

- Standardisasi Simplisia dan Ekstrak Buah Kemukus (*Piper cubeba* Lf.)
Sebagai Bahan Baku Sediaan Kapsul Jamu Sesak Nafas** 288-253
Indrawati Kurnia Setyani, Wahyono Wahyono, Teuku Nanda Saifullah Sulaiman
- Uji Efektivitas Anthelmintik Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum
americanum* L.) Terhadap Cacing Gelang (*Ascaris lumbricoides*) Secara
In-Vitro** 254-263
Suhrah Febrina Karim, Nurfidin Farid, Hilmiati Wahid, Musdalifa Musdalifa
- Analisis Hubungan Pengetahuan Terhadap Kepatuhan Terapi Pada
Pasien Hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta** 264-274
Yeni Farida, Yumna Zulfa Salsabila, Alfiani Amsari, Rasmaya Niruri, Adi Yugatama,
Nestri Handayani, Fea Prihapsara
- Uji Aktivitas Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Meniran
(*Phyllanthus niruri* L.) dan Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*
L.) Pada Mencit yang Diinduksi Ragi** 275-286
Adistyara Nur Faizah, Wisnu Kundarto, Heru Sasongko
- Kepatuhan Pengobatan Terhadap Indeks Glikemik Kontrol Pada
Pasien Diabetes Melitus Tipe II di Rumah Sakit Islam Sultan Agung
Semarang** 287-294
Nur Anna Chalimah Sa'dyah, Farroh Bintang Sabiti, Sandra Thertianing Susilo
- Review Potensi Daun Awar-awar Sebagai Agen Ko-Kemoterapi
Antimetastasis Kanker Payudara** 295-306
Dhiya Ulhaq Salsabila, Syifa Athia Zainun Faqiha, Afivah Dewi Anggraeni, Muthi' Ikawati
- Perbandingan Efektivitas *Cefazolin* dan *Ceftriaxone* Sebagai Antibiotik
Profilaksis Bedah Ortopedi *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF)
Fraktur Tertutup** 307-317
Nurul Latifah, Tri Murti Andayani, Zullies Ikawati
- Activity Test of Durian Peels Essential Oil (*Durio zibethinus*) as an
Antipediculosis Against *Pediculus humanus capitis* Linn. (*Anoplura:
Pediculidae*)** 318-326
Yuli Wahyu Tri Mulyani, Siti Nurjanah, Samsuar Samsuar, Laila Susanti
- Pengaruh Perbandingan Tween 80 dan Fosfatidilkolin Pada Formulasi
Transfersom Naringenin dan Kajian Permeasi Berbasis Hidrogel** 327-338
Ilham Kuncahyo, Juniar Kalpika Resmi, M. Muchalal
- Penggunaan *Low Molecular Weight Heparin* untuk Pasien COVID-19
dengan Kehamilan: Studi Literatur** 339-348
Rr Asih Juanita, Herleeyana Meriyani, Dwi Arymbhi Sanjaya, Nyoman Budiarta Siada,
Putu Sukma Purnamasari

Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research

DEWAN EDITOR

Ketua Dewan Editor

Dr. Apt. Dinar Sari C. Wahyuni, M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Main Handling Editor

Dr. rer. Nat.Apt.Saptono Hadi, M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Apt. Yeni Farida, M.Sc., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Apt. Syaiful Choiri, M.Pharm.Sci., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Dewan Editor

- Dr. Apt. Iyan Sopyan, M.Si., Prodi Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Dr. Apt. Tri Murti Andayani, Sp.FRS., Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta, Indonesia
- Dr. Apt. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman, S.Si., M.Si., Department of Pharmaceutics, Universitas Gadjah Mada
- Prof. Dr. Apt. Dyah Aryani Perwitasari, M.Si., Ph.D., Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan
- Prof. Apt. Dr. Gemini Alam, M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Indonesia
- Apt. Peni Indrayudha, PhD., IAI Cabang Surakarta, Indonesia
- Dr. Apt. Ahmad Ainurofiq, M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia
- Dr. Apt. Yosef Wijoyo, M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma
- Apt. Ari Satia Nugraha SF., GDipSc., MSc-res., PhD., Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Indonesia
- Dr. Soerya Dewi Marliyana, S.Si, M.Si, Program Studi Kimia, Universitas Sebelas Maret, Indonesia
- Dr. Apt. Nestri Handayani, S.Si, M.Si, Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.
Salam sejahtera untuk kita semua,

Puji syukur kepada Tuhan YME atas terbitnya *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research* (JPSCR). Jurnal ini diterbitkan oleh Program Studi Farmasi FMIPA UNS, yang diharapkan menjadi media publikasi karya ilmiah terpercaya dan memberikan kontribusi bagi kemajuan khasanah kefarmasian di Indonesia.

Jurnal JPSCR lahir usaha yang sungguh-sungguh dari segenap tim redaksi dan tidak terlepas dari bantuan banyak pihak. Apresiasi dan terima kasih kami sampaikan kepada tim penyunting yang bekerja keras dalam mereview artikel demi artikel dan kepada segenap mitra bestari atas review kepekarannya. Terima kasih juga kami sampaikan kepada para akademisi dan peneliti, yang sudah menjadikan JPSCR sebagai media diseminasi hasil penelitiannya. Antusiasme dari para kontributor yang bersifat nasional tersebut merupakan modal berharga dalam kami menjaga kesinambungan dan pengembangan jurnal ini.

Akhir kata, semoga jurnal JPSCR ini dapat memberikan inspirasi keilmuan untuk lahirnya ide-ide dan temuan-temuan baru yang bermanfaat bagi komunitas ilmiah dan masyarakat secara umum. Kritik dan saran dari semua pihak senantiasa kami harapkan untuk kemajuan jurnal ini.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Surakarta, 15 November 2021

Editor JPSCR

DAFTAR ISI

Standardisasi Simplisia dan Ekstrak Buah Kemukus (<i>Piper cubeba</i> Lf.) Sebagai Bahan Baku Sediaan Kapsul Jamu Sesak Nafas Indrawati Kurnia Setyani, Wahyono Wahyono, Teuku Nanda Saifullah Sulaiman	238-253
Uji Efektivitas Anthelmintik Ekstrak Etanol Daun Kemangi (<i>Ocimum americanum</i> L.) Terhadap Cacing Gelang (<i>Ascaris lumbricoides</i>) Secara In Vitro Suhrah Febrina Karim, Nurfidin Farid, Hilmianti Wahid, Musdalifa Musdalifa	254-263
Analisis Hubungan Pengetahuan Terhadap Kepatuhan Terapi Pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta Yeni Farida, Yumna Zulfa Salsabila, Alfiani Amsari, Rasmaya Niruri, Adi Yugatama, Nestri Handayani, Fea Prihapsara	264-274
Uji Aktivitas Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L.) dan Daun Sambung Nyawa (<i>Gynura procumbens</i> L.) Pada Mencit yang Diinduksi Ragi Adistyara Nur Faizah, Wisnu Kundarto, Heru Sasongko	275-286
Kepatuhan Pengobatan Terhadap Indeks Glikemik Kontrol Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Nur Anna Chalimah Sa'dyah, Farroh Bintang Sabiti, Sandra Thertianing Susilo	287-294
Review Potensi Daun Awar-awar Sebagai Agen Ko-Kemoterapi Antimetastasis Kanker Payudara Dhiya Ulhaq Salsabila, Syifa Athia Zainun Faqiha, Afivah Dewi Anggraeni, Muthi' Ikawati	295-306
Perbandingan Efektivitas Cefazolin dan Ceftriaxone Sebagai Antibiotik Profilaksis Bedah Ortopedi Open Reduction Internal Fixation (ORIF) Fraktur Tertutup Nurul Latifah, Tri Murti Andayani, Zullies Ikawati	307-317
Activity Test of Durian Peels Essential Oil (<i>Durio zibethinus</i>) as an Antipediculosis Against <i>Pediculus humanus capitis</i> Linn. (<i>Anoplura: Pediculidae</i>) Yuli Wahyu Tri Mulyani, Siti Nurjanah, Samsuar Samsuar, Laila Susanti	318-326
Pengaruh Perbandingan Tween 80 dan Fosfatidilkolin Pada Formulasi Transfersom Naringenin dan Kajian Permeasi Berbasis Hidrogel Ilham Kunchahyo, Juniar Kalpika Resmi, M Muchalal	327-338
Penggunaan Low Molecular Weight Heparin untuk Pasien COVID-19 dengan Kehamilan: Studi Literatur Rr Asih Juanita, Herleeyana Meriyani, Dwi Arymbhi Sanjaya, Nyoman Budiarta Siada, Putu Sukma Purnamasari	339-348



Standardisasi Simplisia dan Ekstrak Buah Kemukus (*Piper cubeba* Lf.) Sebagai Bahan Baku Sediaan Kapsul Jamu Sesak Nafas

Indrawati Kurnia Setyani^{1,2}, Wahyono³ dan Teuku Nanda Saifullah Sulaiman^{4*}

¹Program Studi Magister Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

²PT Swayasa Prakarsa, Jl. Cik Di Tiro No 34, Yogyakarta, Indonesia, 55223.

³Departemen Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

⁴Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

*email korespondensi: tn_saifullah@ugm.ac.id

Received 13 April 2021, Accepted 28 June 2021, Published 15 November 2021

Abstrak: Standardisasi merupakan suatu upaya untuk menjaga kualitas bahan baku yang berasal dari tanaman. Standardisasi meliputi parameter spesifik dan non spesifik. Kubebin merupakan senyawa utama yang terkandung di dalam buah kemukus (*Piper cubeba* Lf.). Senyawa ini bisa digunakan sebagai marker untuk mengendalikan kualitas kemukus. Perbedaan tempat tumbuh memberi pengaruh terhadap variasi kadar kubebin. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan standardisasi dan membandingkan kadar kubebin dari tiga daerah yang berbeda yaitu Kulonprogo, Magelang, dan Wonosobo sebagai bahan baku untuk pembuatan sediaan kapsul jamu sesak nafas. Kemukus diekstrak dengan metode maserasi. Kadar kubebin merupakan parameter utama dalam pemilihan sumber bahan baku. Penetapan kadar kubebin dengan metode kromatografi lapis tipis-densitometri. Simplisia dengan kadar kubebin yang tertinggi selanjutnya dilakukan standardisasi. Standardisasi simplisia meliputi penetapan kadar air, kadar minyak atsiri, susut pengeringan, kadar abu, kadar abu tak larut asam, cemaran logam berat, residu pestisida dan aflatoksin total. Standardisasi mikrobiologi ekstrak meliputi angka kapang/ khamir, angka lempeng total, mikroba patogen (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp* dan *Shigella sp*). Perbedaan tempat tumbuh tidak berpengaruh terhadap kadar kubebin di dalam ekstrak tetapi berpengaruh terhadap randemen. Proses granulasi tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap senyawa kubebin. Hasil standardisasi kemukus dari Wonosobo menunjukkan bahwa parameter non-spesifik untuk simplisia dan ekstrak memenuhi persyaratan bahan baku obat tradisional sesuai acuan standar *WHO Guidelines* dan Farmakope Herbal Indonesia.

Kata kunci: granul; kemukus; kubebin; standardisasi

Abstract. Standardization of Simplicia and Extract of Kemukus Fruit (*Piper cubeba* Lf.) as Raw Materials for Shortness of Breath for Herbal Medicine Capsules. Standardization is an effort to maintain the quality of raw materials derived from plants. Standardization includes specific and non-specific parameters. Cubebin is the main compound found in cubeb fruit (*Piper cubeba* Lf.) that has been used as a marker to control the quality of cubeb simplisia. The difference in the place of growth affects the variation in the levels of cubebin. This study aimed to standardize and compare the levels of cubebin from three different regions, namely Kulonprogo, Magelang, and Wonosobo as raw materials for making shortness of breath herbal capsules. The cubes were extracted by the maceration method. Cubebin content is the main parameter in selecting the source of raw materials. Determination of the levels of cubebin by the thin layer chromatography-densitometry method. Herbs with the highest levels of cubebin were then standardized. Herbs standardization includes

determination of water content, essential oil content, drying loss, ash content, acid insoluble ash content, heavy metal contamination, total pesticide residues, and aflatoxins. The microbiological standardization of the extract included mold/yeast numbers, total plate count, pathogenic microbes (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp*, and *Shigella sp*). The difference in the place of growth had no effect on the content of cubebin in the extract, but it had an effect on yield and the granulation process had no effect on the cubebin compound. The results of standardization of cubeb from Wonosobo show that non-specific parameters for herbs and extract meet the raw material requirements for traditional medicines according to the standard reference of the WHO Guidelines and Indonesian Herbal Pharmacopoeia.

Keywords: granules; cubeb; cubebin; standardization

1. Pendahuluan

Indonesia merupakan negara yang kaya akan sumber daya hayati baik tanaman asli maupun bukan tanaman asli (Cahyaningsih *et al.*, 2021). Salah satu tanaman asli Indonesia adalah Kemukus (*Piper cubeba* L.f) dari famili Piperaceae (Lim, 2012). Tanaman ini banyak terdapat di pulau Jawa, Sumatra dan sebagian Kalimantan selatan (Alqadeeri *et al.*, 2019) yang kemudian menyebar ke Malaysia dan Srilanka (Lim, 2012). Kemukus sudah lama dimanfaatkan untuk pengobatan terutama oleh masyarakat jawa seperti yang tertulis pada naskah pengobatan kuno yaitu buku Serat Primbon Jampi Jawi yang diterbitkan tahun 1928 oleh keraton Surakarta Hadiningrat (Makmun *et al.*, 2014).

Penelitian terkait aktivitas farmakologis yang pernah dilaporkan antara lain sebagai agen profilaksis, antioksidan, hepatoprotektif, insektisida dan acarisida, anti mikroba, anti amoba, anti diabetes, hipokolesterol, analgetik, imunomodulator, anti inflamasi, anti kanker, anti depresan, anti ulkus, efek pada sistem kardiovaskular, efek pada sistem pernafasan (Ahmad *et al.*, 2020). Senyawa utama yang terkandung di dalam kemukus adalah golongan lignan, lignan yang berhasil diisolasi dari ekstrak etanolik antara lain kubebin, yatein, dihidroclusin, clusin, haplomirfolin, veratraldehid (Arruda *et al.*, 2019). Kemukus memiliki aroma yang kuat, aroma tersebut berasal dari minyak atsiri yang terkandung di dalam biji antara lain hidrokarbon sesquiterpen, β -kariofilen, δ -sadinen, α dan β -cubeben serta sejumlah kecil monoterpen (Salehi *et al.*, 2019).

Kemukus banyak digunakan oleh industri obat tradisional sebagai komponen jamu untuk sesak nafas (Wahyono, 2005). Bahan baku herbal diperoleh dari tanaman budidaya dan tanaman liar, namun sebagian besar pengadaannya diambil dari tanaman liar dari berbagai tempat yang berbeda, sedangkan tanaman herbal yang digunakan dari hasil budidaya masih terbatas. Perbedaan lokasi tumbuh tanaman menyebabkan variasi kandungan zat aktif. Terjadinya variasi pada kandungan zat aktif menjadi salah satu faktor penting untuk proses standarisasi (Lubbe & Verpoorte, 2011). Kebutuhan industri akan bahan baku herbal

semakin meningkat (Balekundri & Mannur, 2020), menyebabkan standardisasi menjadi tahapan yang penting dalam pengembangan obat bahan alam untuk memperoleh konsistensi profil kimia, aktivitas biologis, serta *quality assurance* pada tahapan produksinya (Bajpai, 2012). Pada penelitian ini, kadar kubebin digunakan sebagai merupakan parameter utama dalam pemilihan sumber bahan baku, sebab standardisasi yang mengacu pada senyawa marker menjadi hal yang sangat penting untuk menilai kualitas produk obat bahan alam dalam memberikan gambaran fitokonstituen serta untuk memantau keajegan betas ke betas produk akhir (Gaonkar *et al.*, 2020), kadar kubebin ditetapkan dengan kromatografi lapis tipis (KLT) densitometri karena teknik ini bisa digunakan untuk mengidentifikasi senyawa marker (Masoodi *et al.*, 2021). Buah kemukus dengan kadar kubebin yang tertinggi selanjutnya dilakukan standardisasi non spesifik mengacu pada Farmakope Herbal Indonesia dan *WHO Guidelines*. Sediaan kapsul merupakan bentuk sediaan yang paling feasibel dalam memformulasikan suatu bahan aktif dari ekstrak. Tingkat kemudahan dan kepraktisan dalam formulasi sediaan kapsul menjadi pilihan utama dalam merancang sediaan kapsul herbal kemukus. Penelitian terkait standarisasi ekstrak buah kemukus yang diformulasikan ke dalam sediaan kapsul belum pernah dilaporkan sampai saat ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan tempat tumbuh terhadap randemen ekstrak dan kadar senyawa kubebin. Selain itu juga untuk menetapkan standardisasi parameter spesifik dan non-spesifik dari ekstrak dengan kadar kubebin tertinggi sebagai bahan baku untuk pembuatan sediaan kapsul jamu sesak nafas.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah buah kemukus yang diambil dari tiga daerah yaitu Kulonprogo, Magelang, dan Wonosobo. Etanol teknis 70% diperoleh dari pemasok lokal (General Labora, Yogyakarta Indonesia) digunakan untuk proses ekstraksi. Plat KLT silica gel 60 GF₂₅₄, diklorometana, toluene, etil asetat, dan asam sulfat diperoleh dari Merck (Darmstadt, Jerman). Standar kubebin diperoleh dari Extrasynthese (Genay, Perancis). Fumed silica (Aerosil SH200), amilum sagu, dan cangkang kapsul berderajat farmasetis dibeli dari supplier local (General Labora, Yogyakarta Indonesia).

2.2. Metode

2.2.1. Identifikasi tanaman secara makroskopis

Identifikasi tanaman dilakukan secara makroskopis meliputi ukuran, warna, karakteristik permukaan, tekstur, bau, dan rasa pada simplisia buah kemukus (World Health Organization, 2011).

2.2.2. Pembuatan ekstrak

Metode pembuatan ekstrak mengacu pada Farmakope Herbal Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Ekstrak dari masing-masing tempat tumbuh yang berbeda dibuat secara terpisah dengan metode maserasi. Cairan penyari yang digunakan adalah etanol 70% dengan perbandingan 10:1 terhadap bahan. Proses maserasi dilakukan selama 1x24 jam kemudian diikuti dengan proses remaserasi dengan perbandingan pelarut dan waktu/lama perendaman yang sama. Ekstrak kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak yang diperoleh kemudian ditentukan kadar kubebin dan distandarisasi sebelum diformulasikan ke dalam sediaan granul.

2.2.3. Penetapan kadar kubebin ekstrak kemukus dari Kulonprogo, Magelang, dan Wonosobo

Penetapan kadar kubebin dilakukan dengan menggunakan kromatografi lapis tipis-densitometri. Fase diam yang digunakan adalah silika gel GF₂₅₄ sedangkan fase gerak adalah diklorometana:etil asetat (8:2). Deteksi yang digunakan UV₂₅₄, UV₃₆₆ dan pereaksi penampak bercak H₂SO₄ etanolik (Wagner & Bladt, 1996; Wahyono, 2005). Penotolan dilakukan dengan alat Linomat Camag 5 Auto Applier sebanyak 5 µL untuk ekstrak dan beberapa seri konsentrasi kubebin (10 µg/µL) dengan volume 1, 2, 4, 6, 8, dan 10 µL. Setelah proses elusi, plat KLT dipindai menggunakan Camag 3 densitometer (Tokyo, Jepang) pada panjang gelombang 289 nm. Kurva kalibrasi antara jumlah kubebin dan luas puncak dianalisis menggunakan analisa regresi linear sederhana digunakan untuk penetapan kadar kubebin dalam sampel buah kemukus. Penetapan spesifitas, batas deteksi minimal, presisi dan penetapan kadar kubebin mengacu pada penelitian sebelumnya (Pillai & Pandita, 2016). Hasil penetapan kadar kubebin dari tiga tempat tumbuh dengan kadar tertinggi selanjutnya dilakukan standarisasi non spesifik pada simplisia dan ekstrak buah kemukus.

2.2.4. Standarisasi simplisia kemukus

Standarisasi simplisia kemukus dilakukan dengan beberapa parameter yaitu susut pengeringan, kadar air, kadar abu, kadar abu tak larut asam, cemaran logam berat, residu pestisida, dan aflatoksin total.

- Susut pengeringan

Sampel sejumlah 1gram diletakkan pada wadah sampel yang terdapat di dalam alat OHAUS MB-01 *moisture analyzer balance* (Sanghai, Tiongkok). Alat dinyalakan suhu diatur 105°C, lalu ditunggu sampai bobot tetap. Angka yang muncul dinyatakan sebagai persentase bobot yang hilang merupakan hasil susut pengeringan (World Health Organization, 2011)

- Kadar air

Sampel yang digunakan sebanyak 5 gram dimasukkan ke dalam alat destilasi toluen. Volume air yang terukur dibaca setelah toluen dan air memisah secara sempurna. Kadar air dihitung sebagai volume dalam bobot dengan nilai tidak lebih dari 10 % (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

- Kadar abu

Sampel ditimbang sebanyak 2 gram, kemudian dimasukkan ke dalam krus silikat yang telah dipijarkan dan ditara. Krus dipijarkan sampai arang habis kemudian didinginkan dan ditimbang. Kadar abu dihitung terhadap bahan yang telah dikeringkan di udara (World Health Organization, 2011)

- Kadar abu tak larut asam

Abu yang diperoleh dari penetapan kadar abu dididihkan dengan 25 mL asam sulfat encer P selama 5 menit. Bagian yang tidak larut asam dikumpulkan dan disaring melalui kertas saring bebas abu, kemudian dicuci dengan air panas. Hasil cucian kemudian dipijarkan sampai bobot konstan lalu ditimbang. Kadar abu yang tidak larut asam dihitung terhadap bahan yang telah dikeringkan di udara (World Health Organization, 2011).

- Cemar logam berat

Penetapan kadar logam berat meliputi Merkuri (Hg), Timbal (Pb), Cadmium (Cd) dan Arsen (As) menggunakan instrumen spektroskopi serapan atom (The United States Pharmacopeial Convention, 2017).

- Residu pestisida

Penetapan residu pestisida dilakukan terhadap golongan organoklor dan organofosfat menggunakan instrumen kromatografi gas-spektroskopi massa. Sebanyak 10 jenis kontaminan yang dianalisis antara lain Oxychlorane, DDT, Gamma-BHC, Endosulfan II, Heptachlor, Aldrin, Hexachlorbenzen, Chlorothalonil, 4,4-DDE dan 4,4 DDT (Reynolds, 2019).

- Aflatoksin total

Penetapan aflatoksin total (B1, B2, G1 dan G2) menggunakan instrumen LC-MS/MS (Bessaire *et al.*, 2019).

2.2.5. Standardisasi ekstrak kemukus

Standardisasi terhadap ekstrak dilakukan setelah hasil standardisasi pada simplisia kemukus memenuhi persyaratan. Adapun pengujian yang dilakukan antara lain :

- Kadar air

Sampel yang digunakan sebanyak 5 gram dimasukkan ke dalam alat destilasi toluen. Volume air yang terukur dibaca setelah toluen dan air memisah secara sempurna. Kadar air

dihitung sebagai volume dalam bobot dengan nilai tidak lebih dari 10% (Kementerian Kesehatan RI, 2017)

- Kadar Minyak Atsiri

Penetapan kadar minyak atsiri menggunakan alat destilasi. Metode uji mengacu pada Farmakope Herbal Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

- Cemaran mikroba

Penetapan cemaran mikroba mengacu pada *WHO Guidelines* (World Health Organization, 2011) meliputi uji angka kapang khamir (AKK), angka lempeng total (ALT) dan Uji Mikroba patogen (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp* dan *Shigella sp*) (Ratajczak *et al.*, 2015).

2.2.6. Pembuatan granul ekstrak buah kemukus

Ekstrak kental yang dihasilkan diuji viskositasnya dengan alat viskosimeter. Pembuatan granul menggunakan bahan tambahan amilum sagu dan aerosil dengan perbandingan sebagai berikut seperti pada Tabel 1. Pembuatan granul dilakukan dengan mencampur ekstrak kental dengan Aerosil kemudian ditambahkan amilum sagu sedikit demi sedikit sampai diperoleh masa elastis. Massa elastis diayak menggunakan ayakan 16 mesh kemudian dikeringkan menggunakan oven pada suhu 40°C selama 3 jam. Granul kering kemudian dispherinisasi menggunakan ayakan 18 mesh. Granul yang diperoleh kemudian dilakukan evaluasi.

Tabel 1. Rancangan formula kapsul ekstrak kemukus dengan variasi amilum sagu dan Aerosil menggunakan *factorial design*.

Rancangan Formula	Berat ekstrak kering (g)	Amilum sagu (g)	Aerosil (g)
I (A1, A2 dan A3)	112	100	15
II (B1, B2 dan B3)	112	150	15
III (C1, C2 dan C3)	112	100	20
IV (D1, D2 dan D3)	112	150	20

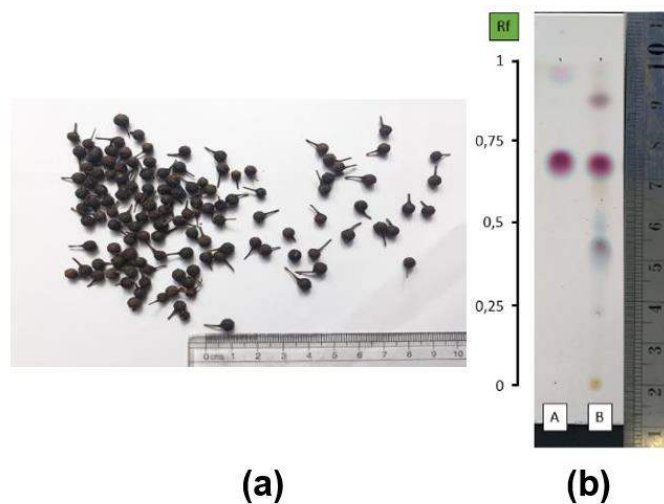
2.2.7. Uji sifat fisik granul

Uji sifat fisik granul meliputi susut pengeringan, indeks pengetapan, sifat alir, densitas, sudut diam, daya serap dan diameter granul. Susut pengeringan dilakukan dengan alat moisture analyzer balance. Sudut diam dan kemampuan mengalir diukur menggunakan digital flowmeter (Erweka). Densitas dan indeks pengetapan diukur menggunakan *tapping device* Erweka. Daya serap air diukur menggunakan alat modifikasi daya serap berbasis timbangan analitik. Hasil karakterisasi granul dianalisis menggunakan pendekatan analisis regresi linear berganda menggunakan pendekatan *factorial design*. Analisis statistik yang diimplementasikan pada *factorial design* berbasis analisis regresi linear berganda menggunakan taraf kepercayaan 95% ($p\text{-value} = 0,05$).

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Identifikasi buah kemukus secara makroskopi

Identifikasi buah kemukus secara makroskopi diketahui bahwa buah berwarna hitam bertangkai dengan permukaan luar berkerut seperti anyaman jala seperti yang terlihat pada Gambar 1 (a). Buah kemukus berdiameter sekitar 0,5 cm serta memiliki bau yang khas, rasa agak pedas, dan pahit.



Gambar 1. Buah kemukus (*Piper cubeba* Lf) (a) dan profil kromatografi lapis tipis standar kubebin (A) dan ekstrak kemukus (B) menggunakan fase gerak diklorometan:etil asetat (8:2) dan fase diam silica gel GF_{245nm} menggunakan deteksi asam sulfat (5%) dalam etanol (b).

Analisis secara mikroskopi tidak dilakukan karena bahan baku diperoleh dalam bentuk simplisia utuh yang sudah dipastikan bahwa simplisia yang digunakan adalah buah kemukus (*Piper cubeba* Lf.). Analisis mikroskopi perlu dilakukan terhadap bahan baku herbal yang sukar diidentifikasi secara makroskopi. Buah kemukus dari Wonosobo memiliki ukuran yang relatif lebih besar dibandingkan buah kemukus dari Magelang dan Kulonprogo. Hal tersebut dipengaruhi oleh perbedaan iklim, komposisi dan komponen tanah dimana tanaman tersebut tumbuh (Balekundri & Mannur, 2020).

