckli-Evans H. A new pyranocoumarin diester from *Polygala paniculata* L. *Helvetica chimica acta*. 1984 Nov 7;67(7):1729-33.
2. Hamburger M, Gupta M, Hostettmann K. Coumarins from *Polygala paniculata*. *Planta Medica*. 1985 Jun;51(03):215-7.
3. Van Valkenburg JL, Bunyapraphatsara N. Medicinal and poisonous plants. Backhuys Publishers; 2001.
4. Kiessoun K., Souza A., Meda N.T.R., Coulibaly A.Y and Kiendrebeogo M., Polyphenol Contents, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Six Malvaceae Species Traditionally used to Treat Hepatitis B in Burkina Faso. *European Journal of Scientific Research* 44. 2010; 570-580.
5. Shahwar D., Shafiq-ur-Rehman, Ahmad N., Ullah S and Raza M.A., 2010, Antioxidant Activities of the Selected Plants from the Family Euphorbiaceae, Lauraceae, Malvaceae and Balsaminaceae, *African Journal of Biotechnology*, 9 (7) : 1086-1096.
6. Rahmawati A. Kandungan fenol mengkudu. Jakarta: FKUI. 2009.
7. Ahmad AR, Elya B, Mun'im A. Antioxidant activity and isolation of xanthine oxidase inhibitor from *ruellia tuberosa* L. Leaves. *Pharmacognosy Journal*. 2017;9(5).
8. Rohman, A. "Kromatografi Untuk Analisis Obat, Yogyakarta: Graha Ilmu." (2009): 111-6.
9. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009. *Farmakope Herbal Indonesia* . Ditjen POM : Jakarta.
10. Malik, A., Kurniawan, A., Najib, A., Studi Banding Kinerja Tinggi Kromatografi Lapis Tipis Fingerprint Pada Senyawa-Asarone antara Daun dan Rimpang *Acorus Calamus* L. Fakultas Farmasi. Universitas Muslim Indonesia, Makassar: 2014
11. Handayani V, Najib A, Syarif RA, Mahmud A, Asha N, Ahmad AR. Standardization of Purified Extract Mahoni Seed and Antioxidant Activity. *International Journal of PharmTech Research*. 2019;12(02):96-102.