3.2. Rendemen ekstrak

Rendemen yang dihasilkan dari pembuatan ekstrak buah kemukus secara maserasi (Tabel 2) sesuai dengan baku mutu yang dipersyaratkan oleh Farmakope Herbal Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Rendemen ekstrak dari ketiga tempat tumbuh memenuhi baku mutu Farmakope Herbal Indonesia, dengan hasil tertinggi adalah ekstrak buah kemukus dari Wonosobo. Jumlah rendemen tersebut menggambarkan komponen yang dapat terekstrak dari simplisia buah kemukus. Semakin tinggi rendemen komponen terekstrak semakin tinggi. Akan tetapi belum menggambarkan kandungan kubebin secara langsung

Tabel 2. Randemen hasil ekstraksi buah kemukus dari Kulonprogo, Magelang, dan Wonosobo.

Daerah asal	Randemen (%)	Baku mutu (%)
Kulonprogo	14,11	
Magelang	9,32	> 8,2
Wonosobo	19,26	

3.3. Hasil penetapan kadar kubebin ekstrak kemukus dari Kulonprogo, Magelang, dan Wonosobo

Penetapan senyawa marker menjadi pekerjaan rutin di industri obat bahan alam oleh karena itu metode yang dipilih yaitu kromatografi lapis tipis karena relatif sederhana, simpel serta mampu memisahkan sampel secara selektif, sensitif, dan handal (Kalász & Báthori, 2020). Identifikasi serta penetapan kadar metabolit dalam suatu ekstrak/simplisia perlu dilakukan untuk menjamin standarisasi mutu ekstrak (Marliyana *et al.*, 2021). Skrining awal keberadaan kubebin di dalam ekstrak kemukus bisa dilihat pada Gambar 2. Bercak yang diduga sebagai kubebin berwarna merah jambu dengan hrf 67. Warna ungu muncul karena reaksi antara kubebin dengan pereaksi penampak bercak H_2SO_4 (Wagner & Bladt, 1996). Keberadaan kubebin secara kualitatif pada ekstrak kemukus sesuai dengan baku mutu (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Gambar 1 (b) menunjukkan bahwa bercak pada ekstrak memiliki nilai hrf yang relatif sama dengan baku mutu kubebin.

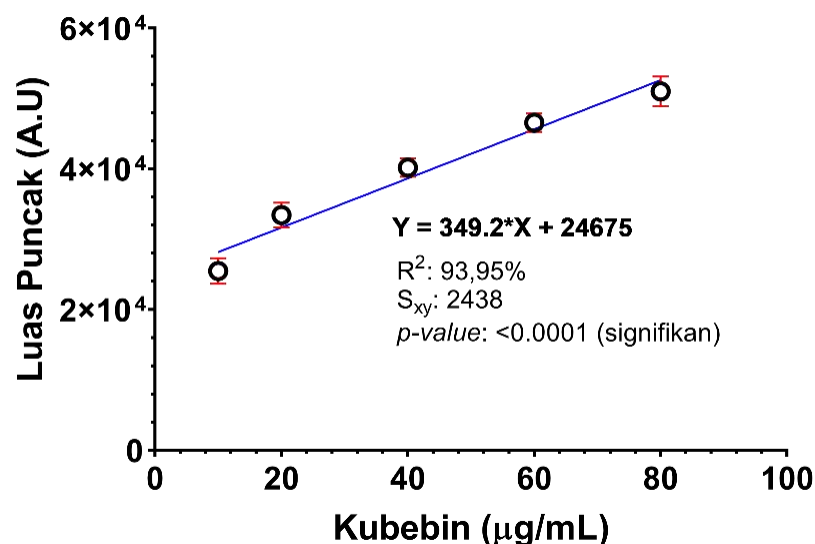
Analisis kuantitatif untuk mengukur kadar kubebin dilakukan pada ekstrak kemukus dari daerah Kulonprogo, Magelang, dan Wonosobo. Ekstrak yang telah dipreparasi dielusi dengan berbagai seri konsentrasi mutu baku kubebin pada kondisi yang sama. Hasil visualisasi plat KLT di bawah sinar UV 254 disajikan pada Gambar 2. Hasil menunjukkan bahwa kubebin dalam ketiga sampel memiliki pola hrf yang relatif sama dengan baku mutu kubebin. Selain itu, perbedaan intensitas pada sampel secara kualitatif menunjukkan perbedaan kandungan kubebin dalam sampel. Intensitas pada sampel ekstrak kemukus dari daerah Kulonprogo secara visual memiliki intensitas yang paling lemah dibandingkan sampel lainnya. Hasil KLT penunjukkan pola pemisahan bercak yang sempurna sehingga metode yang diaplikasikan memiliki spesifitas yang baik.

Plat KLT kemudian dianalisis secara densitometri sehingga diperoleh luas puncak pada nilai hrf yang sejajar dengan baku kubebin sehingga diperoleh kurva kalibrasi dan persamaan garis regresi yang disajikan pada Gambar 3. Hasil menunjukkan bahwa kadar kubebin menunjukkan pengaruh yang bermakna terhadap peningkatan luas puncak kubebin ($p < 0,05$). Parameter goodness of fit (R^2 dan residual (S_{xy})) menunjukkan bahwa model Persamaan regresi memiliki pengaruh sebesar 93,95% dengan nilai residual 9,88% dengan Persamaan regresi $y = 934,2x + 24675$ dengan y adalah luas puncak dan x adalah kadar kubebin. Validasi metode analisis KLT densitometri menunjukkan bahwa linearitas yang tinggi dengan nilai

koefisien korelasi sebesar 0,9693. Hasil analisis spesifitas berdasarkan pola pemisahan bercak ditunjukkan bahwa bercak yang identik dengan baku mutu kubebin terpisah dengan komponen lainnya. Hasil analisa presisi dilihat dari variabilitas luas puncak diperoleh nilai sebesar 7,5% (Tabel 3). Beberapa parameter validasi tersebut menunjukkan bahwa model regresi ini valid dan reliabel untuk mengkuantifikasi kadar kubebin dalam ekstrak kemukus.



Gambar 2. Visualisasi plat KLT ekstrak kemukus berasal dari Kulonprogo (A), Magelang (B), dan Wonosobo (c) dan variasi standar kubebin (1, 2, 3, 4, 5, dan 6 µL) (1-6) di bawah sinar UV 254 nm menggunakan fase diam silica gel GF254 dan fase gerak diklorometan:etil asetat (8:2).



Gambar 3. Kurva kalibrasi kubebin menggunakan teknik densitometri.

Hasil pengukuran kadar kubebin pada buah kemukus dari tiga daerah bisa disajikan pada Gambar 4. Hasil kadar kubebin dalam ekstrak kemukus menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dari ketiga daerah ($p > 0,05$), sehingga secara kualitatif perbedaan daerah tidak mempengaruhi kadar kubebin pada ekstrak kemukus. Akan tetapi, rendemen yang lebih

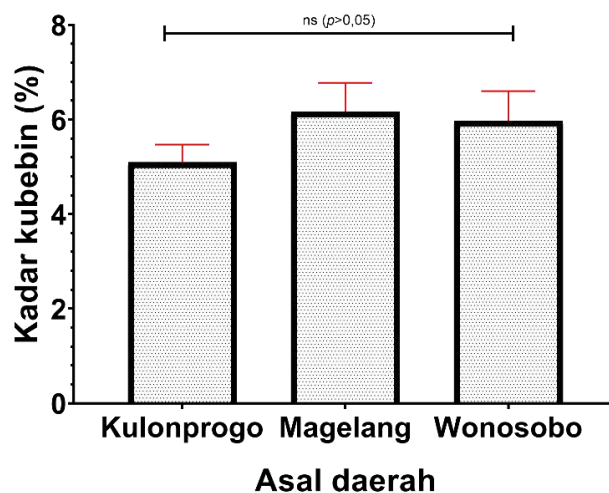
tinggi pada ekstrak kemukus yang diperoleh dari daerah Wonosobo (19,26%) dapat diperoleh jumlah kubebin yang lebih banyak dibandingkan dengan daerah Kulonprogo (14,11%) dan Magelang (9,32%).

Tabel 3. Hasil analisis presisi kubebin pada penetapan kadar kubebin dalam ekstrak kemukus.

No	Faktor retensi (rf)	Luas puncak
1.	0,74	31505,29
2.	0,84	31414,07
3.	0,79	37471,45
4.	0,69	33849,06
5.	0,64	34978,47
	Nilai Rerata	33843,67
	SD	2540,65
	CV (%)	7,51

3.4. Standardisasi simplisia buah kemukus dari daerah Wonosobo

Buah kemukus dari Wonosobo dipilih sebagai sumber bahan baku karena memiliki beberapa keunggulan dibandingkan buah kemukus dari Kulonprogo dan Magelang yaitu ketersediaan bahan baku, randemen ekstrak serta kadar kubebin paling tinggi. Hasil standardisasi simplisia kemukus seperti yang tertera pada Tabel 4.



Gambar 4. Hasil penetapan kadar kubebin pada buah kemukus dari daerah Kulonprogo, Magelang dan Wonosobo. Keterangan: ns = tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$).

Penetapan parameter non spesifik dimulai dari bahan baku simplisia sebab bahan awal yang digunakan adalah masih dalam bentuk simplisia. Berdasarkan pengujian hampir semua parameter memenuhi persyaratan kecuali susut pengeringan. Susut pengeringan menggambarkan banyaknya senyawa yang hilang selama proses pemanasan pada suhu 105 °C. Kemukus kaya akan minyak atsiri, sehingga pada susut pengeringan, jumlah yang hilang bukan hanya air saja tetapi juga keberadaan minyak atsiri. Kemudian dilakukan uji kadar air untuk mengoreksi, hasil uji kadar air menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan. Hasil uji menunjukkan bahwa simplisia dan ekstrak buah kemukus memenuhi baku mutu

standardisasi yang telah ditetapkan (Andayani & Nugrahani, 2018; Departemen Kesehatan, 2000; Kementerian Kesehatan RI, 2017)

Tabel 4. Hasil penetapan parameter non spesifik simplisia buah kemukus dari Wonosobo. Keterangan: *NLT-Not Less Than* (tidak kurang dari) dan *NMT-Not More Than* (tidak lebih dari).

No	Parameter	Hasil	Syarat
1.	kadar minyak atsiri	10,93 %	NLT 0,75 %
2.	Susut pengeringan	11,33 %	NMT 10 %
3.	Kadar air	4,43 %	NMT 10%
4.	Kadar abu	5,98 %	NMT 8,1%
5.	Kadar abu tak larut asam	0,34 %	NMT 0,7%
6.	Cemaran logam berat		
	Hg	Tidak terdeteksi	NMT 5 ppm
	Pb	0,42 ppm	NMT 10 ppm
	Cd	Tidak terdeteksi	NMT 0,3 ppm
	As	Tidak terdeteksi	NMT 0,5 ppm
7.	Residu pestisida		
	Oxychlordane	Tidak terdeteksi	NMT 0,00500
	DDT	Tidak terdeteksi	NMT 0,00024
	Gamma-BHC	Tidak terdeteksi	NMT 0,00300
	Endosulfan II	Tidak terdeteksi	NMT 0,00200
	Heptachlor	Tidak terdeteksi	NMT 0,00100
	Aldrin	Tidak terdeteksi	NMT 0,00170
	Hexachrolbenzen	Tidak terdeteksi	NMT 0,00200
	Chlorothalonil	Tidak terdeteksi	NMT 0,00100
	4,4-DDE	Tidak terdeteksi	NMT 0,00100
	4,4 DDT	Tidak terdeteksi	NMT 0,00024
8.	Aflatoksin total	Negatif	NMT 0,03000

Kadar air simplisia kemukus bisa dikatakan rendah yaitu sebesar 4,43%. Hal ini bisa diamati, bahwa simplisia kemukus relatif lebih awet dan tidak mudah berjamur meskipun sudah disimpan dalam kurun waktu yang lama. Kadar air menggambarkan keberadaan air yang masih ada di dalam bahan, kadar air yang terlalu tinggi menyebabkan tanaman rentan ditumbuhi mikroba. Keberadaan air juga memicu terjadinya reaksi enzimatik yang bisa berpengaruh terhadap perubahan struktur kimia dari senyawa aktif. Kadar air pada ekstrak kemukus relatif rendah yaitu sebesar 4,33%. Kadar air yang cukup rendah pada ekstrak membantu kondisi ekstrak tetap awet.

Kadar minyak atsiri pada simplisia sebesar 10,93% jauh lebih tinggi dari pada baku standarnya. Keberadaan minyak atsiri di dalam ekstrak kemukus ikut berperan dalam aktivitas farmakologi. Bersama dengan kubebin memiliki efek yang sinergis untuk gangguan asma (Departemen Kesehatan, 2000). Kandungan minyak atsiri yang terdapat pada buah kemukus terdiri dari golongan alkohol trisiklik sesquiterpen; 1,4-sineol, terpineol-4, kadinol dan kadinen (Wagner & Bladt, 1996) tidak seperti minyak atsiri golongan monoterpen, alkohol

trisiklik sesquiterpen cenderung sukar menguap dan terdapat dalam wujud seperti minyak lemak yang mudah diamati pada saat proses penguapan ekstrak. Hal ini bisa dilihat dari nilai kadar minyak atsiri yang terkandung di dalam ekstrak kemukus masih cukup tinggi yaitu 22,25%. Minyak-minyak yang ada dalam ekstrak kemukus menyebabkan proses pengentalan ekstrak relatif lama dibandingkan dengan ekstrak lain.

3.5. Standardisasi ekstrak kemukus

Hasil standardisasi ekstrak kemukus bisa dilihat pada Tabel 5. Data yang diperoleh dibandingkan dengan monografi Farmakope Herbal Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Pengujian aflatoxin, residu pestisida dan logam berat, hanya dilakukan pada simplisia, karena hasil pengujian ini tidak terpengaruh oleh proses pengolahan sehingga hasil pengujian pada simplisia bisa menggambarkan hasil pada ekstrak. Sedangkan cemaran mikroba seperti angka lempeng total (ALT) dan angka kapang/khamir (AKK) serta mikroba patogen sangat dipengaruhi oleh kondisi penyimpanan dan proses pengolahan, sehingga pengujian pada simplisia tidak dilakukan. Pengujian cemaran mikroba dilakukan pada ekstrak kental dan produk jadi.

Tabel 5. Kontrol kualitas parameter standar mutu ekstrak buah kemukus dari yang dikoleksi dari Wonosobo.

No	Parameter	Hasil	Syarat
1.	Randemen	22,17 %	NLT 8,2 %
2.	Kadar kubebin	0,56±0,06 %	NLT 0,93 %
3.	Kadar minyak atsiri	22,25 %	NLT 1,40%
4.	Angka kapang/khamir	< 10 CFU/gram	NMT 10 ³ CFU/gram
5.	Angka Lempeng total	< 10 CFU/gram	NMT 10 ⁴ CFU/gram
6.	Kadar air	4,33%	NMT 10% CFU/gram
7.	Mikroba patogen	Negatif	Negatif
	a. <i>Escherichia coli</i>	Negatif	Negatif
	b. <i>Staphylococcus aureus</i>	Negatif	Negatif
	c. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negatif	Negatif
	d. <i>Salmonella sp</i>	Negatif	Negatif
	e. <i>Shigella sp</i>	Negatif	Negatif
8.	Angka kapang/khamir	< 10 CFU/gram	NMT 10 ³ CFU/gram

Ekstrak kental kemukus memenuhi semua parameter standar mutu yang ditetapkan Farmakope Herbal Indonesia kecuali kadar kubebin (Tabel 5). Hasil uji viskositas ekstrak kental memiliki nilai sebesar 4,41 ± 0,14 dPas. Selain dilakukan uji yang mengikuti pedoman Farmakope Herbal, juga dilakukan uji cemaran mikroba karena cemaran mikroba bisa terjadi selama proses pembuatan. Hal ini mengikuti monografi parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat (Departemen Kesehatan, 2000) dari hasil pengujian, ekstrak kental memenuhi persyaratan batas cemaran mikroba. Cemaran mikroba menjadi acuan selanjutnya ketika ekstrak akan diformulasikan menjadi bentuk sediaan, karena ada batasan minimal yang harus

diikuti ketika produk akan diedarkan. Apabila ekstrak sudah tidak memenuhi persyaratan, maka tidak bisa dilanjutkan menjadi sediaan farmasi. Formulasi sediaan farmasi dilakukan dalam bentuk sediaan granul yang dapat diubah menjadi bentuk sediaan kapsul.

3.6. Uji sifat fisik granul

Granul ekstrak kemukus dievaluasi beberapa parameter yaitu susut pengeringan, indeks pengetapan, waktu alir, densitas ruah, sudut diam, dan daya serap. Hasil evaluasi berdasarkan pendekatan desain factorial dengan Teknik analisis regresi linear berganda menunjukkan bahwa variable yang dikaji yaitu komponen bahan pengisi (amilum sagu) dan bahan pengering (Aerosil; fumed silica) tidak menunjukkan pengaruh yang bermakna terhadap semua parameter sifat fisik granul ($p > 0,05$) kecuali indeks pengetapan ($p < 0,05$). Hasil ini disebabkan karena kontribusi dari bahan pengisi dan pengering memberikan efek minor dan tidak dominan jika dibandingkan dengan karakteristik dari ekstrak, sehingga granul yang dibentuk tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

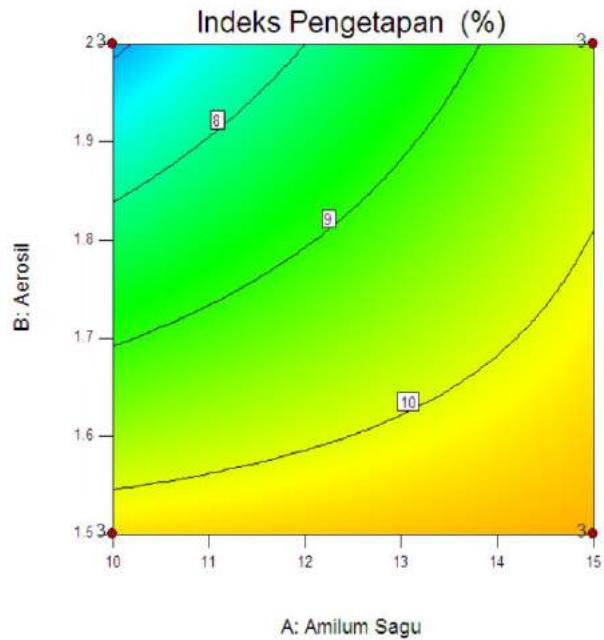
Hasil analisis terhadap parameter indeks pengetapan menggambarkan kemampuan mengalir dari granul. Hasil ini selain dipengaruhi oleh gaya tarik antarpartikel yang dipengaruhi oleh distribusi ukuran partikel dan densitas ruah dari granul ekstrak kemukus. Indeks pengetapan granul ekstrak kemukus yang diperoleh pada rentang 6,01 - 11,52%. Hasil tersebut kemudian dianalisis dengan pendekatan regresi linear berganda dan diperoleh contour plot indeks pengetapan dengan Persamaan regresi linear berganda dan ilustrasi yang disajikan pada Persamaan 1 dan Gambar 5.

$$\text{Indeks pengetapan (\%)} = 9,36 + 0,75 * A - 1,08 * B + 0,62 * A * B$$

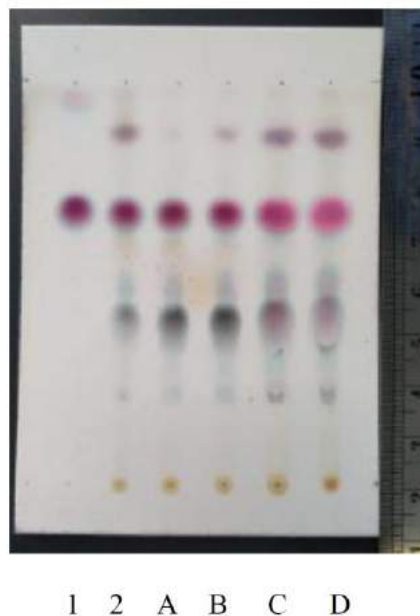
Persamaan 1. Persamaan indeks pengetapan granul ekstrak kemukus menggunakan metode *factorial design*.

Hasil menunjukkan bahwa indeks pengetapan paling rendah (kemampuan mengalir paling bagus) diperoleh pada jumlah amilum sagu paling sedikit dengan Aerosil pada level atas. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak kemampuan mengalir akan semakin meningkat karena terbentuk granul yang lebih mampat. Peningkatan indeks pengetapan sebanding dengan peningkatan jumlah amilum sagu dan penurunan jumlah Aerosil. Beberapa contour plot dari parameter sudut diam, densitas, dan daya serap air granul ekstrak buah kemukus yang menunjukkan pengaruh tidak bermakna.

Analisa secara kualitatif granul dan ekstrak dilakukan secara KLT berbasis pada pola bercak dan identifikasi secara kualitatif senyawa kubebin. Hasil disajikan pada Gambar 6 yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perubahan pola bercak dan intensitas bercak pada hasil KLT, sehingga menunjukkan bahwa proses granulasi tidak mempengaruhi komponen kandungan metabolit pada ekstrak buah kemukus.



Gambar 5. *Contour plot* indeks pengetapan granul kemukus dengan pendekatan *factorial design*.



Gambar 6. Profil kromatografi lapis tipis dari standar kubebin (1), ekstrak kemukus (2), dan 4 formula granul (A-D) dengan fase diam silica gel GF254 dan fase gerak diklorometan:etil asetat (8:2) menggunakan deteksi semprot 5% asam sulfat dalam etanol.

4. Kesimpulan

Perbedaan tempat tumbuh tidak berpengaruh terhadap kadar kubebin di dalam ekstrak, tetapi berpengaruh terhadap randemen. Serta proses granulasi tidak berpengaruh pada senyawa kubebin. Hasil standardisasi kemukus dari Wonosobo menunjukkan bahwa parameter non-spesifik untuk simplisia dan ekstrak memenuhi persyaratan bahan baku obat tradisional sesuai acuan standar *WHO Guidelines* dan Farmakope Herbal Indonesia. Hasil uji

sifat fisik granul meliputi susut pengeringan, indeks pengetapan, sifat alir, densitas, sudut diam, daya serap granul dan diameter granul menunjukkan bahwa granul ekstrak buah kemukus memenuhi baku mutu yang ditetapkan.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi atas hibah PTUPT (Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi) serta kepada pihak-pihak yang memberikan dukungan sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Teuku Nanda Saifullah Sulaiman merupakan salah satu editorial board di JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research, akan tetapi proses evaluasi naskah ini dilakukan sesuai dengan etika publikasi dan diproses sesuai prosedur di JPSCR. Semua penulis tidak memiliki konflik kepentingan apapun terhadap hasil pada hasil penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Ahmad, H., Khera, R.A., Hanif, M.A., dan Ayub, M.A., (2020). Cubeb, dalam: *Medicinal Plants of South Asia*. Elsevier, hal. 149–164.
- Alqadeeri, Rukayadi, Abbas, dan Shaari, (2019). Antibacterial and Antispore Activities of Isolated Compounds from Piper cubeba L. *Molecules*, 24: 3095.
- Andayani, D. dan Nugrahani, R., (2018). Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Katang-Katang (*Ipomoea pescaprae*. L) dari Pulau Lombok Nusa Tenggara Barat. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 02 (3):76–83.
- Arruda, C., Mejía, J.A.A., Pena Ribeiro, V., Costa Oliveira, L., e Silva, M.L.A., dan Bastos, J.K., (2019). Development of a Validated High-Performance Liquid Chromatography Method and Optimization of the Extraction of Lignans from *Piper cubeba*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67: 753–759.
- Bajpai, (2012). Standardization of Ethanolic Extract of *Cucurbita Maxima* Seed. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 02: 92–95.
- Balekundri, A. dan Mannur, V., (2020). Quality control of the traditional herbs and herbal products: a review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6: 67.
- Bessaire, T., Mujahid, C., Mottier, P., dan Desmarchelier, A., (2019). Multiple Mycotoxins Determination in Food by LC-MS/MS: An International Collaborative Study 18. *Toxins*, 11(11), 658.
- Cahyaningsih, R., Magos Brehm, J., dan Maxted, N., (2021). Gap analysis of Indonesian priority medicinal plant species as part of their conservation planning. *Global Ecology and Conservation*, 26: e01459.
- Departemen Kesehatan, (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- Gaonkar, V.P., Hullatti, K., dan Mannur, V., (2020). Standardization of *Trigonella foenum-graecum* L. Seeds: A Quality by Design Approach. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 54: 1072–1079.
- Kalász, H. dan Báthori, M., (2020). Chapter 10 Basis and pharmaceutical applications of thin-layer chromatography, dalam: *Handbook of Analytical Separations*. Elsevier, hal. 439–501.

- Kementerian Kesehatan RI, (2017). *Farmakope Herbal Indonesia*, edisi kedua. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI
- Lim, T.K., (2012). Piper cubeba, dalam: Lim, T.K. (Editor), *Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants: Volume 4, Fruits*. Springer Netherlands, Dordrecht, hal. 311–321.
- Lubbe, A. dan Verpoorte, R., (2011). Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. *Industrial Crops and Products*, 34: 785–801.
- Makmun, M.T. al, Widodo, S.E., dan Sunarto, (2014). Construing Traditional Javanese Herbal Medicine of Headache: Transliterating, Translating, and Interpreting Serat Primbon Jampi Jawi. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 134: 238–245.
- Marliyana, S.D., Wartono, M.W., dan Dahlia, I. (2021). Steroid B-Sitosterol Dari Kayu Batang Slati (*Calophyllum soulattri* BURM. F), *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 01:33-40
- Masoodi, K.Z., Lone, S.M., dan Rasool, R.S., (2021). Thin layer chromatography (TLC), dalam: *Advanced Methods in Molecular Biology and Biotechnology*. Elsevier, hal. 143–146.
- Pillai, D. dan Pandita, N., (2016). Validated high performance thin layer chromatography method for the quantification of bioactive marker compounds in Draksharishta, an ayurvedic polyherbal formulation. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26: 558–563.
- Ratajczak, M., Kubicka, M.M., Kamińska, D., Sawicka, P., dan Długaszewska, J., (2015). Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23: 303–307.
- Reynolds, S. (2019). Analytical Quality Control and Method Validation Procedures for Pesticide Residues Analysis in Food and Feed. *European Commision Directorate General for Health and Food Safety*, SANTE/12682/2019: 52.
- Salehi, B., Zakaria, Z.A., Gyawali, R., Ibrahim, S.A., Rajkovic, J., Shinwari, Z.K., Khan, T., Sharifi-Rad, J., Ozleyen, A., Turkdomez, E., Valussi, M., Tumer, T. B., Fidalgo, L.M., Martorell, M., dan Setzer, W.N. (2019). Piper Species: A Comprehensive Review on Their Phytochemistry, Biological Activities dan Applications. *Molecules*, 24: 1364.
- The United States Pharmacopeial Convention, (2017). *Elemental Impurities-Limits*. Rockville : First Supplement to USP 40–NF 35. <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/key-issues/232-40-35-1s.pdf>.
- Wagner, H., dan Bladt, S., (1996). *Plant Drug Analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas* Second Edition, 248-250. Sydney : Springer Science & Business Media.
- Wahyono, (2005). Isolation dan Structure Elucidation of Tracheospasmodic Compounds from Piper cubeba L.f Friuts and Their Possibility as Anti Inflammatory Activity, *Disertasi*, Yogyakarta : Universitas Gadjah Mada.
- World Health Organization (Editor), (2011). *Quality Control Methods for Herbal Materials*, Updated edition of Quality control methods for medicinal plant materials, 1998. ed. Geneva : World Health Organization.





Uji Efektivitas Anthelmintik Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.) Terhadap Cacing Gelang (*Ascaris lumbricoides*) Secara *In Vitro*

Suhrah Febrina Karim*, Nurfiddin Farid, Hilmiati Wahid dan Musdalifa

Fakultas Farmasi, Universitas Megarezky Makassar, Jalan Antang Raya, Kota Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia, 90234.

*email korespondensi: febrinakarimsuhrah@gmail.com

Received 19 February 2021, Accepted 28 October 2021, Published 15 November 2021

Abstrak: Penyakit kecacingan merupakan salah satu penyakit infeksi yang disebabkan oleh masuknya parasit berupa telur cacing kedalam tubuh manusia melalui saluran pencernaan manusia karena adanya pencemaran melalui tanah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek anthelmintik ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) terhadap cacing gelang *Ascaris lumbricoides* dan untuk mengetahui konsentrasi ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) yang efektif sebagai anthelmintik terhadap cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*). Penelitian ini merupakan metode eksperimental dengan rancangan acak lengkap. Daun Kemangi di lakukan ekstraksi dengan metode maserasi kemudian dilakukan skrining fitokimia. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok yaitu Kelompok 1 (ekstrak daun kemangi dosis 10%), Kelompok 2 (ekstrak daun kemangi dosis 20%), Kelompok 3 (ekstrak daun kemangi dosis 30%), Kelompok 4 Kontrol Positif (pirantel pamoat 5 mg/ml) dan Kelompok 5 Kontrol Negatif (NaCl 0,9%). Pengamatan dilakukan tiap 1 jam setelah perendaman sampai semua cacing mati. Hasil penelitian menunjukkan 100% kematian cacing yaitu ekstrak etanol daun kemangi Konsentrasi 10% pada jam ke 24, Konsentrasi 20% pada jam ke 16, dan Konsentrasi 30% pada jam ke 8, Kelompok kontrol positif pada jam ke 2, Kontrol negatif (larutan NaCl 0,9%) pada jam ke 76. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) konsentrasi 30% memberikan efek anthelmintik terhadap cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*) pada jam ke 8.

Kata kunci: anthelmintik; *Ascaris lumbricoides*; daun kemangi (*Ocimum americanum* L.)

Abstract. Anthelmintic Effectiveness Test of Basil Leaf Ethanol Extract (*Ocimum americanum* L.) Against Round Worms (*Ascaris lumbricoides*) *In Vitro*. Worm disease is an infectious disease caused by the entry of parasites in the form of worm eggs into the human body through the human digestive tract due to contamination through the soil. This study aimed to determine the anthelmintic effect of the ethanolic extract of basil leaves (*Ocimum americanum* L.) against the roundworm *Ascaris lumbricoides* and to determine the concentration of the ethanolic extract of the basil leaves (*Ocimum americanum* L.) which was effective as an anthelmintic against the roundworm (*Ascaris lumbricoides*). This research was an experimental method with a completely randomized design. Basil leaves were extracted by maceration method and then phytochemical screening was carried out. The test animals were divided into 5 groups, namely Group 1 (10% basil leaf extract), Group 2 (20% basil leaf extract), Group 3 (30% basil leaf extract), Group 4 Positive Control (pyrantel pamoate 5 mg/ml) and Group 5 Negative Control (NaCl 0,9%). Observations were made every 1 hour after immersion until all worms died. The results showed that 100% of worm deaths were ethanol extract of basil leaves Concentration of 10% at 24 hours, 20% concentration at 16 hours, and 30% concentration at 8 hours, Positive control group at 2 hours, Negative control (NaCl solution 0,9%) at 76 hours. The results showed that the concentration of ethanol extract of basil leaves

(*Ocimum americanum* L.) with a concentration of 30% gave anthelmintic effect against roundworms (*Ascaris lumbricoides*) at 8 hours.

Keywords: anthelmintic; *Ascaris lumbricoides*; basil leaves (*Ocimum americanum* L.)

1. Pendahuluan

Penyakit kecacingan merupakan salah satu penyakit infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang tersebar luas di dunia, terutama di negara-negara berkembang dengan PHBS dan sanitasi yang buruk. Penyakit ini dapat menurunkan kualitas hidup bagi penderita. Data WHO lebih dari 24% populasi dunia terinfeksi cacingan dan 60% diantaranya adalah anak-anak (Roring *et al.*, 2019). Penyakit ini disebabkan masuknya parasit berupa telur cacing ke dalam tubuh melalui saluran pencernaan manusia karena adanya penularan melalui tanah (Suluwi *et al.*, 2017). Infeksi cacing paling umum disebabkan oleh cacing usus golongan *Soil-Transmitted Helminth* (STH) yaitu cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*), cacing cambuk (*Trichuris trichiura*) dan cacing tambang (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*) (Alawiyah *et al.*, 2017).

Penyakit ini banyak menimbulkan kerugian bagi manusia, seperti menyebabkan diare, nafsu makan berkurang, obstruksi usus, konstipasi bahkan cacing dewasa juga dapat menyebabkan gangguan penyerapan nutrisi, terutama pada anak-anak sehingga pertumbuhan dan perkembangan anak terganggu. Masyarakat pada umumnya mengkonsumsi obat seperti Pirantel Pamoat untuk mengatasi infeksi karena cacing (Robiyanto *et al.*, 2018).

Resiko terjadinya resistensi biasanya disebabkan karena penggunaan anthelmintik secara rutin yang akan menyebabkan efektifitas obat sebagai anthelmintik semakin menurun (Maryam, 2017). Efek samping dari penggunaan anthelmintik antara lain gangguan saluran cerna dan sakit kepala, sehingga perlu alternatif pengobatan yang lebih aman bagi masyarakat yaitu dengan menggunakan obat bahan alam (Susanti *et al.*, 2015).

Daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) merupakan salah satu tanaman yang telah dikenal luas sebagai obat. Tanaman ini mengandung senyawa karbohidrat, fitosterol, alkaloid, senyawa fenolik, tanin, lignin, pati, saponin, flavonoid, steroid, terpenoid, dan antrakuinon (Vinnata *et al.*, 2018). Tanin dan saponin merupakan kandungan pada daun kemangi yang berkhasiat sebagai anthelmintik terhadap cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*) (Noviana, 2017). Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini, yaitu cacing gelang *Ascaris lumbricoides* var. Suum, dimana cacing gelang *Ascaris lumbricoides* var. Suum yang merupakan golongan nematoda (cacing dalam usus) yaitu jenis cacing yang paling banyak menjangkiti manusia. Cacing ini terdapat di usus babi (Rinaldy, 2013). Pengujian efektifitas anthelmintik ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) terhadap cacing gelang *Ascaris lumbricoides* belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini yaitu menelusuri efektifitas

anthelmintik ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) pada cacing gelang *Ascaris lumbricoides* secara *in vitro* dengan metode pengukuran waktu kematian cacing.

2. Bahan dan Metode

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain oven (B-One[®]), timbangan analitik (Taffware digipounds[®]) dan *Rotary evaporator* (B-One[®]). Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah cacing gelang *Ascaris lumbricoides*, ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.), etanol 96%, NaCl 0,9%, dan pirantel pamoat (Combantrin[®]) 5 mg/mL.

2.1. Metode penelitian

2.1.1. Pengambilan sampel

Sampel daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) dipetik pagi hari saat proses fotosintesis berlangsung sebelum matahari bersinar terik. Sampel diperoleh dari Kecamatan Maiwa, Kelurahan Bangkala, Enrekang Provinsi Sulawesi Selatan. Daun yang diambil yaitu daun berwarna hijau muda dimulai pada lembar ke 6.

2.1.2. Pengolahan sampel

Daun kemangi yang telah dikumpulkan, dicuci dan dibersihkan dengan menggunakan air mengalir, tujuannya untuk menghilangkan kotoran yang melekat kemudian sampel daun kemangi dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C selama 150 menit. Simplisia yang diperoleh selanjutnya dikecilkan ukurannya menggunakan blender. Serbuk yang diperoleh kemudian diayak dengan ayakan mesh 100. Sebanyak 500 g serbuk kemudian dimaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96% teknis sebanyak 3750 mL selama 3 x 24 jam dalam suhu kamar dan terlindung dari cahaya. Setiap 1 x 24 jam simplisia yang telah dimaserasi disaring hingga diperoleh filtrat. Filtrat yang diperoleh disatukan dan dipekatkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental daun kemangi.

2.1.3. Pembuatan konsentrasi ekstrak

Konsentrasi ekstrak masing-masing dibuat menjadi 10%, 20% dan 30%. ekstrak kental daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) ditimbang masing-masing sebanyak 10 g, 20 g, dan 30 g. Masing-masing hasil timbangan dilarutkan dalam 100 mL larutan NaCl 0,9%. Kemudian dimasukkan kedalam cawan petri sebanyak 25 mL.

2.2. Pembuatan larutan pirantel pamoat

Pembuatan larutan pirantel pamoat dengan cara melarutkan 1 tablet pirantel pamoat (Combantrin[®]) 125 mg yang telah dihaluskan kedalam 25 mL larutan NaCl 0,9%.

2.3. Pemilihan dan penyiapan hewan uji

Cacing gelang *Ascaris lumbricoides* dikumpulkan dari usus babi yang diperoleh dari rumah potong ternak babi yang ada di Kelurahan Moncongloe, Kab. Maros. Cacing gelang *Ascaris lumbricoides* diambil dengan cara usus babi dipotong membujur, kemudian dikeluarkan menggunakan pinset anatomi dan dimasukkan kedalam wadah. Cacing kemudian dicuci menggunakan larutan NaCl 0,9% hingga bersih. Cacing yang telah bersih ditampung dalam wadah yang berisi larutan NaCl 0,9% kemudian disimpan pada suhu ruangan sebelum digunakan. Cacing gelang *Ascaris lumbricoides* yang masih hidup dan menunjukkan gerak aktif, ukuran berbeda dan disimpan untuk digunakan tidak lebih dari 24 jam sejak diambil dari tempat rumah potong ternak babi.

2.4. Perlakuan hewan uji

Masing-masing hewan uji dikelompokkan menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok 1 direndam dengan ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) 10%, kelompok 2 direndam dengan ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) 20%, dan pada kelompok 3 direndam dengan ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) 30%, Kelompok 4 direndam dengan larutan pirantel pamoat 5 mg/ml sebagai kontrol positif lalu pada kelompok 5 direndam dengan larutan NaCl 0,9 % sebagai kontrol negatif.

2.5. Tahap perlakuan

Cawan petri disiapkan, masing-masing berisi ekstrak daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) sesuai konsentrasi masing-masing, larutan pirantel pamoat, dan larutan NaCl 0,9% sebanyak 25 ml. Cacing gelang *Ascaris lumbricoides* sebanyak 2 ekor dimasukkan kedalam masing-masing cawan petri kemudian dilakukan pengamatan tiap 1 jam setelah perendaman sampai semua cacing mati. Penentuan kondisi cacing mati, paralisis atau masih normal yaitu dengan mengusik cacing dengan batang pengaduk. Cacing mati ditandai dengan cacing tidak bergerak dan dipastikan kematiannya menggunakan air hangat selama 5 detik. Cacing yang sudah tidak bergerak dikelompokkan sebagai cacing yang sudah mati dan jika masih bergerak maka pengamatan dilanjutkan lalu diolah data hasil pengamatan dengan tabel dan grafik titik terhadap waktu.

2.6. Pengumpulan data

Data dari keefektifan ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) terhadap kematian cacing gelang *Ascaris lumbricoides* akan diolah dalam bentuk tabel dan grafik terhadap waktu lalu data yang diperoleh dianalisis menggunakan metode analisis statistik SPSS *One-way* ANOVA untuk menentukan konsentrasi yang signifikan memberikan aktifitas anthelmintic

3. Hasil dan Pembahasan

Bahan utama dalam pembuatan ekstrak adalah bagian daun tanaman kemangi. Bagian daun dipilih karena diketahui pada bagian daun ditemukan senyawa yang berkhasiat sebagai anthelmintik. Daun yang dipilih yaitu daun yang berwarna hijau segar dan tidak rusak. Hal tersebut dilakukan untuk menjaga agar kandungan senyawa pada daun seragam dan tidak terpengaruh oleh faktor eksternal yang lain. Daun kemudian dibersihkan menggunakan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang melekat, kemudian dikeringkan dan diserbuk. Serbuk daun kemangi kemudian diekstraksi dengan metode maserasi yang merupakan metode dingin (proses ekstraksi tanpa pemanasan). Keuntungan metode ini yaitu mudah dan tidak perlu pemanasan sehingga kecil kemungkinan senyawa kimia dalam bahan alam menjadi rusak atau terurai. Maserasi dilakukan dengan menggunakan cairan penyari etanol 96% karena sifatnya yang mampu melarutkan hampir semua zat, baik yang bersifat polar, semipolar, maupun yang non polar serta kemampuan untuk mengendapkan protein dan menghambat kerja enzim sehingga dapat menghindari proses hidrolisis dan oksidasi. Alasan lain penggunaan etanol karena etanol merupakan pelarut yang aman dan tidak toksik.

Penelitian menggunakan dua jenis kontrol yaitu kontrol positif dan kontrol negatif. Kontrol negatif yang digunakan yaitu larutan garam fisiologis (NaCl 0,9%). NaCl 0,9% merupakan larutan yang bersifat isotonis sehingga menjaga membran sel tubuh cacing agar tetap hidup. NaCl 0,9% mengandung ion-ion yang memang dibutuhkan tubuh cacing untuk proses fisiologisnya. Oleh karena itu digunakan NaCl 0,9% sebagai kontrol negatif untuk membandingkan perbedaan efek yang ditimbulkan oleh kelompok perlakuan juga digunakan sebagai pelarut bahan uji dan penentuan lama hidup cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*) diluar tubuh hospesnya serta sebagai penentuan lamanya pengamatan terhadap kematian cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*). Kontrol positif menggunakan larutan pirantel pamoat yang merupakan anthelmintik berspektrum luas yang sangat efektif untuk penanganan askariasis sehingga dapat digunakan sebagai pembanding untuk melihat daya anthelmintik dari kelompok perlakuan ekstrak etanol daun kemangi (10%, 20% dan 30%) (Katzung, 2004). Mekanisme kerja pirantel pamoat dengan melumpuhkan cacing dewasa dan yang belum dewasa dengan memblokir neuromuscular serta menimbulkan *depolarisasi* pada otak cacing dan meningkatkan frekuensi impuls sehingga cacing mati dalam keadaan spastik (Ganiswara, 2007). Menurut Gunawan & Sulistia (2016) pirantel pamoat dapat diberikan dengan atau tanpa makanan dengan dosis standar yang dianjurkan 10 mg/kgBB (maksimum 1 gr) sediaan ini tersedia dalam bentuk sirup berisi 50 mg pirantel pamoat basa/ml serta tablet 125 mg dan 250 mg. Dalam penelitian ini larutan pirantel pamoat dibuat dengan melarutkan 1 tablet pirantel pamoat 125 mg kedalam 25 ml NaCl 0,9%.

3.1. Skrining fitokimia

Skrining fitokimia adalah suatu analisis kualitatif terhadap senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam tanaman. Metode skrining fitokimia dilakukan dengan melihat reaksi pengujian warna dengan menggunakan pereaksi warna tertentu. Hal yang berperan penting dalam skrining fitokimia adalah pemilihan pelarut dan metode ekstraksi. Skrining fitokimia serbuk simplisia dan sampel dalam bentuk basah meliputi pemeriksaan senyawa alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid, tannin dan saponin menurut prosedur yang telah dilakukan oleh Harbone, 1987 dan Depkes, 1995 (Khotimah, 2016). Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun kemangi mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tannin dan steroid (Tabel 1).

3.2. Pengujian anthelmintik

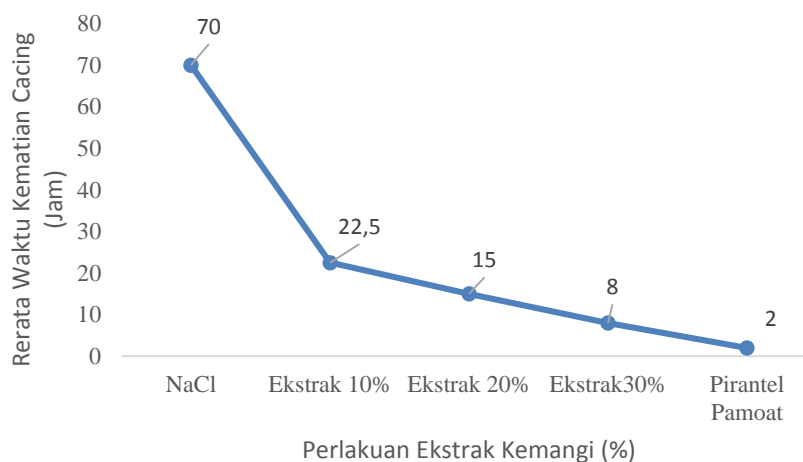
Data hasil pengujian efek ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) terhadap cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*) secara *in vitro* disajikan pada Gambar 1. Hewan Uji yang digunakan yaitu cacing gelang *Ascaris lumbricoides* var. *suum*, yang merupakan golongan nematoda (cacing dalam usus) yang paling banyak menjangkiti manusia. Cacing ini terdapat di usus babi. Penelitian ini dilakukan secara *in vitro* yaitu suatu proses yang dilakukan untuk menunjukkan gejala yang diteliti diluar tubuh makhluk hidup dalam kondisi laboratorium. Uji *in vitro* dapat dilakukan dengan cara merendam cacing kedalam ekstrak tanaman yang memiliki aktivitas anthelmintik dengan berbagai konsentrasi. Perendaman bertujuan agar terjadi kontak antara larutan anthelmintik dengan tubuh cacing, baik melalui kulit maupun saluran pencernaan sehingga dapat menimbulkan reaksi yang menyebabkan cacing paralisis dan kemudian mati (Sari, 2018).

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun kemangi. Keterangan tanda positif menunjukkan terdapat senyawa metabolit sekunder dan tanda negative menunjukkan tidak terdapat senyawa metabolit sekunder.

No.	Metabolit sekunder	Pereaksi	Hasil teoritis	Hasil pengamatan	Ket. Positif/negatif
1.	Alkaloid	Mayer	Endapan putih	Endapan putih	+
2.	Alkaloid	Dragendroff	Endapan merah jingga	Endapan merah orange	+
3.	Flavonoid	Mg + HCl p	Kuning jingga hingga merah	Kuning kemerahan	+
4.	Sapo nin	H ₂ O + HCL 2 N	Buih setinggi 1-10 cm	Buih setinggi 1,7 cm selama 37 detik	+
5.	Tannin	FeCl ₃ 1 %	Coklat kehijauan atau biru kehitaman	Biru kehitaman	+
6.	Steroid	Kloroform + asam asetat anhidrat + H ₂ SO ₄ p	Cincin biru kehijauan	Cincin biru kehijauan	+
7.	Terpenoid	Kloroform + asam asetat anhidrat + H ₂ SO ₄ p	Cincin coklat kemerahan	Cincin biru kehijauan	-

Cacing *Ascaris lumbricoides* diambil dari usus babi dan dimasukkan kedalam wadah yang berisi larutan NaCl fisiologis sebagai mediumnya karena sifatnya yang isotonis yang bertujuan untuk menjaga agar pada saat setelah pengambilan hingga sebelum digunakan cacing tetap nyaman dan membran sel tubuh cacing tidak rusak akibat perubahan kondisi.

Hasil pengujian anthelmintik, dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dapat dilihat pada Gambar 1. Pengamatan dilakukan pada pukul 10.30 dan diamati setiap 1 jam karena waktu 1 jam adalah waktu yang optimal dalam pengamatan untuk mendapatkan data yang lebih valid, karena semakin sering pengamatan maka linearitas respon cacing akan semakin terlihat (Yudiatmoko, 2010). Jika terdapat cacing yang diam, maka cacing diusik dengan batang pengaduk. Jika cacing tidak bergerak, cacing dipindahkan kedalam wadah yang berisi air hangat selama 5 detik. Pencelupan cacing kedalam air hangat bertujuan untuk menstimulasi otot cacing untuk bergerak dan memastikan bahwa cacing benar-benar mati, jika belum mati, cacing masih akan menunjukkan gerakan karena panasnya air. Setelah itu dicatat waktu dan jumlah cacing yang mati.



Gambar 1. Grafik durasi kematian cacing pada ekstrak kemangi, kontrol negatif dan kontrol positif dalam jam.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa larutan pirantel pamoat (Combantrin®) 125 mg sebagai kontrol positif memperlihatkan efek kematian cacing 100% pada jam ke-2, larutan NaCl 0,9% sebagai kontrol negatif memperlihatkan kematian cacing pada jam ke-76, sedangkan ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) 10% memperlihatkan kematian cacing pada jam ke-24, ekstrak etanol daun kemangi 20% memperlihatkan kematian cacing pada jam ke-16, dan ekstrak etanol daun kemangi 30% memperlihatkan kematian cacing pada jam ke-8. Hasil efek anthelmintik ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) terhadap cacing gelang *Ascaris lumbricoides* kemudian dianalisis menggunakan *One-way* ANOVA, dimana data yang diperoleh yaitu nilai ($P < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan

yang bermakna pada masing-masing perlakuan. Larutan pirantel pamoat (Combantrin®) 125 mg sebagai Kontrol Positif dibandingkan dengan ekstrak etanol daun kemangi 30% nilai Sig. 0,190 ($P > 0,05$), artinya tidak ada perbedaan secara bermakna sedangkan jika Larutan pirantel pamoat (Combantrin®) 125 mg sebagai Kontrol Positif dibandingkan dengan larutan NaCl 0,9% sebagai kontrol negatif, ekstrak etanol daun kemangi 10% dan ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) 10% dan 20 % nilai Sig ($P < 0,05$), artinya terdapat perbedaan yang bermakna dari semua kelompok.

Hasil penelitian, diketahui bahwa ekstrak etanol daun kemangi memiliki efek anthelmintik. Dari konsentrasi ekstrak etanol daun kemangi yang berbeda menunjukkan daya anthelmintik yang berbeda pula, semakin tinggi konsentrasi maka waktu kematian cacing semakin cepat. Hal tersebut sesuai dengan teori sebelumnya yang menyebutkan bahwa daun kemangi memiliki efek anthelmintik. Efek anthelmintik tersebut dikarenakan adanya zat aktif tannin dan saponin yang terkandung dalam daun kemangi. Dimana senyawa aktif tannin memiliki kemampuan mendenaturasi protein yang menyebabkan protein pada permukaan tubuh cacing terdenaturasi sehingga permukaan tubuh cacing tidak permeable lagi terhadap zat diluar tubuh cacing (Sentana, 2010). Tanin juga mengganggu kerja enzim pada sel tubuh cacing. Senyawa fenolik bermolekul besar mampu menginaktifkan enzim esensial didalam sel meskipun pada konsentrasi yang sangat rendah dan kemudian cacing akan mati karena menurunnya persediaan glikogen dan berkurangnya pembentukan ATP. Sedangkan kandungan saponin bekerja dengan menghambat enzim asetilkolinesterase sehingga cacing akan mengalami paralisis spastik otot yang akhirnya menimbulkan kematian. Pirantel pamoat menimbulkan depolarisasi pada otot cacing dan meningkatkan frekuensi impuls, sehingga cacing akan mati dalam keadaan spastik (Roring *et al.*, 2019). Kondisi kematian cacing yang dialami pada perlakuan kontrol positif (pirantel pamoat 125 mg) yaitu tubuh cacing setelah lisis terlihat kaku atau keras.

Pada penelitian Rinaldy (2013), “Uji Efek Antiaskariasis Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Cacing Gelang *Ascaris lumbricoides*) Secara In Vitro” menunjukkan ekstrak biji pepaya memperlihatkan efek kematian 100% cacing tercepat pada konsentrasi ekstrak 16 % b/v yaitu pada jam ke 4. Perbedaan penelitian ini hanya terletak pada sampel yang digunakan dan hasil yang didapatkan. Dimana pada penelitian ini menunjukkan efek kematian cacing yang lebih cepat jika dibandingkan dengan ekstrak daun kemangi.

Penelitian lanjutan yang dilakukan oleh Sentana (2010) “Efek Anthelmintik Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum Americanum* L.) Terhadap Kematian Cacing *Ascaris suum* Secara In Vitro” menunjukkan 100% kematian cacing pada kontrol positif pirantel pamoat 5 mg/ml pada jam ke-2, kontrol negatif NaCl 0,9% pada jam ke-96, ekstrak etanol daun kemangi

20% pada jam ke-12, ekstrak etanol daun kemangi 30% pada jam ke-6, ekstrak etanol daun kemangi 40% pada jam ke-4, serta ekstrak etanol daun kemangi 50% pada jam ke-2. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sentana lebih cepat dibandingkan dengan hasil penelitian ini karena konsentrasi yang digunakan lebih tinggi yaitu 20%, 30%, 40% dan 50%. Sedangkan pada penelitian ini menggunakan konsentrasi 10%, 20% dan 30%.

Waktu kematian ekstrak etanol daun kemangi dengan konsentrasi tertinggi yaitu 30% masih jauh diatas waktu kematian cacing dari pirantel pamoat 125 mg. Hal tersebut dapat terjadi karena konsentrasi ekstrak etanol yang digunakan masih rendah jika dibandingkan dengan pirantel pamoat. Meskipun demikian, bukan berarti ekstrak etanol daun kemangi tidak efektif digunakan sebagai obat cacing. Jadi semakin tinggi konsentrasi maka efek anthelmintik akan semakin efektif.

4. Kesimpulan

Hasil penelitian dan pembahasan diatas, maka dapat disimpulkan bahwa daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) dapat memberikan efek anthelmintik terhadap cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*) dan konsentrasi ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum americanum* L.) yang efektif sebagai anthelmintik terhadap cacing gelang (*Ascaris lumbricoides*) adalah konsentrasi 30% b/v, dimana pada jam ke-8 telah memperlihatkan kematian semua cacing.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada pihak-pihak yang memberikan dukungan hingga penelitian ini dapat terselesaikan.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Alawiyah, F., Kahtan, M. I., dan Widiyantoro, A. (2017). Daya Antelmintik Ekstrak Metanol Daun Kesum (*Polygonum minus*) terhadap *Ascaridia galli* secara In Vitro. *Jurnal Cerebellum* 3(3), 842–851.
- Ganiswara, S. (2007). *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Medan : Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Gunawan dan Sulistia. (2016). *Farmakologi dan Terapi ed 6*. Jakarta : Fakultas Kedokteran EGC.
- Katzung, B.G. (2004). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta : EGC.
- Khotimah, K. (2016). Skrining Fitokimia Dan Identifikasi Metabolit Sekunder Senyawa Karpain Pada Ekstrak Metanol Daun *Carica pubescens* Lenne dan *K. Koch* Dengan LC/MS (*Liquid Chromatograph-tandem Mass Spectrometry*). *Skripsi*; Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Ibrahim.
- Maryam, S. (2017). Uji Perbandingan Efektivitas Daya Anthelmintik Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap *Ascaris suum* dan *Ascaridia galli* Secara In Vitro. *Jurnal Agrisistem*, 14(1): 37-45.
- Noviana, R. (2017). Daya Anthelmintika Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.) Terhadap Mortalitas Cacing *Haemonchus contortus* Secara In Vitro. *Journal of*

- Parasite Science*. (J. Parasite Sci.) 1(2), 55–58.
- Rinaldy, A. (2013). Uji Efek Antiaskariasis Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Cacing Gelang *Ascaris lumbricoides* Secara In Vitro. *PhD Thesis*. Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- Robiyanto, Kusuma, R., dan Untari, E. K. (2018). Potensi Antelmintik Ekstrak Etanol Daun Mangga Arumanis (*Mangifera indica* L) pada Cacing *Ascaridia galli* dan *Raillietina tetragona* secara In Vitro. *Pharmaceutical Sciences & Research*, 5(2), 5.
- Roring, T. N. E., Simbala, H. E. I., dan Queljoe, E. De. (2019). Uji Efek Antelmintik Ekstrak Etanol Daun Pinang Yaki (*Areca vestiaria*) Terhadap Cacing Gelang (*Ascaris lumbricoides*) Secara In Vitro. *Pharmakon*, 8(2), Manado, 457-464,
- Sari, A. M. (2018). Uji Aktivitas Antelmintik Ekstrak Etanol Batang Pugun Tanoh (*Picria felterrae* Lour.) Terhadap *Pheretima posthuma*. *Skripsi*. Universitas Sumatera Utara.
- Sentana, O. M. (2010). Efek Anthelmintik Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.) Terhadap Kematian *Ascaris suum* Goeze sp Secara in vitro. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Suluwi, S., Rezal, Farid, dan Ismail, C. (2017). Pengaruh Penyuluhan Dengan Metode Permainan Edukatif Sukata Terhadap Pengetahuan, Sikap Dan Tindakan Tentang Pencegahan Penyakit Cacingan Pada Siswa Kelas Iv Dan V Sd Negeri 1 Mawasangka Kabupaten Buton Tengah Tahun 2016. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat*, 2(5), 1–10.
- Susanti, Y., Astuti, I., Ari, A., dan Astuti, D. (2015). Uji Efektivitas Anthelmintik Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) Terhadap Cacing *Ascaridia Galli* Secara In Vitro. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 1(2), 187–192.
- Vinnata, N. N., Salni, S., dan Nita, S. (2018). Pemberian Fraksi Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.) terhadap Spermatozoa Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Kesehatan*, 9 (3), 366.
- Yudiatmoko, C.M. (2010). Daya Anthelmintika Infusa Daun *Macaranga tanarius* L. Terhadap Cacing Usus Ayam (*Ascaridia galli*) Betina Secara In Vitro. *Skripsi*. Yogyakarta : Universitas Satana Dharma.



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).



Analisis Hubungan Pengetahuan Terhadap Kepatuhan Terapi Pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta

Yeni Farida^{1*}, Yumna Zulfa Salsabila², Alfiani Amsari², Rasmaya Niruri¹, Adi Yugatama¹, Nestri Handayani¹ dan Fea Prihapsara¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

²Program Studi D3 Farmasi, Sekolah Vokasi, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

*email korespondensi: yenifarida@staff.uns.ac.id

Received 09 July 2021, Accepted 25 October 2021, Published 15 November 2021

Abstrak: Hipertensi yang tidak terkontrol dengan baik dapat meningkatkan terjadinya komplikasi, untuk itu diperlukan kepatuhan pasien dalam terapi hipertensi. Kepatuhan dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satu faktornya adalah pengetahuan. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui hubungan pengetahuan terhadap kepatuhan terapi pasien hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta. Studi *crosssectional* dilakukan pada populasi pasien hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel ditetapkan dengan kriteria pasien mendapatkan terapi hipertensi minimal 1 bulan, melakukan kunjungan kontrol ke Puskesmas di bulan Maret 2019, serta bersedia menjadi responden yang dibuktikan dengan *informed consent*. Pengetahuan dinilai dengan kuesioner yang disusun peneliti berdasarkan panduan *pharmaceutical care* untuk penyakit hipertensi, sedangkan kepatuhan dinilai dengan kuesioner *hill-bone*. Pengetahuan dikategorikan menjadi baik, cukup dan kurang, sedangkan kepatuhan dikategorikan menjadi patuh dan tidak patuh. Analisis variabel dilakukan dengan uji *Pearson correlation*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 5,3% responden memiliki pengetahuan yang baik, 27,1% berpengetahuan cukup dan 17,6% berpengetahuan kurang. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara pengetahuan dengan kepatuhan terapi hipertensi pada pasien di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta, sedangkan arah korelasinya positif tetapi korelasi antara keduanya sangat lemah ($p = 0,319$; $r = 0,109$).

Kata kunci: hipertensi; kepatuhan terapi; pengetahuan

Abstract. Relationship of knowledge and drug adherence among hypertension patients in Pucang Sawit, Surakarta Primary Care. Patient adherence is linked to better disease outcomes and is critical to the success of recommended treatments. Adherence can be influenced by a variety of factors, including patients knowledge. This study aimed to determine the relationship of knowledge and therapy adherence among hypertension patients in Pucang Sawit, Surakarta primary care. A cross-sectional study was conducted on a population of hypertensive patients at Pucang Sawit Public Health Center Surakarta who met the inclusion criteria. Patient received hypertension therapy for at least 1 month, made a control visit to the Puskesmas in March 2019, and was willing to become a respondent as evidenced by informed consent were eligible. Patients Knowledge was assessed by a questionnaire prepared by researchers based on pharmaceutical care guidelines for hypertension, while compliance was assessed using a hill-bone questionnaire. Knowledge is categorized into good, sufficient and lacking, while obedience is categorized into obedient and disobedient. Variable analysis was performed using the Pearson correlation test. The results showed that 5,3% of respondents had good knowledge, 27,1% had sufficient knowledge and 17,6% had poor knowledge. There was no significant relationship between knowledge and

adherence to hypertension therapy in patients at Pucang Sawit Public Health Center Surakarta, while the correlation was positive but very weak ($p = 0,319$; $r = 0,109$)

Keywords: hypertension; therapy adherence; knowledge

1. Pendahuluan

Hipertensi merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah di atas nilai normal, yaitu nilai sistolik ≥ 140 mmHg dan atau diastolik ≥ 90 mmHg (Liberty *et al.*, 2017). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi hipertensi di Indonesia yang didapat melalui pengukuran pada umur ≥ 18 tahun sebesar 34,1%. Jumlah penduduk yang dinyatakan hipertensi atau tekanan darah tinggi di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2017 sebanyak 1.153.371 orang atau 12,98%. Kota Surakarta termasuk daerah dengan tingkat hipertensi tinggi dengan rata-rata 24,2% (Statistika, 2018).

Penelitian di Nigeria menunjukkan bahwa pengetahuan pasien hipertensi di Auchi, Nigeria rendah dan sikap mereka terhadap pengobatan negatif. Pendidikan pasien, motivasi dan pencerahan publik penting untuk menambah pengetahuan (Iyalomhe & Iyalomhe, 2010). Pengetahuan tentang komplikasi hipertensi akan meningkatkan kepatuhan terhadap terapi antihipertensi (Ghembaza *et al.*, 2014). Penelitian Mesmer juga menyatakan bahwa pasien yang tingkat kepatuhan pengobatannya baik mayoritas memiliki pengetahuan yang baik tentang pengobatan hipertensi (76,2%, $p < 0,05$), komplikasi tekanan darah tinggi (69,2%, $p = 0,0003$), dan keparahan hipertensi (90,2%, $p = 0,001$) (Mesmer *et al.*, 2013).

Hipertensi yang tidak terkontrol atau tidak ditangani dengan baik menyebabkan kerusakan organ yang bersifat *irreversible* secara bertahap, yang mengarah pada komplikasi yang mengancam jiwa bahkan kematian. Terapi hipertensi melibatkan pemberian obat yang berkelanjutan, serta modifikasi gaya hidup dan kepatuhan dengan serangkaian rekomendasi. Pengetahuan yang buruk tentang kepatuhan terhadap terapi berdampak negatif pada kesadaran dan perilaku pasien dan menimbulkan masalah dalam pengendalian hipertensi (Jankowska-Polańska *et al.*, 2016).

Penelitian tentang hubungan pengetahuan dengan kepatuhan terapi sudah banyak dilakukan pada penyakit kronis salah satunya hipertensi (Rahayu *et al.*, 2021). Hal ini ditujukan untuk memberikan masukan terkait edukasi yang masih dibutuhkan dalam meningkatkan keberhasilan terapi pasien. Penelitian tentang hubungan pengetahuan dan kepatuhan pasien hipertensi belum pernah dilakukan di Puskesmas Pucangsawit. Peneliti tertarik melakukan studi lebih lanjut mengenai hubungan pengetahuan terhadap kepatuhan terapi pasien hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta berdasarkan uraian tersebut. Pemilihan lokasi penelitian didasarkan pada studi pendahuluan di Dinas Kesehatan Surakarta, diketahui data laporan pasien hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit masih tinggi.

2. Bahan dan Metode

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian deskriptif analitik, dengan uji korelasi antara pengetahuan dan kepatuhan pasien. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi dengan No. 191/II/HREC/2019. Populasi pada penelitian ini adalah pasien hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta pada periode Maret 2019. Desain penelitian adalah *cross sectional study* dengan pengambilan sampel secara *purposive sampling* yaitu pengambilan sampel yang didasarkan atas pertimbangan dan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel minimal dihitung menggunakan *Raosoft* sample size calculator untuk desain penelitian *cross sectional* dengan *margin error* 5%, tingkat kepercayaan 95% dan populasi 100 orang diperoleh sampel minimal adalah 80.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien mendapatkan terapi hipertensi minimal 1 bulan, melakukan kunjungan kontrol kedua atau lebih di bulan Maret 2019, serta bersedia menjadi responden yang dibuktikan dengan *informed consent*. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien yang bekerja sebagai tenaga kesehatan, dan pasien yang mengisi kuisioner tidak lengkap.

Instrumen pengumpulan data yang digunakan berupa kuesioner. Kuesioner pengetahuan disusun oleh tim peneliti berdasarkan panduan buku *pharmaceutical care* (Bina *et al.*, 2006) dan Pedoman Pelayanan Kefarmasian pada hipertensi (Kementrian Kesehatan, 2019). Pengetahuan yang diukur meliputi tekanan darah pasien hipertensi dan target terapi (usia <60 tahun <140/90 mmHg, usia >60 tahun <150/90 mmHg), faktor risiko hipertensi, penggunaan obat, kontrol rutin serta *life style modification*. Kuesioner telah diujikan validitas dan reliabilitas pada 30 responden. Hasilnya diperoleh 11 item pertanyaan valid dengan nilai r hitung $> r$ tabel (0,361) dengan nilai Chronbach alfa 0,6. Data yang diperoleh melalui kuesioner pengetahuan, kemudian dianalisis dengan memberikan skor pada setiap kuesioner berdasarkan ketentuan yang jawaban benar diberi skor 1 dan jawaban salah diberi skor 0. Hasil akhir adalah hasil total dari semua pernyataan dalam kuesioner, dengan nilai tertinggi adalah 11. Pengetahuan diklasifikasikan berdasarkan nilai yang diperoleh yaitu >75% (baik), 56-75% (cukup), dan nilai <55% (kurang) (Sasongko *et.al.*, 2019).

Kuesioner Hill-Bone telah diterjemahkan ke dalam versi bahasa Indonesia dan dilakukan uji validitas dan reliabilitas dinyatakan valid (r hitung $> r$ tabel) serta reliabel dengan nilai Chronbach Alfa 0,742 (Fauziah, 2019). Data dari kuesioner hill-bone setiap item pertanyaan terdiri dari 4 poin pilihan skala Likert yaitu untuk jawaban tidak pernah diberi skor 1, jawaban kadang-kadang diberi skor 2, jawaban sering diberi skor 3 dan jawaban selalu

diberi skor 4. Hasil skoring akan diperoleh nilai minimal 14 dan maksimal 56. Skor yang lebih tinggi mencerminkan kepatuhan rendah (Dehghan *et al.*, 2015). Kepatuhan diklasifikasikan menjadi tidak patuh dan patuh berdasarkan cut poin of mean jika skor > mean dikatakan tidak patuh, skor < mean dikatakan patuh (Chudiak *et.al.*, 2017).

Hubungan pengetahuan terhadap kepatuhan terapi pasien dianalisis dengan program SPSS Statistics 21.0 for Windows menggunakan uji korelasi pearson. Data yang diinputkan adalah data numerik berupa skor pengetahuan dan skor kepatuhan. Apabila didapatkan nilai signifikansi $p < 0,05$ artinya ada hubungan yang signifikan antara variabel yang diuji. Namun, apabila didapatkan nilai signifikansi $p < 0,05$ artinya tidak ada hubungan yang signifikan antara variabel yang diuji. Arah hubungan antar variabel dapat dilihat dari nilai r , jika nilai r positif artinya kenaikan nilai pada variabel bebas akan menyebabkan kenaikan nilai pada variabel terikatnya. Besarnya nilai r menentukan kekuatan hubungan antar variabel sebagai berikut 0,01-0,199 (sangat lemah); r 0,2-0,399 (lemah); 0,4-0,599 (sedang); 0,6-0,799 (kuat), 0,8-1,00 (sangat kuat) (Dahlan,2012).

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik responden

Penelitian ini melibatkan sebanyak 85 responden. Data karakteristik responden diperoleh dari kuesioner yang kemudian dikonfirmasi dengan catatan rekam medis. Distribusi pasien dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, pendidikan dan pekerjaan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi karakteristik pasien hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta (N=85).

Karakteristik Responden	Klasifikasi	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Perempuan	70	82,4%
	Laki-laki	15	17,6%
Usia (tahun)	36-45	10	11,8%
	46-55	35	41,2%
	56-65	25	29,4%
	>65	15	17,6%
Pendidikan	SD	37	43,5%
	SMP	17	20%
	SMA	7	8,2%
	Perguruan Tinggi	8	9,5%
	Lain-lain	16	18,8%
Pekerjaan	Tidak Bekerja	15	17,6%
	Swasta/Wiraswasta	45	52,9%
	PNS	2	2,4%
	Ibu rumah tangga	23	27,1%

Responden pasien hipertensi Puskesmas Pucang Sawit Surakarta terbanyak adalah perempuan, usia 46-55 tahun berpendidikan akhir SD yang pekerjaannya rata-rata ibu rumah

tangga (Tabel 1). Hasil ini sesuai dengan data Dinas Kesehatan Kota Surakarta pada tahun 2017 yang menyebutkan mayoritas pasien hipertensi di Pucang Sawit adalah perempuan. Kelompok usia lansia akhir lebih banyak karena adanya peningkatan risiko hipertensi pada usia 30-50 tahun, biasanya akan muncul hipertensi idiopatik dan akan meningkat seiring dengan pertambahan usia (Kishore *et al.*, 2016). Responden penelitian ini didominasi oleh responden dengan tingkat pendidikan rendah (SD), hal ini sejalan dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa hipertensi lebih tinggi insidensinya pada kelompok pendidikan rendah, tetapi tidak berbeda signifikan karena ada faktor lain yang berpengaruh seperti gaya hidup, genetik dan lingkungan (Olesen *et al.*, 2012).

3.2. Gambaran tingkat pengetahuan dan kepatuhan terapi hipertensi responden

Penelitian ini menilai pengetahuan yang terkait tentang klasifikasi tekanan darah dan target terapi, faktor risiko terkait hipertensi, *life style modification*, dan penggunaan obat. Tabel 2 menunjukkan gambaran pengetahuan responden berdasarkan persentase jawaban benar. Pengetahuan pasien terkait jangka waktu terapi serta target terapi tergolong paling rendah (29,41%). Informasi terkait kontrol tekanan darah dan target terapi merupakan informasi yang harus disampaikan kepada pasien hipertensi terutama pada awal terapi baik oleh dokter maupun apoteker pada saat pemberian informasi obat. Secara umum, target terapi antihipertensi pada pasien usia <60 tahun adalah <140/90 mmHg sedangkan pada usia >60 tahun adalah <150/90 mmHg (Hernandez-Vila, 2015; James *et al.*, 2014). Pengetahuan responden yang tergolong tinggi adalah terkait dengan tekanan darah yang dikategorikan hipertensi serta gaya hidup yang mendukung terapinya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa masih diperlukannya edukasi kepada masyarakat khususnya penderita hipertensi di Pucang Sawit tentang jangka waktu pengobatan, pentingnya kontrol rutin dan target terapi serta risiko komplikasi yang dapat terjadi akibat tidak terkontrolnya tekanan darah.

Gambaran kepatuhan responden dalam minum obat antihipertensi, diet garam dan kunjungan ke dokter dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil riskesdas 2018 menyatakan bahwa banyak penduduk (59,8%) dalam pengobatan hipertensi yang merasa sudah sehat. Kondisinya lebih baik atau merasa sudah sehat merupakan salah satu alasan ketidakpatuhan pasien dalam melakukan pengobatan (Safri *et al.*, 2014). Mayoritas responden penelitian (52,2%) tidak pernah lupa minum obat antihipertensi. dan sebagian (32,6%) kadang-kadang memutuskan tidak minum obat dengan sengaja. Faktor yang menjadi penyebab pasien tidak patuh dalam minum obat antara lain adalah pasien kehabisan obat, pasien merasa sehat, dan malas.

Tabel 2. Gambaran tingkat pengetahuan pasien hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta.

Kategori pertanyaan	% Jawaban benar
Tekanan darah seseorang yang dikategorikan hipertensi	78,82
Pengobatan hipertensi dapat diberikan tunggal atau kombinasi berdasarkan target tekanan darah	44,70
Pentingnya kontrol tekanan darah secara rutin	60
Hipertensi tidak terkontrol berisiko menyebabkan gagal ginjal	64,70
Hipertensi tidak terkontrol berisiko menyebabkan stroke	52,94
Hubungan tekanan darah tinggi dengan serangan jantung	38,82
Pengaruh berat badan dengan penurunan tekanan darah	45,52
Olahraga yang direkomendasikan pada pasien hipertensi	67,05
Konsumsi makanan mengandung serat tinggi bermanfaat mendukung terapi hipertensi	77,64
Jangka waktu terapi hipertensi	29,41
Target tekanan darah	29,41

Tabel 3. Gambaran kepatuhan pasien hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta berdasarkan kuesioner *Hill-Bone* (Keterangan: 1= tidak pernah; 2= kadang-kadang; 3= sering; 4= selalu).

Pertanyaan	Persentase jawaban responden (%)			
	1	2	3	4
Kepatuhan Responden dalam Minum Obat Antihipertensi				
1. Seberapa sering Anda lupa minum obat antihipertensi?	52,2	41,3	6,5	-
2. Seberapa sering Anda pernah memutuskan untuk tidak minum obat antihipertensi?	50	32,6	17,4	-
3. Seberapa sering Anda tidak mengambil obat antihipertensi yang sudah diresepkan oleh dokter?	91,4	4,3	4,3	-
4. Seberapa sering Anda kehabisan obat antihipertensi?	39,1	50	10,9	-
5. Seberapa sering Anda tidak minum obat antihipertensi sebelum pergi ke dokter?	43,5	41,3	10,9	4,3
6. Seberapa sering Anda tidak minum obat antihipertensi saat Anda merasa sehat?	52,2	28,3	15,2	4,3
7. Seberapa sering Anda tidak minum obat anti hipertensi saat Anda merasa sakit?	87	10,9	2,1	-
8. Seberapa sering Anda minum obat antihipertensi milik orang lain?	93,5	6,5	-	-
9. Seberapa sering Anda tidak minum obat antihipertensi saat merasa malas?	91,3	4,3	4,4	-
Kepatuhan Responden dalam Diet Garam				
10. Seberapa sering Anda mengonsumsi makanan yang asin?	17,4	54,3	28,3	-
11. Seberapa sering Anda menambahkan garam ke dalam makanan sebelum Anda memakannya?	30,4	52,2	17,4	-
12. Seberapa sering Anda mengonsumsi makanan cepat saji?	45,7	45,7	8,6	-
Kepatuhan untuk Melakukan Kunjungan ke Dokter				
13. Seberapa sering Anda tidak datang untuk kontrol tekanan darah?	37	47,8	15,2	-

Pembatasan konsumsi garam masih sulit dilakukan oleh responden. Sebanyak 28,3% responden masih sering makan makanan yang asin. dan 52,2% responden kadang-kadang masih menambahkan garam. Konsumsi garam yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya peningkatan retensi air sehingga akan berisiko meningkatkan tekanan darah. Asupan garam natrium telah diteliti berkaitan dengan terjadinya hipertensi. Hasil studi menunjukkan bahwa pembatasan konsumsi garam dapat menurunkan tekanan darah sistolik secara signifikan (Grillo *et al.*, 2019).

Kepatuhan yang diukur pada penelitian ini, tidak hanya terkait dengan terapi tetapi juga kepatuhan melakukan kontrol ke dokter. Tabel 3 menunjukkan bahwa sebagian besar responden jarang kembali ke Puskesmas untuk kontrol tekanan darah (47,8%). Motivasi yang rendah merupakan salah satu faktor penyebab ketidakpatuhan. Motivasi dapat dipengaruhi oleh tingkat pendapatan pasien, karena untuk melakukan kunjungan ke dokter membutuhkan biaya (Rajasati *et al.*, 2014). Kepatuhan yang rendah termasuk faktor penghambat kontrol yang baik, kepatuhan pasien sangat berpengaruh terhadap keberhasilan terapi yang dijalani.

3.3. Hubungan pengetahuan dan kepatuhan terapi hipertensi responden

Skor pengetahuan masing-masing pasien dihitung berdasarkan jumlah jawaban benar kemudian dihitung persentase jawaban benar dibandingkan dengan total skor maksimal dikalikan 100 %. Pengetahuan responden diklasifikasikan menjadi 3 yaitu pengetahuan baik jika skor > 75%, pengetahuan cukup jika skor 56-75%, dan pengetahuan kurang jika skor < 55% (Sasongko *et al.*, 2019). Gambaran pengetahuan responden tentang hipertensi dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil skoring kepatuhan menunjukkan skor minimal 14, maksimal 20 dan rata-rata $20,11 \pm 3,40$. tingkat kepatuhan ditetapkan berdasarkan skor rata-rata, nilai <20,11 dikategorikan patuh dan >20,11 dikategorikan tidak patuh.

Tabel 4. Klasifikasi pengetahuan dan kepatuhan pasien hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta. Uji korelasi dilakukan menggunakan metode *Pearson correlation*.

Pengetahuan	Kepatuhan				Total		Uji Korelasi
	Tidak patuh		Patuh				
	frekuensi	persentase (%)	frekuensi	persentase (%)	frekuensi	persentase (%)	
Baik	4	4,71	6	7,06	10	11,77	
Cukup	12	14,12	10	11,76	22	25,88	$p: 0,319$
kurang	25	29,41	28	32,94	53	62,35	$r: 0,109$
Total	41	48,24	44	51,76	85	100,0	

Hasil penelitian yang disajikan Tabel 4 menunjukkan bahwa sebagian besar responden (62,35%) mempunyai tingkat pengetahuan yang kurang terhadap penyakit hipertensi. Penelitian serupa yang mengukur tingkat pengetahuan pasien hipertensi telah dilakukan sebelumnya di Puskesmas wilayah Malang diperoleh hasil sebagian besar responden pasien

hipertensi memiliki pengetahuan yang baik (Pramestutie & Silviana, 2016). Berbeda dengan di Malang, studi tingkat pengetahuan pasien hipertensi di kota Bandung menunjukkan hasil bahwa sebagian besar responden memiliki pengetahuan cukup (Sinuraya *et al.*, 2017). Studi lain, pada populasi pasien di rumah sakit tipe A menunjukkan bahwa mayoritas pasien mempunyai tingkat pengetahuan yang cukup (Aulia, 2018). Hal ini menunjukkan bahwa tingkat pengetahuan pasien hipertensi bervariasi tergantung pada populasinya.

Mayoritas responden penelitian mempunyai tingkat pendidikan rendah, sedangkan dari sisi pengetahuan didominasi dengan tingkat pengetahuan kurang. Hasil studi lain menunjukkan bahwa ada hubungan antara tingkat pendidikan dengan pengetahuan responden (Dewi & Farida, 2018). Hal ini telah sesuai dengan teori, semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang maka pengetahuannya semakin baik. Ada kemungkinan bahwa tingkat pendidikan rendah memiliki pengetahuan yang baik, karena dapat mengakses informasi dari berbagai media sehingga pengetahuannya dapat meningkat (Sihombing, 2017).

Tingkat pengetahuan yang tinggi menunjukkan seseorang telah mengetahui, mengerti, dan memahami maksud dari pengobatan yang telah dijalani. Pengetahuan merupakan salah satu faktor yang dikaitkan dengan kepatuhan pasien (Rahayu *et al.*, 2021). Sebagian besar responden memiliki pengetahuan yang kurang, tetapi mayoritas responden patuh terhadap terapi antihipertensi yang dijalani. Hasil ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa pengetahuan berpengaruh terhadap kepatuhan pasien hipertensi (Aulia, 2018; Rahayu *et al.*, 2021; Rajasati *et al.*, 2014). Selain pengetahuan ada faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap kepatuhan pasien hipertensi yaitu motivasi untuk berobat, dukungan keluarga, dan status pekerjaan (Rajasati *et al.*, 2014).

Hasil uji korelasi *pearson* menggunakan *SPSS Statistics 21.0 for Windows* didapatkan nilai signifikansi *p-value* sebesar 0,319 ($>0,05$) menunjukkan bahwa tidak ada hubungan signifikansi antara pengetahuan dengan kepatuhan terapi hipertensi di Puskesmas Pucangsawit Surakarta. Besarnya korelasi antara pengetahuan dan kepatuhan adalah 0,109. Menurut tingkat keeratan antara variabel bebas dan variabel terikat menunjukkan bahwa ada hubungan yang sangat rendah. Hasil analisis nilai *r* menunjukkan hubungan positif antar variabel artinya semakin besar nilai satu variabel, maka semakin besar juga nilai variabel lainnya (Dahlan, 2012). Semakin tinggi pengetahuan akan semakin tinggi kepatuhan terapi hipertensi responden Puskesmas Pucangsawit Surakarta. Pengetahuan penderita hipertensi akan sangat berpengaruh pada sikap untuk patuh kontrol karena semakin tinggi pengetahuan keinginan untuk kontrol juga semakin meningkat (Annisa *et al.*, 2014). Penelitian lain menyebutkan bahwa tingkat pengetahuan yang tinggi meningkatkan kepatuhan pasien dalam

terapi hipertensi (Rahayu *et al.*, 2021; Sianturi *et al.*, 2020). Perbedaan karakteristik populasi menyebabkan hasil penelitian tersebut berbeda dengan penelitian ini.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah, tidak melakukan analisis terkait motivasi dan dukungan keluarga terhadap kepatuhan sebagai faktor pendukung kepatuhan. Penelitian serupa dapat dilakukan dengan menambahkan analisis faktor yang berpengaruh terhadap kepatuhan selain pengetahuan.

4. Kesimpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ada korelasi positif tetapi tidak signifikan antara pengetahuan dengan kepatuhan terapi pasien hipertensi di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta tahun 2019 ($p = 0,319$; $r = 0,109$).

Ucapan Terimakasih

Terimakasih penulis sampaikan kepada Dinas Kesehatan Surakarta dan Puskesmas Pucangsawit Surakarta atas data dan arahan yang diberikan untuk mendukung penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Penulis adalah tim editor jurnal, tetapi tidak ada konflik kepentingan dalam proses review. Artikel diproses sesuai dengan aturan yang berlaku pada jurnal.

Daftar Pustaka

- Annisa, A, Fitria Nur; Wahiduddin, Ansar, dan Jumriani. (2014). Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Berobat Hipertensi Pada Lansia Di Puskesmas Pattingalloang Kota Makassar, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Hassanudin.
- Aulia, R. (2018). Pengaruh Pengetahuan Terhadap Kepatuhan Pasien Hipertensi Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode Februari - April 2018. In *Publikasi Ilmiah Skripsi*. Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta (Issue April).
- Bina, D., Komunitas, F., Klinik, D. A. N., Bina, D., Dan, K., Kesehatan, A., dan Kesehatan, D. (2006). *Pharmaceutical care*, Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Chudiak, A., Jankowska-Polańska, B., dan Uchmanowicz, I. (2017). Effect of frailty syndrome on treatment compliance in older hypertensive patients. *Clinical Interventions in Aging*, 12, 805–814. <https://doi.org/10.2147/CIA.S126526>.
- Dahlan, S. M. (2012). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta : Salemba Medika.
- Dehghan, M., Nayeri, N. D., dan Iranmanesh, S. (2015). Validating the Persian Version of the Hill-Bone's Scale of "Compliance to High Blood Pressure Therapy." *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 235–246. <https://doi.org/10.9734/10.9734/BJMMR/2015/13061>.
- Dewi, M. A. C., dan Farida, Y. (2018). Tingkat Pengetahuan Pasien Rawat Jalan Tentang Penggunaan Antibiotika di Puskesmas Wilayah Karanganyar. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 27. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.15102>.
- Fauziah, F. (2019). Validitas Reliabilitas Kuesioner Hill-Bone Versi Bahasa Indonesia Pada Pasien Hipertensi. *Skripsi*, Universitas Jember. 16–77.
- Ghembaza, M., Senoussaoui, Y., Tani, M., dan Meguenni, K. (2014). Impact of patient knowledge of hypertension complications on adherence to antihypertensive therapy. *Current Hypertension Reviews*, 10(1), 41–48. <https://doi.org/10.2174/157340211001141111160653>.

- Grillo, A., Salvi, L., Coruzzi, P., Salvi, P., dan Parati, G. (2019). Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*, 11(9), 1–16. <https://doi.org/10.3390/NU11091970>.
- Hernandez-Vila, E. (2015). A Review of the JNC 8 Blood Pressure Guideline. *Texas Heart Institute Journal*, 42(3), 226. <https://doi.org/10.14503/THIJ-15-5067>.
- Iyalomhe, G. B. S., dan Iyalomhe, S. I. (2010). Hypertension-related knowledge, attitudes and life-style practices among hypertensive patients in a sub-urban Nigerian community. *Journal of Public Health and Epidemiology*, 2(4), 71–77. <http://www.academicjournals.org/jphe>.
- James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., Lackland, D. T., LeFevre, M. L., MacKenzie, T. D., Ogedegbe, O., Smith, S. C., Svetkey, L. P., Taler, S. J., Townsend, R. R., Wright, J. T., Narva, A. S., dan Ortiz, E. (2014). 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 311, Issue 5, pp. 507–520). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>.
- Jankowska-Polańska, B., Uchmanowicz, I., Dudek, K., dan Mazur, G. (2016). Relationship between patients' knowledge and medication adherence among patients with hypertension. *Patient Preference and Adherence*, 10, 2437–2447. <https://doi.org/10.2147/PPA.S117269>.
- Kementrian Kesehatan. (2019). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Pada Hipertensi*. Jakarta : Kementrian Kesehatan.
- Kishore, J., Gupta, N., Kohli, C., dan Kumar, N. (2016). Prevalence of Hypertension and Determination of Its Risk Factors in Rural Delhi. *International Journal of Hypertension*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7962595>.
- Liberty, I. A., Pariyana, P., Roflin, E., dan Waris, L. (2017). Determinan Kepatuhan Berobat Pasien Hipertensi Pada Fasilitas Kesehatan Tingkat I. *Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Pelayanan Kesehatan*, 1(1), 58–65. <https://doi.org/10.22435/JPPPK.V1I1.428>.
- Mesmer, B., Stéphane, M., Drame, B., dan Bwira, B. (2013). Global Journal Of Medicine And Public Health Patients-related predictors of poor adherence to antihypertensive treatment in Congo-Brazzaville: a cross-sectional study. *Global Journal of Medicine and Global Health*. Kaboru, B. *Global Journal of Medicine and Global Health* www.gjmedph.org, 2(5), 1–9. <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:oru:diva-34019>.
- Olesen, K., Carneiro, I. G., Jørgensen, M. B., Rugulies, R., Rasmussen, C. D. N., Sjøgaard, K., Holtermann, A., dan Flyvholm, M. A. (2012). Associations between psychosocial work environment and hypertension among non-Western immigrant and Danish cleaners. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 85(7), 829–835. <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0728-2>.
- Pramestutie, H. R., dan Silviana, N. (2016). The Knowledge Level of Hypertension Patients for Drug Therapy in the Primary Health Care of Malang. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 5(1), 26–34. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2016.5.1.26>.
- Rahayu, E. S., Wahyuni, K. I., dan Anindita, P. R. (2021). Hubungan Tingkat Pengetahuan Dengan Kepatuhan Pasien Hipertensi Di Rumah Sakit Anwar Medika. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(1), 87–97. <https://doi.org/10.29313/jiff.v4i1.6794>.
- Rajasati, P. Q., Raharjo, B. B., dan Ningrum, D. N. A. (2014). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Pengobatan Pada Penderita Hipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas Kedungmundu Kota Semarang. *Unnes Journal of Public Health*, 4(3), 16–23.
- Safri, F. M., Sukartini, T., dan Ulfiana, E. (2014). Analisis Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Minum Obat Pasien Tb Paru Berdasarkan Health Belief Model di Wilayah

- Kerja Puskesmas Umbulsari, Kabupaten Jember. *Indonesian Journal of Community Health Nursing*, 2(2).12–21.
- Sasongko, H., Dompas, T. I. T., dan Farida, Y. (2019). The influence of giving information and its factors affecting the knowledge level of antibiotics use in temanggung regency. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 10(3), 839–842. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.00605.3>.
- Sianturi, S. R., Dilianty, O. M., dan Marlina, P. W. (2020). Hubungan Tingkat Pengetahuan Dengan Kepatuhan Berobat Penderita Hipertensi Di Puskesmas Nagi Kecamatan Larantuka Kabupaten Flores Timur. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Keperawatan*, 15(2), 55–63. <https://doi.org/10.26753/JIKK.V15I2.305>.
- Sihombing, M. (2017). Faktor yang Berhubungan dengan Hipertensi pada Penduduk Indonesia yang Menderita Diabetes Melitus (Data Riskesdas 2013). *Buletin Penelitian Kesehatan*, 45(1), 53–64. <https://doi.org/10.22435/BPK.V45I1.5730.53-64>.
- Sinuraya, R. K., Siagian, B. J., Taufik, A., Destiani, D. P., Puspitasari, I. M., Lestari, K., dan Diantini, A. (2017). Assessment of Knowledge on Hypertension among Hypertensive Patients in Bandung City: A Preliminary Study. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 6(4), 290–297. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2017.6.4.290>.
- Statistika, B. P. (2018). *Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah 2017*. Badan Pusat Statistika Jawa Tengah. <https://jateng.bps.go.id/publication/download.html?nrbvfeve=MDM5MmEzODFiNzFjMmJjOGY3MDhmNzk0&xzmn=aHR0cHM6Ly9qYXRlbnRlcuYnBzLmdvLmlkL3B1YmxpY2F0aW9uLzIwMTgvMDgvMDMvMDM5MmEzODFiNzFjMmJjOGY3MDhmNzk0L3Byb2ZpbC1rZXNlaGF0YW4tcHJvdmluc2ktamF3YS10ZW5nYWgtMjAxNy5odG1s&twoadfnorfeauf=MjAyMS0xMS0wMyAxOToyMzo1NQ%3D%3D>.



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).



Uji Aktivitas Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* L.) Pada Mencit yang Diinduksi Ragi

Adistyara Nur Faizah^{1*}, Wisnu Kundarto² dan Heru Sasongko²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

²Program Studi D3 Farmasi, Sekolah Vokasi, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

*email korespondensi: adistyara@student.uns.ac.id

Received 20 March 2021, Accepted 02 November 2021, Published 15 November 2021

Abstrak: Demam merupakan kondisi terjadinya kenaikan suhu tubuh di atas suhu normal. Demam terjadi sebagai bagian dari mekanisme pertahanan tubuh melawan infeksi. Penelitian terdahulu, meniran dan sambung nyawa mengandung flavonoid dan secara ilmiah ekstrak tunggal kedua tanaman tersebut memiliki aktivitas antipiretik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antipiretik kombinasi ekstrak etanol herba meniran dan daun sambung nyawa pada mencit yang diinduksi ragi dan untuk membandingkan dengan ekstrak tunggalnya. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap. Pengujian antipiretik pada penelitian ini mencit diinduksi ragi dengan dosis 20 mL/kgBB secara subkutan dan diukur suhu badan melalui rektal. Kelompok uji dibagi menjadi 8 kelompok yaitu kelompok kontrol positif (Parasetamol 1,3 mg/20 gram BB mencit), kontrol normal, kontrol negatif (CMC-Na), ekstrak daun sambung nyawa (EDS) mengandung 10 mg/kgBB mencit kuersetin (100%), ekstrak herba meniran (EHM) mengandung 10 mg/kgBB mencit kuersetin (100%); EDS 75% : EHM 25%; EDS 50% : EHM 50%; dan EDS 25% : EHM 75% yang diinjeksikan secara intraperitoneal pada mencit. Pengukuran suhu dilakukan dengan interval waktu 30 menit selama 5 jam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai AUC semua kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang signifikan ($p \leq 0,05$) dengan kontrol negatif, yang artinya ekstrak tunggal maupun ekstrak kombinasi herba meniran dan daun sambung nyawa memiliki aktivitas antipiretik. Ekstrak kombinasi herba meniran dan daun sambung nyawa tidak lebih baik dalam menurunkan demam dibandingkan dengan ekstrak tunggalnya. Dosis tunggal ekstrak daun sambung nyawa memiliki aktivitas antipiretik yang paling baik karena memiliki nilai AUC yang paling kecil (10.549,50).

Kata kunci: antipiretik; *Gynura procumbens* L.; *Phyllanthus niruri* L.

Abstract. Activity Test of Antipyretic from Combination of Ethanol Extracts Meniran Herbs (*Phyllanthus niruri* L.) and Sambung Nyawa Leaves (*Gynura procumbens* L.) in Yeast-Induced Mice. Fever is a condition of an increase in body temperature above normal temperature. Fever can occur as part of the body's defense mechanism against infection. The previous research, meniran herbs and sambung nyawa leaves contain flavonoids and scientifically the single extract of meniran herbs and sambung nyawa leaves has an antipyretic effect, so meniran herbs and sambung nyawa leaves are thought to have an antipyretic effect. The aim of this study was to find out the antipyretic activity from combination of ethanol extract of meniran herbs and sambung nyawa leaves in yeast-induced mice and to compare with the single dose extract. This study was an experimental study using a completely randomized design. The antipyretic test in this study was induced by yeast with a subcutaneous dose of 20 mL/kg and body temperature was measured rectally. The antipyretic test in this study was

divided into 8 groups : positive control group (Paracetamol 1,3 mg/20 grams of body weight in mice), normal control, negative control (CMC-Na), sambung nyawa leaf extract containing 10 mg/kgBB mice quercetin (100%), meniran herbs extract containing 10 mg/kgBB mice quercetin (100%) EDS 75%: EHM 25%; EDS 50%: EHM 50%; and EDS 25%: EHM 75% that was injected intraperitoneally in mice. Temperature measurements were carried out at intervals of 30 minutes for 5 hours. The results showed that the AUC values of all treatment groups had a significant difference ($p \leq 0,05$) with the negative control, which meant that either the single extract or the combined extract of meniran herbs and life-long leaves had antipyretic activity. The combined extract of meniran herbs and continued life leaves was not better in reducing fever compared to the single extract. A single dose of leaf extract has shown the best antipyretic activity because it has the smallest AUC value (10.549,50).

Keywords: antipyretic; *Gynura procumbens* L.; *Phyllanthus niruri* L.

1. Pendahuluan

Demam merupakan peningkatan suhu tubuh di atas normal yang terjadi karena adanya gangguan pada pusat pengatur panas di hipotalamus, suhu tubuh normal berkisar antara 36°–37°C. Peningkatan suhu tubuh pada keadaan patologi diawali dengan pelepasan suatu zat pirogen endogen atau sitoksin seperti interleukin-1 yang memacu pelepasan prostaglandin yang berlebihan di daerah preoptik hipotalamus (Guyton & Hall, 1997). Demam dapat diturunkan dengan menggunakan obat penurun demam atau antipiretik. Antipiretik adalah obat yang menurunkan suhu tubuh yang tinggi (Budiman, 2018). Mekanisme antipiretik erat kaitannya dengan mekanisme analgetik, karena bekerja pada enzim yang sama yaitu menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam pembentukan prostaglandin sebagai mediator nyeri, penghambatan enzim COX ini akan menghambat timbulnya rasa nyeri (Irwandi *et al.*, 2018).

Masyarakat lebih memilih untuk back to nature saat ini karena dilihat dari penggunaan obat-obatan kimia yang banyak menimbulkan efek samping. Beberapa tanaman herbal yang memiliki aktivitas sebagai antipiretik adalah daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* L.). Meniran (*P. niruri*) merupakan salah satu tanaman berkhasiat obat yang secara empiris digunakan masyarakat di Indonesia sebagai pengobatan demam. Penelitian yang dilakukan Bagalkotkar *et al.* (2006) menunjukkan bahwa meniran mengandung senyawa flavonoid yaitu kuersetin, kuersitrin dan rutin. Penelitian yang dilakukan Sasongko *et al.* (2016) didapatkan ekstrak daun carica yang memiliki kandungan flavonoid, memiliki aktivitas penghambatan enzim siklooksigenase dengan cara mengurangi produksi prostaglandin oleh asam arakidonat. Penelitian yang dilakukan Jansen *et al.* (2015) dalam uji efek antipiretik ekstrak meniran pada tikus wistar jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB, diketahui bahwa ekstrak tunggal meniran secara ilmiah memiliki efek sebagai antipiretik. Senyawa lain yang terkandung dalam meniran yang memiliki aktivitas analgesik dan antipiretik adalah tanin. Penelitian yang dilakukan Kaur *et al.* (2017) menunjukkan bahwa korilargin dan

geranin adalah salah satu golongan tanin yang terdapat dalam meniran dan dibuktikan memiliki efek analgesik. Korilargin dan geranin merupakan jenis tanin terhidrolisis (Cheng *et al.*, 2017). Tanin khususnya korilargin dan geranin bekerja dengan menghambat pelepasan sitokin yang merupakan mediator demam (Moreira *et al.*, 2013).

Sambung nyawa (*G.procumbens*) adalah tanaman yang secara turun-temurun telah banyak digunakan untuk pengobatan (Rivai *et al.*, 2011). Secara empiris, daun sambung nyawa dipercaya dapat digunakan untuk mengobati penyakit demam (Winarto & Karyasari, 2003). Penelitian Kaewseejan *et al.*, (2012), ekstrak etanol dari sambung nyawa mengandung senyawa flavonoid, terutama mirisetin dan kaemferol. Menurut penelitian Rahmi (2019) ekstrak daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* L.) yang diuji aktifitas antipiretik pada tikus putih jantan dengan induksi demam menggunakan larutan vaksin DPT-HB dan dilakukan skrining fitokimia pada ekstrak etanol daun sambung nyawa, didapatkan hasil dari penelitian tersebut bahwa adanya senyawa flavonoid pada ekstrak daun sambung nyawa yang memiliki efek sebagai antipiretik pada tikus putih jantan yang diinduksi demam menggunakan larutan vaksin DTP-HB.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak kombinasi memiliki efek yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak tunggalnya. Penelitian yang dilakukan Ibrahim *et al.* (2014) didapatkan bahwa ekstrak kombinasi lebih cepat dalam menurunkan suhu demam. Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Jansen *et al.* (2015). Efek antipiretik dalam ekstrak tunggal meniran dan sambung nyawa sehingga jika kedua tanaman dikombinasikan, diduga akan memberikan efek yang sinergis (Rahmi, 2019). Belum adanya penelitian terkait uji antipiretik dari kombinasi ekstrak daun meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* L.), juga melatarbelakangi peneliti untuk melakukan penelitian ini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya aktivitas antipiretik pada herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* L.) serta untuk membandingkan antara ekstrak tunggal dan kombinasi yang memberikan efek antipiretik yang lebih baik.

2. Bahan dan Metode

Penelitian ini adalah metode *eksperimental laboratories* dengan menggunakan rancangan penelitian percobaan RAL (Rancangan Acak Lengkap). Penelitian dilakukan secara *in vivo* dengan menggunakan hewan uji mencit putih jantan sebanyak 40 ekor yang dibagi menjadi 8 kelompok uji.

2.1 Alat dan bahan

Bahan uji yang digunakan adalah herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) yang didapatkan dari Karanganyar, Jawa Tengah dan daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* L.) yang didapatkan dari Boyolali, Jawa Tengah yang di ekstrak dengan menggunakan pelarut etanol 70%. Bahan yang digunakan untuk uji kuantitatif adalah etanol 96% p.a (*Emsure*), $AlCl_3$, kalium asetat, sitroborat, alumunium foil (Laboratorium Farmasi), kertas saring (Laboratorium Farmasi) dan standar kuersetin. Bahan yang digunakan untuk uji kualitatif flavonoid adalah serbuk magnesium dan HCl pekat (Laboratorium Farmasi), sedangkan untuk uji kualitatif tanin adalah larutan besi (III) klorida (Laboratorium Farmasi). Bahan yang digunakan untuk uji antipiretik adalah *aquadest* (Laboratorium Farmasi), CMC-Na (Laboratorium Farmasi), tablet parasetamol generik 500 mg produksi PT. Mersifarma TM, ragi tape merk NKL (Pasar Gedhe Surakarta) dan hewan uji mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur *Swiss Webster* dan pakan mencit yang diperoleh dari peternakan “Boss Tikus” Ngargoyoso, Karanganyar, Jawa Tengah.

2.2. Ekstraksi herba meniran dan daun sambung nyawa

Ekstraksi herba meniran dan daun sambung nyawa mengacu pada Farmakope Herbal Indonesia edisi 2 (2017) menggunakan metode ekstraksi dingin yaitu dengan maserasi. Pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi adalah etanol teknis 70% karena dinyatakan bahwa golongan senyawa flavonoid dapat diekstrak dengan baik menggunakan pelarut etanol 70% (Harborne, 2006). Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan etanol yang merupakan pelarut universal (Snyder *et al.*, 2009) dengan melarutkan 250 gram serbuk simplisia kering dalam 1 liter pelarut dan dilakukan perendaman selama 5 hari tanpa dilakukan remaserasi. Ekstraksi herba meniran, dari 250 gram serbuk simplisia kering didapatkan ekstrak kental berwarna hijau pekat dan berbau khas dengan berat sebesar 12,624 gram ekstrak kental, sedangkan pada simplisia daun sambung nyawa dari 400 gram serbuk kering didapatkan ekstrak kental berwarna hijau pekat, berbau khas dengan berat sebesar 111,810 gram ekstrak kental. Kondisi lingkungan tempat tumbuhan tumbuh seperti curah hujan, lama paparan sinar matahari, pH air laut, kadar garam, dan suhu akan mempengaruhi kandungan fenol dan flavonoid (Andayani & Nugrahani, 2018).

2.3. Uji kualitatif dan kuantitatif

Analisis kualitatif digunakan untuk menguji keberadaan senyawa flavonoid dan tanin pada ekstrak. Uji flavonoid yang digunakan adalah dengan metode perubahan warna Uji *Wilstatter*, yaitu dengan mereaksikan sampel ekstrak dengan magnesium dan HCl (Lumowa & Bardin, 2018). Uji tanin dilakukan dengan mereaksikan sampel ekstrak dengan larutan besi (III)

klorida (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995). Uji kuantitatif flavonoid dilakukan dengan menggunakan metode kolorimetri dengan standar baku kuersetin (Chang *et al.*, 2002).

2.4. Uji antipiretik

Pengujian antipiretik dilakukan dengan menyiapkan hewan uji mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur *swiss webster* usia 2-3 bulan dengan berat badan 12-35 gram sebanyak 40 ekor. Pembagian jumlah hewan uji pada setiap kelompok didasarkan pada rumus federer dan didapatkan nilai $n \geq 3,14$ dan pada penelitian ini jumlah hewan uji pada setiap kelompok adalah 5 ekor. Mencit putih diaklimatisasi selama 1 minggu. Mencit dipuasakan terlebih dahulu selama ± 12 jam sebelum pengujian. Agen penginduksi demam yang digunakan dalam penelitian ini adalah ragi (*Saccharomyces cereviceae*) merk NKL yang diperoleh dari Surakarta, Jawa Tengah. Ragi sebagai agen penginduksi demam diberikan secara subkutan yaitu disuntikkan ke dalam jaringan dibawah kulit. Pengukuran suhu rektal dilakukan pada saat sebelum diinduksi ragi dan 3 jam setelah mencit diinduksi ragi. Apabila mencit sudah mengalami demam, dilakukan induksi bahan uji dan dilakukan pengukuran suhu badan dengan interval 30 menit selama 5 jam setelah perlakuan. Induksi bahan uji dilakukan secara intra peritoneal yaitu dengan disuntikkan langsung ke dalam rongga perut. Perlakuan yang diberikan pada kelompok kontrol positif yaitu dengan diberikan parasetamol tablet 500 mg secara intraperitoneal dengan penyesuaian konversi dosis ke mencit dan diperoleh dosis sebesar 1,3 mg/20 gram BB mencit. Dosis ekstrak yang diberikan dihitung dari dosis kuersetin sebagai antipiretik yaitu sebesar 10 mg/kg BB (Valério *et al.*, 2009). Dosis masing-masing kelompok pada penelitian ini adalah : Ekstrak daun sambung nyawa (EDS) 100%, Ekstrak herba meniran (EHM) 100%, EDS 75% : EHM 25%, EDS 50% : EHM 50%, dan EDS 25% : EHM 75%.

2.5. Analisis data

Data yang diperoleh berupa suhu badan mencit yang kemudian dianalisis secara statistik dengan *software IBM SPSS statistic 25*. Kemudian dilakukan uji normalitas *Shapiro-wilk* dan uji *Levene* (homogenitas). Data yang memenuhi kriteria normalitas dan homogenitas kemudian dilakukan analisis parametrik *one-way ANOVA* dan *post-hoc LSD*.

3. Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan dengan mengajukan proposal kepada pihak program studi S1 Farmasi UNS dan telah mendapatkan surat *Ethical Clearance* oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi Nomor : 1.190/X/HREC/2020 dan mendapatkan ijin penelitian dari Laboratorium Farmasi FMIPA UNS dan UPT Laboratorium Terpadu UNS.

3.1. Uji kualitatif dan kuantitatif pada ekstrak

Ekstrak kental herba meniran dan daun sambung nyawa yang diperoleh sebanyak masing-masing 27,9525 % untuk ekstrak daun sambung nyawa dan 5,0496 % untuk ekstrak herba meniran. Hasil uji kualitatif tanin dan uji flavonoid dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil uji kualitatif tanin dan flavonoid pada ekstrak herba meniran dan ekstrak daun sambung nyawa.

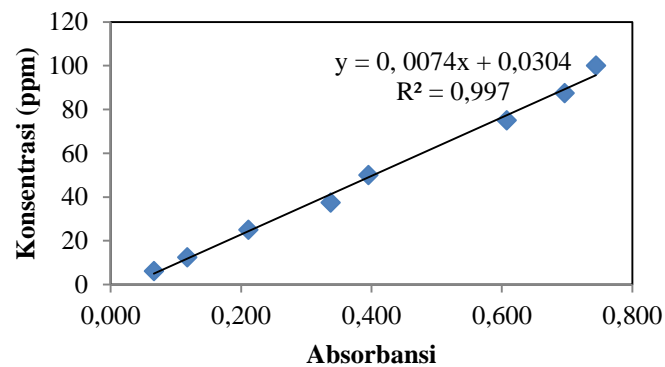
Jenis Uji	Ekstrak	Hasil	Kesimpulan
Tanin	Daun sambung nyawa	Terjadi perubahan warna dari hijau kekuningan menjadi hijau kehitaman	+
	Herba meniran	Terjadi perubahan warna dari hijau kecoklatan menjadi biru kehitaman	+
Flavonoid	Daun sambung nyawa	Terjadi perubahan warna dari hijau kehitaman menjadi hijau kemerahan	+
	Herba meniran	Terjadi perubahan warna dari hijau menjadi coklat kemerahan	+

Uji kuantitatif atau uji penetapan kadar total flavonoid dilakukan dengan menggunakan standar kuersetin. Kuersetin dipilih sebagai larutan pembanding karena merupakan salah satu senyawa golongan flavonoid yang dapat bereaksi dengan $AlCl_3$ membentuk kompleks (Chang *et al.*, 2002). Panjang gelombang yang digunakan pada penelitian adalah 433 nm. Konsentrasi kurva baku yang digunakan pada penelitian ini adalah 100 ppm, 87,5 ppm, 75 ppm, 50 ppm, 37,5 ppm, 25 ppm, 12,5 ppm, 6,25 ppm. Konsentrasi ini dipilih karena absorbansinya memenuhi atau mendekati nilai absorbansi yang baik dan sampel dapat masuk pada rentang tersebut.

Penetapan kadar flavonoid dari ekstrak etanol herba meniran dan daun sambung nyawa dilakukan secara triplo dan dari hasil absorbansi didapatkan kurva baku yaitu $y = 0,0074x + 0,0304$ dengan nilai r atau linieritas sebesar 0,997. Nilai r yang mendekati satu menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang baik antara kadar kuersetin dan absorbansi. Gambar kurva baku dari kuersetin dapat dilihat pada Gambar 1.

Ekstrak herba meniran dan daun sambung nyawa masing-masing dibuat dengan konsentrasi 2000 ppm dan di absorpsi pada panjang gelombang 433 nm. Hasil dari absorbansi didapatkan kadar total flavonoid untuk ekstrak herba meniran adalah 659 mg QE / 100 gram ekstrak dan untuk ekstrak daun sambung nyawa didapatkan total flavonoid sebesar 2.510 mg QE / 100 gram ekstrak. Menurut Valério *et al.* (2009) dalam penelitiannya tentang uji analgesik dengan kuersetin pada mencit dengan cara diinduksikan secara intraperitoneal, didapatkan bahwa dosis kuersetin sebesar 10 mg dapat memberikan efek analgesik yang baik dan berbeda signifikan dengan kontrol negatif. Dosis tunggal meniran yang didapatkan dari perhitungan

sebesar 1.517,45 mg/kg BB dan dosis tunggal sambung nyawa yang didapatkan sebesar 398,4 mg/kg BB.



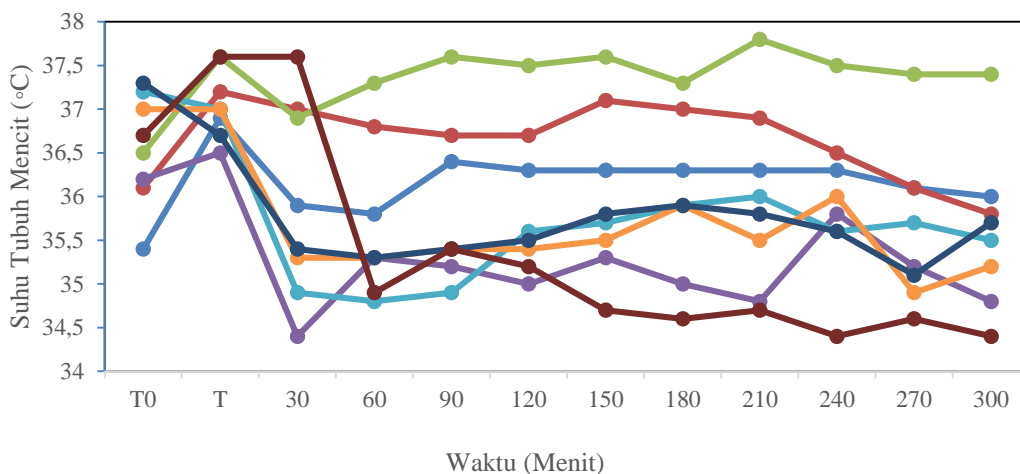
Gambar 1. Kurva baku standar kuersetin dengan seri konsentrasi 100 ppm, 87,5 ppm, 75 ppm, 50 ppm, 37,5 ppm, 25 ppm, 12,5 ppm, dan 6,25 ppm pada absorbansi 433 nm.

3.2. Uji antipiretik

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit putih jantan galur *Swiss Webster* dengan berat 12-35 gram sejumlah 40 ekor yang terbagi dalam 8 kelompok uji dengan 5 ekor mencit pada tiap kelompoknya. Sebelum dilakukan pengujian, hewan diaklimatisasi dahulu selama 7 hari atau lebih dengan tetap diberikan makan dan minum. Tujuan dilakukannya aklimatisasi adalah untuk membiasakan mencit pada lingkungan yang baru sehingga dapat menghindari stres pada mencit yang dapat mengganggu pengujian (Edwin *et al.*, 2017). Suspensi ragi yang digunakan sebagai penginduksi demam dibuat dengan konsentrasi 20%, yaitu dengan melarutkan 20 gram ragi dalam 100 ml larutan fisiologis NaCl 0,9% (Sasongko *et al.*, 2019). Menurut Tesema & Makonnen (2015) mencit mengalami demam ketika suhu mencit naik minimal 0,5°C setelah penyuntikan ragi secara subkutan. Grafik perubahan suhu mencit dapat dilihat pada Gambar 2.

Data hasil pengukuran antipiretik, data yang diukur berupa kenaikan atau penurunan suhu mencit yang diukur melalui rektal (Gambar 2). Keterangan T0 menunjukkan suhu awal hewan uji sebelum diinduksi ragi, sedangkan T demam menunjukkan suhu hewan 3 jam setelah diinduksi ragi. Suhu tubuh mencit diukur selama 300 menit, pengukuran tersebut didasarkan pada aturan pakai parasetamol yaitu tiap 4-6 jam sekali dengan maksimal pemberian 4 gram dalam 24 jam (Sweetman, 2009). Dalam penelitian ini digunakan kontrol normal dengan tujuan untuk membandingkan suhu tubuh normal mencit. Kontrol negatif dalam penelitian ini menggunakan CMC-Na karena tidak memberikan pengaruh terhadap suhu tubuh mencit. Kontrol positif yang digunakan adalah parasetamol tablet dengan kekuatan tablet 500 mg per tablet. Parasetamol termasuk obat golongan NSAID yang digunakan sebagai lini pertama saat terjadinya demam (Martino & Chiarugi, 2015). Gambar 2, grafik kontrol positif menunjukkan

penurunan suhu yang baik dibandingkan dengan kontrol negatif. Rata-rata suhu setelah induksi ragi pada tiap kelompok tidak berbeda jauh dengan suhu sebelum diinduksi ragi, hal ini dapat dipengaruhi oleh termoregulasi dalam diri hewan yang berbeda-beda, hal lain yang dapat mempengaruhi adalah faktor lingkungan dan dosis ragi yang rendah.



Gambar 2. Grafik suhu tubuh mencit yang diinduksi demam dengan ragi dan diinduksi dengan larutan uji. Kontrol Positif (—), Kontrol Normal (—), Kontrol Negatif (—), Sambung Nyawa 100% (—), Meniran 100% (—), Sambung Nyawa 75%+Meniran 25% (—), Sambung Nyawa 50%+Meniran 50% (—), Sambung Nyawa 25%+Meniran 75% (—).

Suhu tubuh mencit yang didapat kemudian digunakan untuk menghitung *Area Under Curve* (AUC). *Area Under Curve* (AUC) atau area dibawah kurva digunakan untuk melihat gambaran efek penurunan suhu tubuh hewan uji. Semakin kecil nilai AUC, maka efek penurunan suhu semakin baik. Suhu tubuh hewan uji yang diamati selama 300 menit. Hasil perhitungan AUC suhu tubuh mencit dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Data AUC suhu tubuh mencit yang diinduksi larutan uji dan diukur selama 300 menit. Keterangan : Dosis 1 = Sambung Nyawa 75% + Meniran 25%, Dosis 2 = Sambung Nyawa 50% + Meniran 50%, Dosis 3 = Sambung Nyawa 25% + Meniran 75%.

Kelompok Perlakuan	AUC Suhu Tubuh (°C) ±SD
Kontrol Positif	10.871,40±165,29
Kontrol Normal	11.012,70±110,29
Kontrol Negatif	11.228,40±90,99
Sambung Nyawa 100% Meniran 100%	10.549,50±117,77
Dosis 1	10.659,60±171,86
Dosis 2	10.678,50±130,06
Dosis 3	10.559,40±116,67

Kelompok ekstrak daun sambung nyawa 100% memiliki nilai AUC yang paling kecil dibandingkan dengan kelompok ekstrak lainnya, artinya kelompok ekstrak daun sambung nyawa 100% memiliki penurunan suhu yang paling baik dibandingkan dengan kelompok ekstrak lain baik tunggal maupun kombinasi (Tabel 2). Sebaran data *Area Under Curve* (AUC)

dari suhu tubuh mencit yang diukur selama 300 menit pada 8 kelompok perlakuan dianalisis statistik dengan *software IBM SPSS statistic 25*. Uji normalitas adalah uji mendasar sebelum melakukan analisis lebih lanjut. Dalam uji normalitas *Shapiro-wilk* menunjukkan bahwa data pada penelitian terdistribusi normal dengan nilai $p \geq 0,05$. Kemudian data diuji *Levene* (homogenitas) dan di dapatkan semua kelompok pada data penelitian memiliki nilai yang homogen dengan nilai $p \geq 0,05$. Data yang memenuhi kriteria normalitas dan homogenitas kemudian dilakukan analisis parametrik *one way ANOVA* dan diperoleh nilai signifikansi antar kelompok lebih kecil dari 0,05 ($p \leq 0,05$) yang artinya data berbeda signifikan. Selanjutnya, data dilakukan uji *post hoc* LSD. Hasil analisis LSD nilai AUC suhu tubuh mencit ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji *Post Hoc* AUC suhu tubuh mencit yang diukur selama 300 menit dengan Analisis LSD. Keterangan : tanda (*) menunjukkan terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol. Dosis 1 = Sambung Nyawa 75% + Meniran 25%, Dosis 2 = Sambung Nyawa 50% + Meniran 50%, Dosis 3 = Sambung Nyawa 25% + Meniran 75%.

Kelompok	Kontrol Positif	Kontrol Normal	Kontrol Negatif	Sambung Nyawa 100%	Meniran 100%	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
Kontrol Positif		0,148	0,001*	0,002*	0,034*	0,034*	0,051	0,003*
Kontrol Normal			0,031*	0,000*	0,001*	0,001*	0,001*	0,000*
Kontrol Negatif				0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
Sambung Nyawa 100%					0,253	0,257	0,186	0,918
Meniran 100%						0,993	0,851	0,297
Dosis 1							0,844	0,301
Dosis 2								0,221
Dosis 3								

Hasil uji lanjutan uji *post hoc* LSD antara kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif memiliki nilai signifikansi $p \leq 0,05$ yang menunjukkan kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif memiliki perbedaan yang signifikan. Nilai AUC kelompok kontrol normal tidak berbeda signifikan ($p \geq 0,05$) dengan kelompok kontrol positif tetapi berbeda signifikan ($p \leq 0,05$) dengan kelompok kontrol negatif, hal ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif memiliki penurunan suhu yang mendekati kelompok kontrol normal dan menandakan bahwa metode yang digunakan sudah benar. Nilai AUC semua kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang signifikan ($p \leq 0,05$) dengan kontrol negatif, hal ini menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan memberikan efek penurunan yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Nilai AUC antar kelompok perlakuan tidak

memiliki perbedaan yang signifikan ($p \geq 0,05$) hal ini menunjukkan bahwa antar kelompok perlakuan memiliki penurunan suhu yang hampir sama. Dilihat dari hasil AUC, kelompok perlakuan sambung nyawa 100% memiliki nilai AUC yang paling kecil hal ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dengan pemberian dosis kombinasi tidak lebih baik dibandingkan dengan dosis tunggalnya.

Hasil penelitian ini didapatkan sebagian suhu setelah diinduksi ragi yang tidak naik, hal ini menandakan ragi yang diinduksikan pada mencit kurang memberikan efek sehingga suhu tidak naik. Suhu setelah diberikan perlakuan juga mengalami naik turun, hal ini disebabkan oleh faktor endogen yaitu imunitas dari dalam tubuh mencit yang berbeda-beda, faktor lingkungan, dan adanya stres dari tubuh mencit karena dilakukan pengukuran rektal yang berulang-ulang (Jansen *et al.*, 2015). Pirogen yang masuk ke dalam tubuh akan bertindak sebagai antigen yang akan memicu sel imun dan menyebabkan terjadinya demam (Potter & Perry, 2006).

Respon imun terhadap pirogen yang masuk ke dalam tubuh pada setiap individu dapat berbeda-beda, Setiap tubuh individu memiliki termoregulasi dalam mengatur suhu tubuh. Sebagai respons pertahanan tubuh, sel-sel mononuklear mengeluarkan sitokin pro-inflamasi yang mempengaruhi pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh (Philip, 2013). Menurut penelitian Ibrahim *et al.* (2014) kombinasi ekstrak yang didapatkan memiliki efek yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak tunggalnya, namun pada penelitian ini tidak didapatkan kombinasi ekstrak yang lebih baik dari ekstrak tunggalnya, sehingga dapat dikatakan bahwa kombinasi kedua ekstrak tidak memberikan efek antipiretik yang sinergis.

4. Kesimpulan

Kombinasi ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* L.) memiliki aktivitas antipiretik optimum pada mencit yang diinduksi ragi pada dosis ekstrak daun sambung nyawa 25% + ekstrak herba meniran 75%. Kombinasi ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* L.) memiliki aktivitas antipiretik tidak lebih baik dari ekstrak tunggal.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Pusat Pengolahan Pasca Panen Tanaman Obat (P4TO) Dinas Kesehatan Kabupaten Karanganyar untuk simplisia kering meniran terstandar dan Laboratorium Pusat Universitas Sebelas Maret yang telah menyediakan fasilitas penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

Andayani, D., dan Nugrahani, R. (2018). Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Katang-Katang (*Ipomoea pescaprae* L.) dari Pulau Lombok Nusa Tenggara

- Barat. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(2), 76. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i2.21924>.
- Bagalkotkar, G., Sagineedu, S. R., Saad, M. S., dan Stanslas, J. (2006). Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review . *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 58(12), 1559–1570. <https://doi.org/10.1211/jpp.58.12.0001>.
- Budiman, K. dan Effendi, C. (2018), Effect of Glutathione on MDA (*Malondyaldehyde*) Plasma and Sod (*Superoxyde Dismutase*) Erythrocyte on White Rat (*Rattus norvegicus*) That Exposed Paracetamol, *J Pharm Sci Technol*, 1(1), pp.13-19.
- Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M., dan Chern, J. C. (2002). Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colometric methods. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10(3), 178–182. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2748>.
- Cheng, H. S., Ton, S. H., dan Abdul Kadir, K. (2017). *Ellagitannin geraniin*: a review of the natural sources, biosynthesis, pharmacokinetics and biological effects. In *Phytochemistry Reviews*. 16(1). <https://doi.org/10.1007/s11101-016-9464-2>.
- Martino, M., dan Chiarugi, A. (2015). Recent Advances in Pediatric Use of Oral Paracetamol in Fever and Pain Management. *Pain and Therapy*, 4(2), 149–168. <https://doi.org/10.1007/s40122-015-0040-z>.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia (IV)*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Edwin, T., Ihsan, T., dan Pratiwi, W. (2017). Uji Toksisitas Akut Logam Timbal (Pb), Krom (Cr) Dan Kobalt (Co) Terhadap Daphnia Magna Acute Toxicity Test Of Metal Lead (Pb), Chromium (Cr) And Cobalt (Co) On Daphnia Magna. *Jurnal Teknik Lingkungan UNAND*, 14(1), 33–40.
- Guyton dan Hall. (1997). *Buku Ajar Farmakologi Kedokteran* (9th ed.). Jakarta : EGC.
- Harborne, J. (2006). *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Bandung : Penerbit ITB.
- Ibrahim, N., Yusriadi, dan Ihwan. (2014). Uji Efek Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Adrographis paniculata* Burm.f. Ness.) dan Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averba bilimbi* L.) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *Journal of Natural Science*, 3(3), 257–268.
- Irwandi, Tobat, S. R., dan Sari, P. P. (2018). Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Akademi Farmasi Prayoga*, 3(1), 12–20. <http://jurnal.akfarprayoga.ac.id/index.php/JAFP/article/view/26>.
- Jansen, I., Wuisan, J., dan Awaloei, H. (2015). Uji Efek Antipiretik Ekstrak Meniran (*Phyllantus Niruri* L.) Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Jantan Yang Diinduksi Vaksin Dpt-Hb. *Jurnal E-Biomedik*, 3(1), 3–7. <https://doi.org/10.35790/ebm.3.1.2015.7427>.
- Kaewseejan, N., Puangpronpitag, D., dan Nakornriab, M. (2012), Evaluation of Phytochemical Composition and Antibacterial Property of *Gynura procumbens* Extract, *Asian J Plant Sci*, 11(2), p.77.
- Kaur, N., Kaur, B., dan Sirhindi, G. (2017). Phytochemistry and Pharmacology of *Phyllanthus niruri* L.: A Review. *Phytotherapy Research*, 31(7), 980–1004. <https://doi.org/10.1002/ptr.5825>.
- Kementerian Kesehatan RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.
- Lumowa, S.V. and Bardin, S. (2018), Uji Fitokimia Kulit Pisang Kepok (*Musa paradisiacal*) Bahan Alam Sebagai Pestisida Nabati Berpotensi Menekan Serangan Serangga Hama Tanaman Umur Pendek, *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 1(9). pp.465-469.
- Moreira, J., Klein-Júnior, L. C., Filho, V. C., dan Buzzi, F. D. C. (2013). Anti-hyperalgesic activity of corilagin, a tannin isolated from *Phyllanthus niruri* L. (*Euphorbiaceae*).

- Journal of Ethnopharmacology*, 146(1), 318–323.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.052>.
- Philip, A. (2013). Mechanism of Fever in Humans. *Int J Microbiol Immunol Res*, 2, 37–43.
- Potter, P.A. dan Perry, A. G. (2006). *Buku Ajar Fundamental Keperawatan : Konsep, Proses, dan Praktik* (4th ed.). Jakarta : EGC.
- Rahmi, S. (2019). Pemanfaatan Ekstrak Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Sebagai Antipiretik pada Tikus Putih Jantan. *In Prosiding Seminar Nasional Hasil Penelitian*. 2(2). 1797–1803.
- Rivai, H., Nurdin, H., Suyani, H., dan Bakhtiar, A. (2011). Karakterisasi Ekstrak Daun Dewa [*Gynura pseudochina* (L.) DC] Dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(3), 134–141.
- Sasongko, H., Farida, Y., Rohman Efendi, N., Pratiwi, D., Dwi Setyawan, A., dan Widiyani, T. (2016). Analgesic Activity of Ethanolic Extracts of Karika Leaves (*Carica pubescens*) In Vivo Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Karika (*Carica pubescens*) Secara In Vivo. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 01(02), 83–89. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v1i2.1938>.
- Sasongko, H., Rahmawati, A. A., Farida, Y., dan Sugiyarto, S. (2019). In-vivo Antipyretic Effect of Eel (*Anguilla bicolor bicolor*) Oil on Yeast-induced Fever on Mice. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 15(2), 219. <https://doi.org/10.20961/alchemy.15.2.27086.219-227>.
- Snyder, L. R., Kirkland, J.J., dan Dolan, J. W. (2009). *Introduction to Modern Liquid Chromatography Introduction to Modern Liquid Chromatography Second Edition*. Canada : John Wiley & Sons.
- Sweetman, S. C. (2009). *Martindale the Complete Drug Reference* (36th ed.). London : Pharmaceutical Press.
- Tesema, S., dan Makonnen, E. (2015). In Vivo Analgesic and Antipyretic Activities of N-Butanol and Water Fractions of *Ocimum Suave* Aqueous Leaves Extract in Mice. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 25(2), 139–146.
- Valério, D. A., Georgetti, S. R., Magro, D. A., Casagrande, R., Cunha, T. M., Vicentini, F. T. M. C., Vieira, S. M., Fonseca, M. J. V., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q., dan Verri, W. A. (2009). Quercetin reduces inflammatory pain: Inhibition of oxidative stress and cytokine production. *Journal of Natural Products*, 72(11), 1975–1979. <https://doi.org/10.1021/np900259y>.
- Winarto W.P, dan K. T. (2003). *Sambung Nyawa Budidaya dan Pemanfaatan untuk Obat*. Jakarta : Penebar Swadaya.



Kepatuhan Pengobatan Terhadap Indeks Glikemik Kontrol Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Nur Anna Chalimah Sa'dyah¹, Farroh Bintang Sabiti^{2*} dan Sandra Thertianing Susilo³

¹Bagian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Jl. Kaligawe Raya No.Km 4, Semarang, Indonesia, 50112.

²Bagian Farmasi Klinik dan Komunitas Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Jl. Kaligawe Raya No.Km 4, Semarang, Indonesia, 50112.

³Mahasiswa Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Jl. Kaligawe Raya No.Km 4, Semarang, Indonesia, 50112.

*email korespondensi: farrahbintang@unissula.ac.id

Received 11 June 2021, Accepted 13 October 2021, Published 15 November 2021

Abstrak: Diabetes Melitus ialah penyakit yang ditandai dengan nilai kadar HbA1c >7%. Hampir 80% pasien Diabetes Mellitus Tipe II mengalami kematian. Kepatuhan dalam meminum obat merupakan peran penting bagi penderita penyakit Diabetes Melitus tipe II. Perlu adanya peningkatan kepatuhan dalam penggunaan obat sehingga keberhasilan dalam pengobatan tercapai serta nilai kadar indeks glikemik yang terkontrol. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kepatuhan penggunaan obat dengan indeks glikemik kontrol pada pasien Diabetes Melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian ini merupakan penelitian pra-eksperimental dengan rancangan *The one Group Pretest-Posttest* dilakukan secara cross sectional. Sampel sebanyak 96 pasien yang diberikan kuisioner kepatuhan ARMS diambil di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Pengambilan data dilakukan pada periode Agustus-Oktober 2020 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian ini didapatkan hasil 0,000 yang dikatakan terdapat indeks glikemik kontrol HbA1c pada pasien Diabetes Melitus type II di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang menunjukkan nilai p 0,000 ($p < 0,05$) bahwa terdapat hubungan kepatuhan penggunaan obat dengan Indeks glikemik kontrol kadar HbA1c.

Kata Kunci: ARMS; Diabetes Mellitus; HbA1c; kepatuhan

Abstract. Compliance of Drugs With The Glycemic Index Control Of Type II Diabetes Mellitus At Sultan Agung Semarang Islamic Hospital. Diabetes mellitus is a disease characterized by HbA1c levels > 7%. Nearly 80% of Diabetes Mellitus Type II patients experience death. Adherence in taking medication is an important role for people with diabetes mellitus type II. It is necessary to increase adherence in drug use so that success in treatment is achieved and the value of the glycemic index levels is controlled. The purpose of this study was to determine the relationship between drug use adherence and glycemic index control in Diabetes Mellitus patients at Sultan Agung Islamic Hospital Semarang. This research is a pre-experimental study with the design of *The one Group Pretest-Posttest* conducted by *cross sectional*. A sample of 96 patients who were given the ARMS compliance questionnaire was taken at the Sultan Agung Islamic Hospital in Semarang. Data collection was carried out in the August-October 2020 period at the Sultan Agung Islamic Hospital Semarang. This study result showed 0,000 which said there was a significant difference before and after drug administration and the *chi square* test found 0,000 ($p < 0,05$) results which said that there was a significant relationship between drug use adherence and the glycemic index control in diabetes patients. Mellitus type II.

Keywords: ARMS; Diabetes Mellitus; HbA1c; compliance

1. Pendahuluan

Diabetes Melitus tipe II ialah penyakit tidak menular serta bersifat kronik sehingga perlu adanya pemantauan dalam terapi serta perlu perhatian dalam meminum obat agar mencapai keberhasilan pengobatan untuk menjaga kadar HbA1c dan kadar GDS (gula darah sewaktu) serta kadar GDP (gula darah puasa) pada pasien (Sivasubramanian *et al.*, 2019). Indonesia termasuk peringkat 6 angka kejadian Diabetes Melitus tipe II didunia. Pada tahun 2019 terdapat 463 juta orang menderita Diabetes Melitus tipe II. Menurut RISKEDAS tahun 2018 prevalensi Diabetes Melitus tipe II di Indonesia sebesar 21,8% (PERKENI, 2019).

Data prevalensi untuk Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2017 sebesar 1,9%. Jumlah kasus Diabetes Melitus tipe II yang terjadi di Jawa Tengah berbeda-beda setiap tahunnya. Tahun 2015 merupakan tahun dengan kasus Diabetes Melitus tipe II terbesar daripada 3 tahun sebelumnya. kasus Diabetes Melitus tipe II pada tahun 2015 di Jawa Tengah sebanyak 99.646 kasus (Aini, 2016).

Kepatuhan merupakan tindakan atau suatu program yang menjadi tanggung jawab pasien dan harus dijalankan sepanjang kehidupannya (Katadi *et al.*, 2019). Kepatuhan dalam penggunaan obat pada pasien Diabetes Melitus tipe II bertujuan untuk mengontrol indeks glikemik kontrol (kadar HbA1c), serta klinikal output lainnya secara optimal dan mencegah timbulnya komplikasi (Nanda *et al.*, 2018). Penyebab ketidakpatuhan meminum obat diantaranya disebabkan oleh kesibukan pasien sehingga pasien lupa meminum obat, pasien merasa tidak cepat sembuh (Srikartika *et al.*, 2016). Kemudian, efek samping yang timbul dari obat yang dikonsumsi sehingga pasien tidak memiliki semangat dalam pengobatan penyakit Diabetes Melitus tipe II (Nurul, 2014). *Adherence* dapat diukur menggunakan metode tidak langsung yakni dengan *Pasienself report* diukur dengan menggunakan kuisisioner sedangkan, pengukuran langsung dapat digunakan dengan pengukuran kadar HbA1c pasien (Adikusuma & Qiyaam, 2017). Kuisisioner ARMS tepat digunakan untuk mengukur kepatuhan penggunaan obat terhadap penderita penyakit kronik termasuk penyakit Diabetes Melitus tipe II. Pengukuran tingkat kepatuhan dengan menggunakan kuisisioner memiliki kelebihan yakni relative murah, praktis dan efisien. Tingkat kepatuhan meminum obat pada pasien Diabetes Melitus Tipe II perlu diketahui sehingga dapat menjadi tolak ukur terkait jenis terapi dan intervensi terapi (Ernawati, 2010). Kuisisioner ARMS merupakan kuisisioner untuk mengukur kepatuhan penggunaan obat terdiri dari 12 pertanyaan dengan 8 item subskala menilai kemampuan pasien untuk mengatur sendiri resep dengan regimen yang benar, kemudian 4 item menilai kemampuan pasien untuk menggunakan ulang obat sesuai jadwal. Secara konseptual, kuisisioner ini mewakili masalah dalam kepatuhan penggunaan obat. Setiap pertanyaan pada kuisisioner ARMS dinilai dengan skala Likert dari skor 1 sampai skor 4. Skor 1 (tidak pernah), skor 2 (kadang-kadang),

skor 3 (selalu), dan skor 4 (sering). Tingkat kepatuhan dikategorikan menjadi 3 yakni kepatuhan tinggi skor 12-16, kepatuhan sedang skor 17-32, dan kepatuhan rendah skor 33-48 (Kripalani *et al.*, 2009).

Penelitian ini digunakan metode tidak langsung, dengan menggunakan *Adherence Refill Medication Scale* (ARMS). Metode *Adherence Refill Medication Scale* (ARMS) digunakan untuk mengukur tingkat kepatuhan pasien dalam penggunaan obat yang telah diberikan dokter (Kripalani *et al.*, 2009). Penelitian hubungan kepatuhan penggunaan obat dengan kadar HbA1c pada pasien Diabetes Melitus tipe II di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang belum pernah dilakukan sebelumnya, maka dari itu penelitian ini perlu dilakukan. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui hubungan kepatuhan penggunaan obat dengan indeks glikemik kontrol pada pasien Diabetes Melitus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Agustus-September 2020.

2. Bahan dan Metode

Jenis penelitian yang dipakai yaitu observasi analitik dengan metode *cross sectional*. Desain penelitian tersebut digunakan untuk memperoleh hubungan kepatuhan penggunaan obat dengan indeks glikemik kontrol pada pasien Diabetes Melitus tipe II. Populasi dalam penelitian yaitu semua pasien penderita Diabetes Melitus tipe II di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Sampel yang diambil sebanyak 96 pasien yakni pasien Diabetes Melitus tipe II yang sudah memenuhi kategori inklusi di RS Islam Sultan Agung Semarang. Persetujuan etik untuk melakukan penelitian diperoleh dari komite etik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang nomor 37/EC/KEPK/2020 mengenai kerahasiaan pasien serta persetujuan tertulis diperoleh dari pasien yang berkenan menjadi responden dalam penelitian ini.

Penentuan sampel digunakan perhitungan besar sampel dengan rumus *Lemeshow*. Kriteria eksklusi sampel penelitian ini adalah pasien berusia $\geq 40-70$ tahun, pasien Diabetes Melitus komplikasi stabil, pasien yang bersedia sebagai responden, pasien sudah pernah menerima obat minimal 1 bulan. Pengambilan sampel digunakan teknik *nonprobability sampling* yaitu dengan *accidental sampling* sehingga memberi kesempatan yang sama pada tiap anggota populasi yang kemudian dipilih menjadi sampel sesuai kriteria inklusi.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kepatuhan pasien. Variabel terikatnya adalah indeks glikemik kontrol (HbA1c). Pengumpulan data dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dengan memakai kuisioner ARMS sebagai alat ukur tingkat kepatuhan pasien, serta pemeriksaan indeks glikemik kontrol (kadar HbA1C).

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian yang disajikan pada Tabel 1 menunjukkan bahwa pasien Diabetes Melitus Tipe II didominasi oleh jenis kelamin perempuan (64,6%). Hal tersebut disebabkan sebagian

besar perempuan mudah mengalami stress sehingga mempengaruhi nilai kadar indeks glikemik kontrol. Perempuan merupakan faktor resiko penyakit Diabetes Melitus Tipe II disebabkan obesitas ataupun penggunaan kontrasepsi oral (Suryani *et al.*, 2012). Perempuan lebih taat untuk minum obat sesuai petunjuk dan ketersediaan waktu dirumah lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (Srikartika *et al.*, 2016). Pendidikan terakhir SLTA berjumlah (53,1%) 51 pasien, Sarjana S1 (36,5%) 35 pasien dan Pendidikan SLTP (10,4%) berjumlah 10 pasien. Penelitian Prakoso & Ellena (2015) menyebutkan bahwa pasien yang berpendidikan lebih tinggi yaitu sarjana dan SLTA lebih patuh menjalani pengobatan terapi penyakit. Semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang pasien akan semakin tinggi pula kesadaran dalam menjaga kesehatan menjalankan pengobatan. Lama menderita tertinggi >12 bulan berjumlah 57 pasien (59,4%) dan <3 bulan 9 pasien (9,4%), Semakin lama seseorang menderita suatu penyakit, maka semakin banyak pengalaman mengenai penyakit dan bentuk persepsi. Faktor yang berperan pembentukan persepsi merupakan cara berfikir atau kognitif, kepribadian, budaya yang dimiliki seseorang (Notoatmodjo, 2010).

Tabel 1. Distribusi pasien menurut jenis kelamin, lama menderita DM, tingkat pendidikan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Agustus-September 2020.

Karakteristik	Jumlah	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	34	35,4%
Perempuan	62	64,6%
Pendidikan		
SLTP	10	10,4%
SLTA	51	53,1%
S1	35	36,5%
Lama Menderita		
< 3 Bln	9	9,4%
3-11 Bln	30	31,3%
> 12 Bln	57	59,4%

Pengambilan data dimulai dari pemeriksaan HbA1c pada bulan pertama (*PreCheck*), dan dibulan berikutnya dilakukan pemeriksaan HbA1c (*PostCheck*). Hasil pemeriksaan HbA1c dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil tersebut menunjukkan terdapat perbedaan signifikan dari HbA1c bulan pertama dan bulan kedua pemeriksaan dengan nilai median kadar HbA1c bulan pertama 7,80% dan bulan kedua 6,86% sehingga dapat disimpulkan bahwa perbedaan signifikan dari nilai kadar kadar HbA1c dengan hasil uji *wilcoxon*, dimana didapatkan nilai $p < 0,000$ ($p < 0,05$). Hal ini diperkuat dengan bukti penelitian yang dilakukan Nanda *et al.* (2018) mengemukakan adanya perbedaan indeks glikemik sebelum mengkonsumsi obat dengan setelah mengkonsumsi obat. Kemudian, Menurut penelitian Lee *et al.* (2017), terdapat perbedaan output klinik pasien yang patuh minum obat antidiabetik oral sehingga, kepatuhan pasien dalam minum obat merupakan faktor kuat untuk ketercapainya output klinik yang

terkontrol. Selain berdasarkan penelitian tersebut, menurut Zulfhi & Muflihatin (2020), Terdapat penurunan nilai kontrol glikemik pasien Diabetes Melitus sebelum dan sesudah meminum obat yang di teliti pada pasien Diabetes Melitus Tipe II di Rawat inap RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

Tabel 2. Hasil indeks glikemik pada pasien Diabetes Melitus tipe II di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Agustus-September 2020.

Indek Glikemik	Median (Min-Max)	Nilai p
HbA1c Sebelum (n=96)	7,80 (5,30 – 13,90)	0,000
HbA1c Sesudah (n=96)	6,86 (5,02 – 14,50)	

Pengukuran tingkat kepatuhan penggunaan obat menggunakan kuisioner ARMS jangka waktu satu bulan. Pada tingkat kepatuhan penggunaan obat pasien Diabetes Melitus tipe II dilakukan dengan perhitungan skor ARMS (*Adherence Refill Medication Scale*). Kuisioner ARMS dikembangkan untuk pengukuran kepatuhan penggunaan obat yang telah diresepkan dan telah dikaitkan dengan tindakan obyektif (Mayberry *et al.*, 2013). Pada hasil kuisioner ARMS terbagi menjadi tiga kategori yaitu kategori kepatuhan rendah apabila skor ARMS adalah 33-48, kategori sedang dengan skor 17-32, dan kategori tinggi bila skor ARMS adalah 12-16. Semakin rendah skor ARMS menunjukkan hasil kepatuhan penggunaan obat tinggi. Sebaliknya, apabila skor ARMS yang tinggi menunjukkan kepatuhan dalam penggunaan obat yang rendah (Kripalani *et al.*, 2009). Pada penelitian ini, dari total sampel penelitian 96 pasien didapatkan jumlah pasien dengan kategori tinggi sebanyak 58 pasien, kategori sedang sebanyak 27 pasien dan kategori rendah sebanyak 11 pasien.

Tabel 3. Kepatuhan penggunaan obat dengan indeks glikemik kontrol pada pasien Diabetes Melitus tipe II di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Agustus-September 2020.

Kepatuhan		HbA1C			Nilai p
		Tidak Terkontrol	Terkontrol	Total	
Rendah	N	11	0	11	0,000
	%	100%	0%	100%	
Sedang	N	22	5	27	
	%	81,5%	18,5%	100%	
Tinggi	N	0	58	58	
	%	0%	100%	100%	

Tingkat kepatuhan pasien berdasarkan kategori HbA1c (Tabel 3) didapatkan bahwa tingkat kepatuhan rendah dengan HbA1c tidak terkontrol sebanyak 11 pasien (100%) dan 0 pasien (0 %) kategori HbA1c terkontrol, tingkat kepatuhan sedang dalam kategori HbA1c tidak terkontrol 22 orang (81,5%) dalam kategori HbA1c terkontrol 5 orang (18,5%), tingkat kepatuhan tinggi dalam kategori HbA1c tidak terkontrol 0 orang (0%) dan HbA1C terkontrol 58 orang (100%).

Terapi pengobatan penyakit Diabetes Melitus tipe II dapat dikatakan berhasil apabila adanya kepatuhan dalam penggunaan obat. Kepatuhan penggunaan obat akan memberikan dampak pengaruh terhadap indek glikemik pasien Diabetes Melitus Tipe II. Kepatuhan penggunaan obat merupakan suatu sikap pasien dalam menerima, melakukan pengobatan terapi dalam waktu tertentu (Edi, 2020). Hasil penelitian ini juga mendukung penelitian sebelumnya bahwa peningkatan kepatuhan pasien berpengaruh signifikan pada kontrol kadar gula darah pasien (Fatiha & Sabiti, 2021). Kepatuhan penggunaan obat dipengaruhi beberapa faktor yaitu pasien yang tidak atau terlambat mendapatkan obat, pasien sengaja atau tidak sengaja lupa mengkonsumsi obat serta efek samping suatu obat yang menyebabkan kualitas hidup buruk pada pasien sehingga pasien malas untuk melanjutkan pengobatan (García-Pérez *et al.*, 2013)

Pengolahan data tersebut menggunakan uji *chi-square* yang menenjukan *p value* <0,05 bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kepatuhan penggunaan obat dengan indeks glikemik kontrol HbA1C pada Pasien Diabetes Mellitus tipe II. Salah satu ketidakpatuhan penggunaan obat terhadap pasien dengan kategori sedang dan kategori rendah yakni, kurangnya inisiatif pasien untuk membeli obat yang kurang jumlahnya secara mandiri di apotek, hal tersebut juga dipengaruhi tingkat ekonomi pasien Diabetes Mellitus Tipe II.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak mengkaji kaitan antara komorbid yang diderita pasien dengan kontrol glikemiknya. Terapi yang diperoleh untuk penanganan komorbid memungkinkan untuk berpengaruh pada kontrol gula darahnya. Sebuah studi menyebutkan bahwa penggunaan simvastatin pada pasien DM berkorelasi dengan peningkatan kadar gula darah puasa (Farida & Putri, 2016). Studi lebih lanjut dibutuhkan untuk melengkapi keterbatasan pada penelitian ini.

4. Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa indeks glikemik kontrol HbA1c pada pasien Diabetes Melitus type II di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang menunjukkan nilai *p* 0,000 (*p* < 0,05) bahwa terdapat hubungan kepatuhan penggunaan obat dengan kadar HbA1c.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan Terima kasih penulis bagi LPPM Universitas Islam Sultan Agung Semarang (Unissula) yang telah mendanai kegiatan ini melalui skema Program Penelitian Internal Tahun 2020. Terima kasih kepada pihak terkait Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan izin sehingga peneliti dapat melaksanakan kegiatan dengan baik dan lancar.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini. Penulis pertama tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah artikel ini.

Daftar Pustaka

- Adikusuma, W., dan Qiyaam, N. (2017). Antidiabetik Oral Terhadap Kadar Hemoglobin Terglykasi (HbA1c) Pada Pasien Diabetes Melitus. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2(2), 279–286.
- Aini, D. N. (2016). Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Penderita Diabetes Melitus Dalam Menjalankan Diet. *Skripsi*. Program Studi Ilmu Keperawatan STIKES Widya Husada Semarang.
- Edi, I. G. M. S. (2020). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kepatuhan Pasien Pada Pengobatan. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 1(1), 1–8. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v1i1.719>.
- Ernawati, E. (2010). Kemampuan Melakukan Penatalaksanaan Hipoglikemia Berdasarkan Karakteristik dan Pengetahuan Pasien Diabetes Melitus. *Jurnal Keperawatan Indonesia*, 13(1), 7–13. <https://doi.org/10.7454/jki.v13i1.224>.
- Farida, Y., dan Putri, C. (2016). Efek penggunaan simvastatin terhadap kenaikan gula darah puasa pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1(1), 58–65. <https://doi.org/10.20961/JPSCR.V1I1.696>.
- Fatiha, C. N., dan Sabiti, F. B. (2021). Peningkatan Kepatuhan Minum Obat Melalui Konseling Apoteker pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Halmahera Kota Semarang. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(1), 41–48. <https://doi.org/10.20961/JPSCR.V6I1.39297>.
- García-Pérez, L. E., Álvarez, M., Dilla, T., Gil-Guillén, V., dan Orozco-Beltrán, D. (2013). Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Therapy*, 4(2), 175–194. <https://doi.org/10.1007/s13300-013-0034-y>.
- Katadi, S., Andayani, T. M., dan Endarti, D. (2019). The Correlation of Treatment Adherence with Clinical Outcome and Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 9(1), 19. <https://doi.org/10.22146/jmpf.42927>.
- Kripalani, S., Risser, J., Gatti, M. E., dan Jacobson, T. A. (2009). Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value in Health*, 12(1), 118–123. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x>.
- Lee, C. S., Tan, J. H. M., Sankari, U., Koh, Y. L. E., dan Tan, N. C. (2017). Assessing oral medication adherence among patients with type 2 diabetes mellitus treated with polytherapy in a developed Asian community: A cross-sectional study. *BMJ Open*, 7(9), 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016317>.
- Mayberry, L. S., Gonzalez, J. S., Wallston, K. A., Kripalani, S., dan Osborn, C. Y. (2013). The ARMS-D out performs the SDSCA, but both are reliable, valid, and predict glycemic control. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 102(2), 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.09.010>.
- Nanda, O. D., Wiryanto, B., dan Triyono, E. A. (2018). Hubungan Kepatuhan Minum Obat Anti Diabetik dengan Regulasi Kadar Gula Darah pada Pasien Perempuan Diabetes Mellitus. *Amerta Nutrition*, 2(4), 340. <https://doi.org/10.20473/amnt.v2i4.2018.340-348>
- Nurul, P. (2014). Hubungan Antara Kepatuhan Penggunaan Obat Dan Keberhasilan Terapi Pada Pasien Diabetes Mellitus Instalasi Rawat Jalan Di Rs X Surakarta, *Skripsi*, Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Notoatmodjo, S. (2010). Promosi Kesehatan, Teori & Aplikasi, ed. revisi 2010. In *Jakarta: Rineka Cipta*. <https://doi.org/10.1108/JMTM-03-2018-0075>.
- PERKENI. (2019). *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*, Jakarta : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
- Prakoso, D. A., dan Ellena, N. (2015). Hasil Guna Edukasi Diabetes Menggunakan Telemedicine terhadap Kepatuhan Minum Obat Diabetisi Tipe 2. *Mutiara Medika: Jurnal*

Kedokteran Dan Kesehatan, 15(1), 15–21.
<https://doi.org/10.18196/MMJJK.V15I1.2489>.

Sivasubramanian, V., Jetty, K., dan Kumar, S. S. (2019). Correlation of HbA1c with urinary ACR, serum creatinine and eGFR in type-2 diabetes mellitus at Puducherry, South India. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 7(5), 1924–1928. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.IJRMS20191702>.

Srikartika, V. M., Cahya, A. D., Suci, R., Hardiati, W., dan Srikartika, V. M. (2016). Analisis Faktor Yang Mempengaruhi Kepatuhan Penggunaan Obat Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 the Analysis of the Factors Affecting Medication Adherence in Patients. *Garuda Jurnal*, 6(2011), 205–212.

Suryani, N. M., Wirasuta, I. M. A. G., dan Susanti, N. M. P. (2013). Pengaruh konseling obat dalam home care terhadap kepatuhan pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi. *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(3), 6–12.

Zulphi, H dan Muflihatin, S. K. (2020). Hubungan Kepatuhan Minum Obat dengan Terkendalinya Kadar Gula Darah pada Pasien DM Tipe II di Irna RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Borneo Student Research (BSR)*, 1(3), 1679-1686.



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

Review Potensi Daun Awar-awar Sebagai Agen Ko-Kemoterapi Antimetastasis Kanker Payudara

Dhiya Ulhaq Salsabila^{1,2}, Syifa Athia Zainun Faqiha^{1,2}, Afivah Dewi Anggraeni^{1,2} dan Muthi' Ikawati^{2,3,*}

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

²Cancer Chemoprevention Research Center, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

³Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

*email korespondensi: muthi_ikawati@ugm.ac.id

Received 25 October 2020, Accepted 09 July 2021, Published 15 November 2021

Abstrak: Kematian akibat kanker payudara sebagian besar disebabkan oleh metastasis. Kemoterapi sebagai agen terapi kanker payudara juga menimbulkan efek samping metastasis. Daun awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.) mengandung senyawa golongan alkaloid fenantroindolisidin. Ekstrak daun awar-awar dan alkaloid fenantroindolisidinnya berefek sitotoksik pada sel kanker payudara dan sinergis terhadap agen kemoterapi. Artikel ini mengulas potensi daun awar-awar sebagai agen pendamping kemoterapi (ko-kemoterapi), khususnya melalui mekanisme antimetastasis. Aktivitas sitotoksik daun awar-awar pada sel kanker terjadi melalui peningkatan apoptosis dan modulasi siklus sel. Daun awar-awar menghambat metastasis sel kanker payudara dengan menurunkan ekspresi VEGF, MMP-9, dan Rac-1 yang terlibat dalam metastasis. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa daun awar-awar berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen ko-kemoterapi antimetastasis untuk kanker payudara.

Kata kunci: alkaloid fenantroindolisidin; daun awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.); kanker payudara; ko-kemoterapi; metastasis

Abstract. A Review on The Potency of Awar-awar Leaves as Antimetastatic Co-Chemotherapeutic Agent for Breast Cancer. Most of the death caused by breast cancer were occurred due to cancer cell metastases. Otherwise, chemotherapy as therapeutic agent for breast cancer also induces metastasis as the side effect. Awar-awar leaves (*Ficus septica* Burm. F.) contain phenanthroindolizidine alkaloids. The extract and its phenanthroindolizidine alkaloids are cytotoxic to breast cancer cells and exhibit synergistic effects with chemotherapeutic agents. This review discusses the potency of awar-awar leaves as an antimetastatic co-chemotherapeutic agent. Cytotoxic effects of awar-awar leaves on cancer cell occur through apoptotic induction and cell cycle modulation. Awar-awar leaves inhibit metastasis in breast cancer cells by decreasing the expression of VEGF, MMP-9, and Rac-1 which are involved in cell metastasis. Thus, awar-awar leaves are potential to be developed as an antimetastatic co-chemotherapeutic agent for breast cancer.

Keywords: phenanthroindolizidine alkaloids; awar-awar leaves (*Ficus septica* Burm. F.); breast cancer; co-chemotherapy; metastasis

1. Pendahuluan

Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak diderita wanita. World Health Organization (WHO) mencatat sebanyak 627.000 wanita meninggal akibat kanker payudara

hingga tahun 2018. Sekitar 90% kematian pada penderita kanker disebabkan oleh sel kanker yang bermetastasis (Chaffer & Weinberg, 2011). Metastasis adalah tahap akhir dari perkembangan suatu sel tumor yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas kanker melalui penyebaran sel tumor ke jaringan atau organ lain (Quintero-Fabian *et al.*, 2019). Sel tumor akan menghasilkan enzim-enzim pendegradasi matriks ekstraseluler, salah satunya adalah enzim matriks metalloproteinase-9 (MMP-9), yang membuka jalan bagi sel tumor untuk melakukan ekspansi pada proses metastasis (Huang, 2018). MMP-9 berperan penting dalam metastasis kanker payudara, termasuk dalam proses invasi dan angiogenesis (Gialeli *et al.*, 2011; Mehner *et al.*, 2014). Sel tumor yang bermetastasis membutuhkan pembuluh darah untuk memenuhi kebutuhan nutrisi sel-sel itu sendiri. Proses pembentukan pembuluh darah ini disebut angiogenesis dan salah satu protein yang terlibat adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Saharinen *et al.*, 2011). Oleh karena itu, strategi pencegahan metastasis kanker dapat dilakukan antara lain dengan mentarget MMP-9 dan VEGF.

Kemoterapi sebagai agen terapi kanker payudara menyebabkan berbagai efek samping seperti mual, muntah, dan alopesia (Faisel *et al.*, 2012). Selain itu, kemoterapi juga menyebabkan efek samping berupa metastasis sel kanker itu sendiri (Middleton *et al.*, 2018). Pengawasan efek samping kemoterapi penting untuk meningkatkan kualitas hidup penderita kanker payudara. Agen ko-kemoterapi berupa kombinasi senyawa bioaktif bahan alam dengan obat kemoterapi berpotensi meningkatkan efikasi antikanker dan mengurangi efek samping kemoterapi (Nurgali *et al.*, 2018).

Daun awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.) mengandung senyawa potensial golongan alkaloid fenantroindolisidin (Damu *et al.*, 2005). Ekstrak dan alkaloid fenantroindolisidin yang dikandungnya terbukti memiliki efek sitotoksik dan menghambat metastasis kanker payudara (Haryanti *et al.*, 2017; Mandhare, 2015). Ketika dikombinasikan dengan agen kemoterapi, daun awar-awar menunjukkan efek sinergis dalam meningkatkan sitotoksitas sel kanker (Nugroho *et al.*, 2013). Oleh karena itu, daun awar-awar dapat dikembangkan sebagai agen kemopreventif maupun agen pendamping kemoterapi penghambat metastasis kanker payudara.

Sitotoksitas, sebagai parameter awal potensi antikanker, yang ditunjukkan daun awar-awar dan kandungannya telah banyak dilaporkan dan diulas (Nguyen *et al.*, 2004; Mandhare, 2015), namun belum ada laporan yang secara spesifik mengupas potensi antimetastasisnya khususnya untuk kanker payudara. Artikel ini disusun untuk menelaah potensi daun awar-awar sebagai agen ko-kemoterapi penghambat metastasis secara detail dan komprehensif. Telaah diawali dengan pemaparan masalah efek samping kemoterapi sebagai agen terapi kanker payudara, dilanjutkan deskripsi kandungan kimia potensial daun awar-awar, sitotoksitasnya

pada berbagai jenis sel kanker, serta potensi antimetastasisnya. Artikel ini ditutup dengan kesimpulan dan rekomendasi terkait pengembangan daun awar-awar sebagai agen kemoterapi penghambat metastasis kanker payudara.

2. Metode Pencarian Artikel Ilmiah

Pencarian data dilakukan secara *online* dengan membaca dan menyimpulkan artikel ilmiah. Artikel-artikel tersebut didapatkan dari *database* seperti Google Scholar, Science Direct, dan Pubmed dengan memasukkan kata kunci terkait topik atau kombinasi beberapa kata kunci. Kata kunci yang digunakan mencakup: awar-awar, *Ficus septica*, alkaloid fenantroindolisidin, kanker payudara, metastasis, dan sitotoksik; baik dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris. Pemilihan data yang digunakan dengan melihat tahun penulisan antara tahun 2000-2020, bahasa yang digunakan adalah Indonesia maupun English, serta relevansi dengan topik yang diangkat pada artikel *review*. Jurnal-jurnal yang digunakan sebagian besar telah terindex Scopus.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Kemoterapi kanker payudara dan permasalahan efek sampingnya

Kemoterapi adalah agen terapi yang efektif digunakan pada berbagai jenis kanker. Kemoterapi merupakan terapi sistemik dengan pemberian obat yang mampu menyebar ke seluruh tubuh dan mencapai tempat yang jauh untuk membunuh sel kanker (Rasjidi, 2007). Tata laksana terapi kanker payudara di Indonesia menggunakan kemoterapi untuk berbagai tipe sel dan stadium kanker (Ashariati, 2019; Senkus *et al.*, 2015).

Kemoterapi diduga mampu membunuh sel kanker secara spesifik. Namun, kemoterapi juga memengaruhi sel normal sehingga menyebabkan berbagai efek samping, seperti mual, muntah, dan alopecia (Faisel *et al.*, 2012). Metastasis sel kanker yang meningkatkan risiko kematian penderita juga merupakan salah satu efek samping kemoterapi (Middleton *et al.*, 2018). Mekanisme kemoterapi dalam menginduksi metastasis sel kanker ditandai dengan peningkatan berbagai aktivitas molekuler (Tabel 1).

Doksorubisin meningkatkan migrasi dan invasi sel kanker payudara tipe metastasis 4T1 dan MDA-MB-231 (Bandyopadhyay *et al.*, 2010). Paklitaksel sebagai agen kemoterapi diketahui meningkatkan invasi sel kanker model studi *in vitro* dan *in vivo* (Ren *et al.*, 2015). VEGF, protein yang menginduksi pembentukan pembuluh darah baru untuk memasok nutrisi sel kanker di *metastatic site*, konsentrasinya meningkat akibat pemberian paklitaksel dan sisplatin (Alishekevitz *et al.*, 2016; Daenen *et al.*, 2011). Selain itu, paklitaksel meningkatkan jumlah *tumor microenvironment metastasis* (TMEM) yang merupakan lokasi sel kanker memasuki peredaran darah (Karagiannis *et al.*, 2017) dan jumlah *tie2-expressing macrophages*

(TEM) hasil isolasi tumor primer mencit yang menunjukkan peningkatan invasi sel kanker (Chang *et al.*, 2017). Paklitaksel juga meningkatkan ekspresi MMP-9 (Gingis-Velitski *et al.*, 2011). Enzim tersebut berperan dalam proses invasi, metastasis, dan angiogenesis pada sel kanker payudara dengan membuka jalan untuk sel tumor melakukan ekspansi (Gialeli *et al.*, 2011; Mehner *et al.*, 2014).

Tabel 1. Mekanisme kemoterapi dalam menginduksi metastasis. Keterangan : VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor; MMP-9: matriks metalloproteinase-9; TMEM: tumor microenvironment metastasis; TEM: tie2-expressing macrophages.

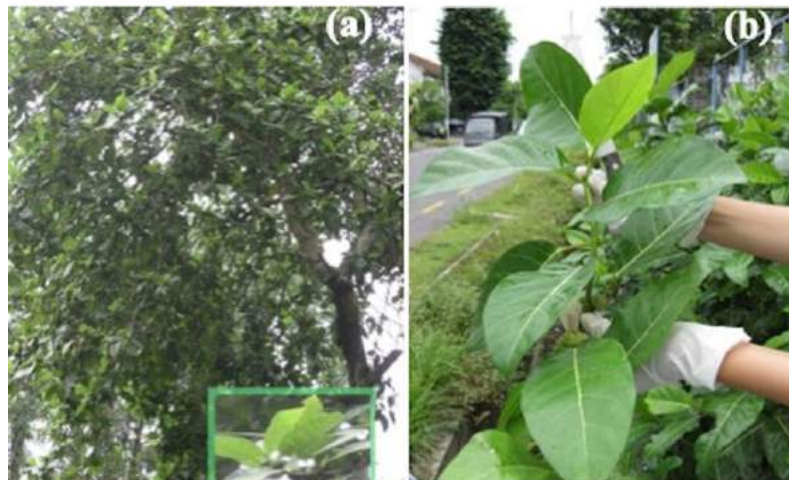
Agen Kemoterapi	Target Mekanisme	Pustaka
Doksorubisin	↑ migrasi dan invasi sel kanker payudara tipe metastasis 4T1 dan MDA MB-231	Bandyopadhyay <i>et al.</i> , 2010
Sisplatin	↑ ekspresi VEGFR-1	Daenen <i>et al.</i> , 2011
	↑ ekspresi MMP-9	Gingis-Velitski <i>et al.</i> , 2011
	↑ invasi sel kanker secara <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>	Ren <i>et al.</i> , 2015
Paklitaksel	↑ konsentrasi VEGF-C dalam plasma	Alishekevitz <i>et al.</i> , 2016
	↑ jumlah TMEM	Karagiannis <i>et al.</i> , 2017
	↑ jumlah TEM disbanding mencit kontrol	Chang <i>et al.</i> , 2017

3.2. Manfaat daun awar-awar sebagai tanaman obat serta kandungan kimianya

Awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.) (Gambar 1) merupakan tanaman yang mudah dijumpai di Indonesia. Tumbuhan ini banyak ditemukan di Jawa dan Madura, tumbuh pada daerah dengan ketinggian 1.200 mdpl, banyak ditemukan di tepi jalan, semak belukar, dan hutan terbuka (Kinho, 2011). Daunnya sejak dahulu dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai tanaman obat. Studi ilmiah terkait aktivitas farmakologinya juga menggunakan daun. Bagian daun dipilih karena sumber dayanya melimpah, waktu panen tidak lama, dan mengandung banyak senyawa potensial. Daun awar-awar berkhasiat sebagai obat bisul, obat luka, obat borok, dan penawar racun binatang berbisa (Litbangkes, 2000). Selain itu, daun awar-awar juga digunakan sebagai obat radang usus buntu dan asma (Sudarsono *et al.*, 2002).

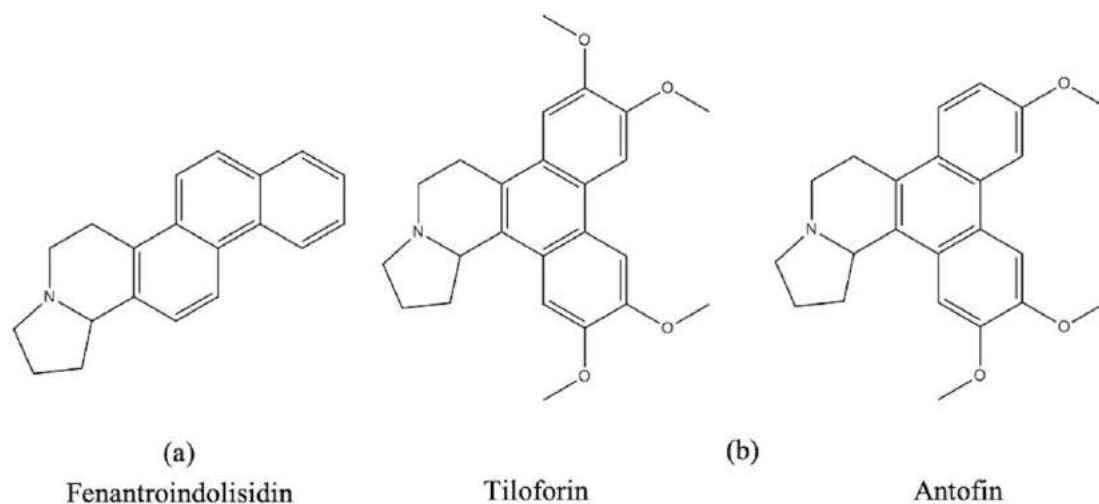
Daun awar-awar mengandung senyawa fitokimia flavonoid, fenolik, triterpenoid, steroid, kumarin, saponin, dan alkaloid (Litbangkes, 2000; Wu *et al.*, 2002). Aktivitas farmakologi yang ditunjukkan oleh daun awar-awar terkait dengan kandungan fitokimia, utamanya alkaloid. Sebagai contoh, ekstrak metanoliknya menunjukkan aktivitas antibakteri dan antifungi yang terkait dengan dua kandungan alkaloid indolisidin, yaitu 4,6-bis-(4-metoksifenil)-1,2,3-trihidroindolisidin klorida dan antofin (Ragasa *et al.*, 2016). Selain itu, dua alkaloid fenantroindolisidin yang diisolasi dari daun awar-awar, yaitu tiloforin dan ficuseptine-A, menunjukkan aktivitas yang poten dalam menekan produksi *nitric oxide*. Tiloforin juga memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat ekspresi faktor-faktor pro-inflamasi (diulas

oleh Ragasa *et al.*, 2016). Kandungan α -amyirin dan β -amyirin pada daun awar-awar menunjukkan aktivitas analgesik. Selain itu, stigmasterol yang terkandung dalam daun awar-awar menunjukkan aktivitas antimutagenik, anti-inflamasi topikal, antiosteoarthritis, dan antioksidan (diulas oleh Ragasa *et al.*, 2016).



Gambar 1. (a) Pohon dan (b) daun awar-awar (sumber foto: Cancer Chemoprevention Research Center, Fakultas Farmasi UGM).

Ragasa *et al.* (2016) mengekstraksi daun awar-awar dengan diklorometana sehingga dihasilkan beberapa senyawa aktif, yaitu β -sitosteril-3 β -glukopiranosida-6'-*O*-asam lemak ester, α -amyirin asam lemak ester, β -sitosterol, stigmasterol, β -amyirin, dan alkohol lemak jenuh rantai panjang. β -sitosteril-3 α -glukopiranosida-6'-*O*-palmitat telah dilaporkan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap melanoma dan sel kanker payudara MCF7 dengan nilai IC_{50} sekitar 100 μ M (Nguyen *et al.*, 2004) serta menghambat pertumbuhan sel adenokarsinoma manusia sebesar 60% (Tsai *et al.*, 2012). β -sitosterol dan stigmasterol juga dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan berbagai sel kanker *in vitro* maupun *in vivo* (diulas oleh Ragasa *et al.*, 2016).



Gambar 2. (a) Struktur kimia alkaloid fenantroindolisidin dan (b) turunannya.

Potensi daun awar-awar sebagai agen ko-kemoterapi juga disebabkan oleh golongan senyawa alkaloid fenantroindolisidin yang dikandungnya (Mandhare, 2015). Alkaloid fenantroindolisidin yang terdapat pada daun awar-awar antara lain adalah ficuseptine-A, (+)-tiloforin N-oksida, 14 α -hidroksiisotilocrebrin N-oksida, (+)-tilofotin, (+)-tilocrebrin, (+)-isotilocrebrin, (+)-antofin, dan dehidrotiloforin (Wu *et al.*, 2002) (Gambar 2).

3.3. Sitotoksitas daun awar-awar pada berbagai jenis kanker

Studi mengenai aktivitas sitotoksik daun awar-awar telah banyak dilakukan sebelumnya. Ekstrak daun awar-awar diketahui memiliki nilai IC₅₀, konsentrasi yang mampu menghambat 50% pertumbuhan sel, yang kuat pada berbagai jenis sel kanker payudara (Tabel 2). Kombinasinya dengan agen kemoterapi terbukti mampu meningkatkan efek sitotoksik yang dihasilkan.

Tabel 2. Aktivitas sitotoksik daun awar-awar pada sel kanker payudara.

Sel Kanker	Ekstrak	Aktivitas Sitotoksik	Pustaka
MCF-7	Etanolik	Nilai IC ₅₀ = 6 μ g/mL	Sekti <i>et al.</i> , 2010
MCF-7 / HER2	Etanolik	Nilai IC ₅₀ = 122 μ g/mL	Sutedjo <i>et al.</i> , 2016
T47D	Etanolik	Nilai IC ₅₀ = 13 μ g/mL	Pratama <i>et al.</i> , 2011
	Fraksi tidak larut heksan	Kombinasi dengan doksorubisin lebih sitotoksik dibandingkan agen tunggal	Nugroho <i>et al.</i> , 2013
	Etanolik	Kombinasi dengan ekstrak temulawak meningkatkan sitotoksitas sisplatin	Hidayati <i>et al.</i> , 2017
	Etanolik	Kombinasi dengan doksorubisin dan ekstrak temulawak berefek sinergis	Muna & Jenie, 2018
4T1	Etanolik	Nilai IC ₅₀ = 15-61 μ g/mL	Haryanti <i>et al.</i> , 2017; Sutedjo <i>et al.</i> , 2016
Tikus yang diinduksi DMBA	Etanolik	Dosis 750 mg/kg BB menginduksi apoptosis	Anindyajati <i>et al.</i> , 2012

Pada sel T47D, ekstrak etanolik daun awar-awar (EEDAA) memberikan efek sitotoksik dengan nilai IC₅₀ sebesar 13 μ g/mL (Pratama *et al.*, 2011). Kombinasinya dengan ekstrak temulawak menunjukkan efek sinergis terhadap peningkatan sitotoksitas agen kemoterapi doksorubisin dan sisplatin (Hidayati *et al.*, 2017; Muna & Jenie, 2018; Nugroho *et al.*, 2013). Fraksi tidak larut heksan daun awar-awar bersifat sitotoksik melalui induksi apoptosis dan modulasi siklus sel (Nugroho *et al.*, 2013). EEDAA juga terbukti menginduksi apoptosis dan menurunkan ekspresi protein antiapoptosis Bcl-2 pada sel MCF-7 (Sekti *et al.*, 2010). Selain itu, EEDAA bersifat sitotoksik kuat pada sel 4T1 (Haryanti *et al.*, 2017), suatu tipe sel yang memiliki kemampuan metastasis (Heppner *et al.*, 2000). Sedangkan, hasil studi *in vivo* dengan

dosis 750 mg/kgBB meningkatkan apoptosis pada tikus yang diinduksi DMBA sebagai model kanker payudara melalui *p53-independent pathway* (Anindyajati *et al.*, 2012).

Alkaloid fenantroindolisidin yang merupakan golongan senyawa dalam daun awar-awar diketahui memiliki efek sitotoksik pada beberapa jenis sel kanker lain selain kanker payudara (Damu *et al.*, 2005). Senyawa 6-*O*-desmetilantofin yang merupakan turunannya berefek sitotoksik pada sel kanker leher rahim *drug-sensitive* KB-3-1 dengan nilai IC_{50} 7 ± 3 nM, sedangkan pada sel *multidrug-resistant* KB-VI diperoleh nilai IC_{50} sebesar 10 ± 4 nM (Staerk *et al.*, 2002). Tiloforin, ficuseptine, serta (+)-tylocebrine dan (+)-isotylocebrine yang diisolasi dari daun awar-awar menunjukkan efek sitotoksik kuat pada sel tumor epitel HONE-1 dan NUGC (Damu *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2002).

3.4. Potensi daun awar-awar sebagai antimetastasis

Potensi daun awar-awar sebagai antimetastasis dapat dikaji dari ekstraknya maupun senyawa potensial yang dikandungnya, yaitu alkaloid fenantroindolisidin. Metastasis sendiri dapat dihambat melalui berbagai cara, antara lain adalah dengan menghambat protein-protein terkait seperti MMP-9. Penghambatan proses angiogenesis yang melibatkan VEGF juga merupakan penanda terjadinya penghambatan metastasis. Potensi antimetastasis daun awar-awar dan kandungannya dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Potensi antimetastasis daun awar-awar dan kandungan senyawanya.

Bahan	Aktivitas	Referensi
Tiloforin	Menghambat VEGF	Saraswati <i>et al.</i> , 2013
Golongan alkaloid fenantroindolisidin	Menghambat VEGF	Mandhare, 2015
Ekstrak etanolik daun awar-awar	Menurunkan MMP-9 dan Rac-1	Haryanti <i>et al.</i> , 2017
Antofin	Menghambat migrasi, pembentukan tube sel endotel, menghambat <i>signaling</i> ke reseptor	Nurhasanah <i>et al.</i> , 2018
Kombinasi ekstrak etanolik daun awar-awar, doksorubisin, temulawak	Menurunkan MMP-9	Sutejo <i>et al.</i> , 2019

Golongan alkaloid fenantroindolisidin bersifat antikanker dengan menurunkan ekspresi *cyclooxygenase-2* (COX-2), *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), dan reseptor VEGF, VEGFR-2, yang berkorelasi pada penghambatan metastasis (Mandhare, 2015). Tiloforin, salah satu turunan alkaloid fenantroindolisidin, secara signifikan menghambat VEGF yang menginduksi proses angiogenesis melalui proliferasi, migrasi, dan *tube formation* pada model sel endotelial (Saraswati *et al.*, 2013). Begitu juga turunan alkaloid fenantroindoisidin lainnya, antofin, yang menghambat migrasi dengan pembentukan *tube* sel endotel serta menghambat proses *signaling*

ke reseptor (Nurhasanah *et al.*, 2018). Ekstrak etanolik daun awar-awar sendiri juga terbukti mampu menghambat metastasis dengan menurunkan aktivitas dan ekspresi MMP-9 dan Rac-1 (Haryanti *et al.*, 2017). Rac-1 merupakan protein yang mengatur pertumbuhan dan motilitas sel kanker melalui pembentukan lamellipodia (Parri & Chiarugi, 2010). Kombinasinya dengan doksorubisin dan temulawak juga mampu menurunkan MMP-9 sel kanker (Sutejo *et al.*, 2019).

3.5. Arah pengembangan daun awar-awar sebagai agen ko-kemoterapi kanker payudara

Alkaloid fenantroindolisidin dan turunannya telah terbukti sebagai senyawa aktif dalam ekstrak daun awar-awar yang bertanggung jawab dalam aktivitas sitotoksik dan antimetastasisnya. Selain menunjukkan potensi antikanker yang baik terhadap sel kanker, ekstrak daun awar-awar juga dilaporkan relatif aman terhadap sel normal, yang dibuktikan dengan membandingkan IC_{50} pada sel kanker dan sel normal hingga diperoleh *Selectivity Index* (SI). Suatu ekstrak dikategorikan selektif jika $SI \geq 3$ (Prayong *et al.*, 2008). Ekstrak etanolik awar-awar terbukti selektif dengan nilai SI berkisar antara 3,23-8,23 pada sel kanker payudara 4T1 dan MCF7/HER2, sel kanker serviks HeLa, dan sel kanker kolon WiDr yang dibandingkan dengan sel normal Vero (Sutedjo *et al.*, 2016).

Studi lebih lanjut guna menentukan kadar alkaloid fenantroindolisidin dalam daun awar-awar diperlukan untuk kuantifikasi dosis yang aman dan efektif dalam pemanfaatan daun awar-awar sebagai agen ko-kemoterapi antimetastasis dan memungkinkan pengembangannya hingga menjadi sediaan fitofarmaka. Mekanisme sitotoksitas dan antimetastasisnya maupun kombinasinya dengan agen kemoterapi lain juga perlu ditelusuri untuk mendukung pengembangannya sebagai ko-kemoterapi kanker payudara. Selain itu, manfaatnya sebagai agen ko-kemoterapi penghambat metastasis akan semakin besar bila dibuat dalam bentuk sediaan farmasi. Ekstrak ataupun isolat daun awar-awar yang dikemas dalam sediaan farmasi diharapkan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan kemudahan penggunaan dan takaran dosisnya. Oleh karena itu, penelitian terkait formulasi yang dimulai di tingkat laboratorium perlu dilakukan.

4. Kesimpulan

Ekstrak daun awar-awar dan kandungan alkaloid fenantroindolisidinnya memiliki efek sitotoksik yang sinergis terhadap agen kemoterapi dan mampu menghambat metastasis sel kanker payudara. Oleh karena itu, daun awar-awar berpotensi sebagai agen ko-kemoterapi antimetastasis kanker payudara. Penelitian lebih lanjut untuk penentuan kadar alkaloid fenantroindolisidin di dalam ekstrak daun awar-awar dan penelusuran mekanisme molekuler aktivitas antimetastasis serta formulasi sediaan perlu dilakukan.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia yang telah mendanai penulisan artikel *review* ini melalui Program Kreativitas Mahasiswa-Penelitian Eksakta (PKM-PE) tahun 2020. Terima kasih juga diucapkan kepada Prof. Edy Meiyanto dan seluruh anggota CCRC Fakultas Farmasi UGM atas masukan kritis dan diskusi untuk penulisan artikel ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Alishekevitz, D., Gingis-Velitski, S., Kaidar-Person, O., Gutter-Kapon, L., Scherer, S. D., Raviv, Z., Merquiol, E., Ben-Nun, Y., Miller, V., Rachman-Tzemah, C., Timaner, M., Mumblat, Y., Ilan, N., Loven, D., Hershkovitz, D., Satchi-Fainaro, R., Blum, G., Sleeman, J. P., Vlodavsky, I., dan Shaked, Y. (2016). Macrophage-induced lymphangiogenesis and metastasis following paclitaxel chemotherapy is regulated by VEGFR3. *Cell Reports*, 17(5): pp.1344–1356. 10.1016/j.celrep.2016.09.083.
- Anindyajati, A., Darma, A. P., Nurjizah, I., Septhea, D. B., dan Nugroho, A. E. (2012). *Ficus septica* Burm. F. leaves ethanolic extract triggered apoptosis on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced rat mammary carcinogenesis qualitatively. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 3(1): pp.334-338. 10.14499/indonesianjcanchemoprev3iss1pp334-338.
- Ashariati, A. (2019). *Manajemen Kanker Payudara Komprehensif*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Bandyopadhyay, A., Wang, L., Agyin, J., Tang, Y., Lin, S., Yeh, I.-T., De, K., dan Sun, L.-Z. (2010). Doxorubicin in combination with a small TGF β inhibitor: a potential novel therapy for metastatic breast cancer in mouse models. *PLoS ONE*, 5(4): e10365. 10.1371/journal.pone.0010365.
- Chaffer, C. L. dan Weinberg, R. A. (2011). A perspective on cancer cell metastasis. *Science*, 331(6024): pp.1559–1564. 10.1126/science.1203543.
- Chang, Y. S., Jalgaonkar, S. P., Middleton, J. D., dan Hai, T. (2017). Stress-inducible gene *Atf3* in the noncancer host cells contributes to chemotherapy-exacerbated breast cancer metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(34): E7159–E7168. 10.1073/pnas.1700455114.
- Daenen, L. G. M., Roodhart, J. M. L., van Amersfoort, M., Dehnad, M., Roessingh, W., Ulfman, L. H., Derksen, P. W. B., dan Voest, E. E. (2011). Chemotherapy enhances metastasis formation via VEGFR-1-expressing endothelial cells. *Cancer Research*, 71(22): pp.6976–6985. 10.1158/0008-5472.CAN-11-0627.
- Damu, A. G., Kuo, P.-C., Shi, L.-S., Li, C.-Y., Kuoh, C.-S., Wu, P.-L., dan Wu, T.-S. (2005). Phenanthroindolizidine alkaloids from the stems of *Ficus septica*. *Journal of Natural Products*, 68(7): pp.1071–1075. 10.1021/np050095o.
- Faisel, C.T.W., Heriady, Y., dan Fitriangga, A. (2013). Gambaran efek samping kemoterapi berbasis antrasiklin pada pasien kanker payudara di RSUD Dokter Soedarso Pontianak. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 1(1): pp.1-14.
- Gialeli, C., Theocharis, A. D., dan Karamanos, N. K. (2011). Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting: MMPs as potential targets in malignancy. *FEBS Journal*, 278(1): pp.16–27. 10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x
- Gingis-Velitski, S., Loven, D., Benayoun, L., Munster, M., Bril, R., Voloshin, T., Alishekevitz, D., Bertolini, F., dan Shaked, Y. (2011). Host response to short-term, single-agent

- chemotherapy induces matrix metalloproteinase-9 expression and accelerates metastasis in mice. *Cancer Research*, 71(22): pp.6986–6996. 10.1158/0008-5472.CAN-11-0629.
- Haryanti, S., Murwanti, R., Putri, H., Ilmawati, G. P. N., Pramono, S., dan Meiyanto, E. (2017). Different 4T1 cells migration under *Caesalpinia sappan* L. and *Ficus septica* Burm.f Ethanolic Extracts. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 8(1): 21-26. 10.14499/indonesianjcanchemoprev8iss1pp21-26
- Hepner, G.H, R Miller, F., dan Malathy Shekhar, P. (2000). Nontransgenic models of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2(5): pp.331-334. 10.1186/bcr77.
- Hidayati, D.N., Jenie, R.I., dan Meiyanto, E. (2017). Combination of curcuma (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) rhizome ethanolic extract and awar-awar (*Ficus septica* Burm. F) leaves ethanolic extract increases cisplatin cytotoxicity on T47D breast cancer cells through cell cycle modulation. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 8(3): pp.114-117. 10.14499/indonesianjcanchemoprev8iss3pp120-125.
- Huang, H. (2018). Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances. *Sensors*, 18(10): 3249. 10.3390/s18103249.
- Karagiannis, G. S., Pastoriza, J. M., Wang, Y., Harney, A. S., Entenberg, D., Pignatelli, J., Sharma, V. P., Xue, E. A., Cheng, E., D'Alfonso, T. M., Jones, J. G., Anampa, J., Rohan, T. E., Sparano, J. A., Condeelis, J. S., dan Oktay, M. H. (2017). Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism. *Science Translational Medicine*, 9(397): ean0026. 10.1126/scitranslmed.aan0026
- Kinho, J. (2011). *Tumbuhan Obat Tradisional di Sulawesi Selatan*, Jilid II. Manado: Balai Penelitian Kehutanan Manado, Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan, Kementerian Kehutanan.
- Litbangkes. (2000). *Inventaris Tanaman Obat I*, Jilid I. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Mandhare, A. A. (2015). Review on the anticancer and in-silico binding studies of phenanthroindolizidine alkaloids. *Chemical Informatics*, 1(1): 15. 10.21767/2470-6973.100005.
- Mehner, C., Hockla, A., Miller, E., Ran, S., Radisky, D. C., dan Radisky, E. S. (2014). Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer. *Oncotarget*, 5(9): pp.2736–2749. 10.18632/oncotarget.1932.
- Middleton, J., Stover, D., dan Hai, T. (2018). Chemotherapy-exacerbated breast cancer metastasis: a paradox explainable by dysregulated adaptive-response. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11): 3333. 10.3390/ijms19113333.
- Muna, L. N. dan Jenie, R. I. (2018). Combination of curcuma (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) and awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.) ethanolic extracts enhance doxorubicin to modulate cell cycle progression of T47D cells. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 9(1): pp.9-15. 10.14499/indonesianjcanchemoprev9iss1pp9-15.
- Nguyen AT, Malonne H, Duez P, Vanhaelen-Fastre R, Vanhaelen M, dan Fontaine J. (2004). Cytotoxic constituents from *Plumbago zeylanica*. *Fitoterapia*, 75(5): pp. 500–504. 10.1016/j.fitote.2004.03.009.
- Nugroho, A. E., Hermawan, A., Putri, D. D. P., Novika, A., dan Meiyanto, E. (2013). Combinational effects of hexane insoluble fraction of *Ficus septica* Burm. F. and doxorubicin chemotherapy on T47D breast cancer cells. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(4): pp.297–302. 10.1016/S2221-1691(13)60066-0.
- Nurgali, K., Jagoe, R. T., dan Abalo, R. (2018). Adverse effects of cancer chemotherapy: anything new to improve tolerance and reduce sequelae. *Frontiers in Pharmacology*, 9: 245. 10.3389/fphar.2018.00245.
- Nurhasanah, D., Fakhruddin, N., dan Nugroho, A.E. (2018). Tanaman yang Jarang Dimanfaatkan Ternyata Berpotensi Sebagai Anti-Kanker.

- <https://kanalpengetahuan.farmasi.ugm.ac.id/2018/09/22/tanaman-yang-jarang-dimanfaatkan-ternyata-berpotensi-sebagai-anti-kanker/> [20 September 2020].
- Parri, M. dan Chiarugi, P. (2010). Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. *Cell Communication and Signaling*, 8(23): pp.1-14. 10.1186/1478-811X-8-23.
- Pratama, R.H., Ikhtiarsyah, Y.G., Anindyajati, Fitrisari, A., Ikawati, M., dan Meiyanto, E. (2011). Ekstrak Etanolik swar-awar (*Ficus septica* Burm F.) sinergis meningkatkan efektivitas doxorubicin terhadap sel kanker payudara. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 9(1): pp.67-71.
- Prayong, P., Barusrux, S., dan Weerapreeyakul, N. (2008). Cytotoxic activity screening of some indigenous Thai plants. *Fitoterapia*, 79(7-8): pp.598-601. 10.1016/j.fitote.2008.06.007.
- Quintero-Fabián, S., Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Torres-Romero, J. C., Arana-Argáez, V., Lara-Riegos, J., Ramírez-Camacho, M. A., dan Alvarez-Sánchez, M. E. (2019). Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Frontiers in Oncology*, 9: 1370. 10.3389/fonc.2019.01370.
- Ragasa, Consolacion Y., Macuha, Maria Roxane, De Los Reyes, Mariquit M, Mandia, Emelina H, Van Altena, dan Ian A. (2016). Chemical constituents of *Ficus septica* Burm F. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(11): pp.1464-1469.
- Rasjidi, I. (2007). *Kemoterapi Kanker Ginekologi dalam Praktek Sehari-hari*. Jakarta: CV. Sagungseto.
- Ren, Y., Zhou, X., Yang, J.-J., Liu, X., Zhao, X., Wang, Q., Han, L., Song, X., Zhu, Z., Tian, W., Zhang, L., Mei, M., dan Kang, C. (2015). AC1MMYR2 impairs high dose paclitaxel-induced tumor metastasis by targeting miR-21/CDK5 axis. *Cancer Letters*, 362(2): pp.174–182. 10.1016/j.canlet.2015.03.038.
- Saharinen, P., Eklund, L., Pulkki, K., Bono, P., dan Alitalo, K. (2011). VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends in Molecular Medicine*, 17(7): pp.347–362. 10.1016/j.molmed.2011.01.015.
- Saraswati, S., Kanaujia, P. K., Kumar, S., Kumar, R., dan Alhaider, A. A. (2013). Tylophorine, a phenanthroindolizidine alkaloid isolated from *Tylophora indica* exerts antiangiogenic and antitumor activity by targeting vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Molecular Cancer*, 12: 82. 10.1186/1476-4598-12-82.
- Sekti, D.A., Mubarak, M.F., Armadani, I., Junedy, S., dan Meiyanto, E. (2010). Ekstrak etanolik daun awar-awar (*Ficus septica* Burm. F.) memacu apoptosis sel kanker payudara MCF-7 melalui penekanan ekspresi Bcl-2. *Majalah Obat Tradisional*, 15(3): pp.100-104.
- Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., Zackrisson, S., dan Cardoso, F. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(Suppl. 5): pp. v8–v30. 10.1093/annonc/mdv298.
- Staerk, D., Lykkeberg, A. K., Christensen, J., Budnik, B. A., Abe, F., dan Jaroszewski, J. W. (2002). In Vitro Cytotoxic Activity of Phenanthroindolizidine Alkaloids from *Cynanchum vincetoxicum* and *Tylophora tanakae* against Drug-Sensitive and Multidrug-Resistant Cancer Cells. *Journal of Natural Products*, 65(9): pp.1299–1302. 10.1021/np0106384.
- Sudarsono, Gunawan, D., Wahyuono, S., Donatua, I.A., dan Purnomo, A. (2002). *Tumbuhan Obat II: Hasil Penelitian, Sifat-Sifat, dan Penggunaannya*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Sutedjo, I.R., Putri, Herwandhani, dan Meiyanto, E. (2016). Ekstrak etanolik awar-awar (*Ficus septica*) sebagai agen kemopreventif selektif pada berbagai macam sel kanker. *NurseLine Journal*, 1(2): pp.190-197.
- Sutejo, I. R., Putri, H., Handayani, S., Jenie, R. I., dan Meiyanto, E. (2019). In vitro study of the combination of doxorubicin, *Curcuma xanthorrhiza*, *Brucea javanica*, and *Ficus*

- septica* as a potential novel therapy for metastatic breast cancer. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 30(1): pp.15-24. 10.14499/indonesianjpharm30iss1pp15.
- Tsai, P-W, de Castro-Cruz K., Shen C-C., dan Ragasa C.Y. (2012). Chemical constituents of *Ficus odorata*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 46(4): pp.225-227. 10.1007/s11094-012-0767-3.
- WHO. (2018). *Indonesia - Global Cancer Observatory*. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf> [3 September 2020].
- Wu, P.-L., Rao, K.V., Su, C.-H., Kuoh, C.-S., & Wu, T.-S. (2002). Phenanthroindolizidine Alkaloids and Their Cytotoxicity from the Leaves of *Ficus septica*. *Heterocycles*, 57(12): pp.2401-2408. 10.3987/COM-02-9615.



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

Perbandingan Efektivitas Cefazolin dan Ceftriaxone Sebagai Antibiotik Profilaksis Bedah Ortopedi *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF) Fraktur Tertutup

Nurul Latifah^{1*}, Tri Murti Andayani² dan Zullies Ikawati²

¹Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

²Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

*email korespondensi: nurul.latifah.apt@gmail.com

Received 30 June 2021, Accepted 22 September 2021, Published 15 November 2021

Abstrak: Infeksi daerah operasi (IDO) merupakan infeksi yang terjadi hingga 30 hari setelah operasi atau satu tahun setelah operasi pada pasien yang menerima implan dan mempengaruhi sayatan atau jaringan dalam di lokasi operasi. Sefalosporin golongan pertama yaitu cefazolin merupakan antibiotik pilihan sebagai profilaksis bedah karena merupakan antibiotik spektrum luas, memiliki profil farmakokinetik yang baik, angka kejadian efek samping yang kecil, serta harga relatif murah. Pada praktek klinis, ceftriaxone banyak digunakan karena merupakan antibiotik yang lebih murah dibanding cefazolin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas dan keamanan cefazolin dibandingkan dengan ceftriaxone sebagai antibiotik profilaksis pasien bedah ortopedi *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF) fraktur tertutup. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif dari rekam medis pasien yang menjalani ORIF fraktur tertutup periode 1 Januari hingga 31 Desember 2020 di sebuah rumah sakit swasta tipe B di Yogyakarta. Luaran klinis yang diamati dalam penelitian ini adalah kejadian IDO dan kejadian efek samping selama 90 hari sejak pasien dilakukan prosedur bedah. Terdapat 59 pasien yang menjalani ORIF yang masuk kriteria inklusi pada penelitian ini yang terbagi mejadi dua kelompok yaitu pasien yang mendapat antibiotik profilaksis cefazolin (n=25) dan ceftriaxone (n=34). Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa angka kejadian IDO pada pasien yang menjalani ORIF fraktur tertutup sebesar 5,08% dari total subjek atau 8,82% dari yang diberikan ceftriaxone dan 0% dari pasien yang diberikan cefazolin. Perbedaan probabilitas kejadian IDO pada pemberian ceftriaxone sebagai antibiotik profilaksis tidak berbeda bermakna dengan pemberian cefazolin (RR = 1,097; 95% CI = 0,988 – 1,218; p = 0,064).

Kata kunci: antibiotik profilaksis; fraktur tertutup; IDO; ORIF

Abstract. Comparing Effectivity of Cefazolin and Ceftriaxone for Antibiotic Prophylaxis for Orthopedic Surgery of Open Reduction Internal Fixation (ORIF) in Close Fracture Patient. Surgical site infection (IDO) is an infection that occurs up to 30 days after surgery or one year after surgery in a patient receiving an implant and affects the incision or deep tissue at the surgical site. The first class of cephalosporins, namely cefazolin, is the antibiotic of choice for surgical prophylaxis because it is a broad-spectrum antibiotic, has a good pharmacokinetic profile, has a small incidence of side effects, and is relatively inexpensive. In clinical practice, ceftriaxone is widely used because it is a cheaper antibiotic than cefazolin. The purpose of this study was to determine the effectiveness and safety of cefazolin compared to ceftriaxone as a prophylactic antibiotic for closed fracture orthopedic Open Reduction Internal Fixation (ORIF) patients. This study was an analytic observational study with a retrospective cohort design from the medical records of patients undergoing closed fracture ORIF from January 1 to December

31, 2020 at a private type B hospital in Yogyakarta. The clinical outcomes observed in this study were the incidence of SSI and the incidence of side effects during 90 days after the patient underwent the surgical procedure. There were 59 patients undergoing ORIF who met the inclusion criteria in this study which were divided into two groups, namely patients who received prophylactic antibiotics cefazolin (n=25) and ceftriaxone (n=34). The results of this study showed that the incidence of SSI in patients undergoing closed fracture ORIF was 5.08% of the total subjects or 8.82% of those who were given ceftriaxone and 0% of patients who were given cefazolin. The difference in the probability of the incidence of SSI on the administration of ceftriaxone as a prophylactic antibiotic was not significantly different from the administration of cefazolin (RR = 1,097; 95% CI = 0,988 – 1,218; p = 0.064).

Keywords: closed fracture; ORIF; prophylactic antibiotic; surgical site infection

1. Pendahuluan

Healthcare-associated Infections (HAIs) atau infeksi yang didapatkan pasien ketika mendapatkan layanan kesehatan merupakan kejadian tidak diharapkan yang paling sering terjadi dan berpengaruh pada keselamatan pasien di seluruh dunia (WHO, 2016). Infeksi daerah operasi (IDO) menyebabkan lebih dari 30% HAIs dan terjadi pada 1,9-2,7% dari seluruh pasien operasi. IDO di negara maju, didiagnosis lebih dari 500.000 pasien per tahun dan diperkirakan 8000 orang diantaranya meninggal. Dampak klinik dan finansial secara signifikan muncul akibat terjadinya IDO (Najjar & Smink, 2015).

Infeksi daerah operasi (IDO) merupakan infeksi yang terjadi hingga 30 hari setelah operasi atau hingga satu tahun setelah operasi pada pasien yang menerima implan dan mempengaruhi baik sayatan atau jaringan dalam di lokasi operasi (Al-Mulhim *et al.*, 2014). Studi yang dilakukan oleh WHO menunjukkan bahwa selain ICU, bangsal bedah akut dan bedah ortopedi merupakan bangsal yang terdapat paling banyak pasien yang mengalami infeksi nosokomial (Girard *et al.*, 2002). Fiksasi internal pada fraktur tertutup merupakan salah satu pembedahan tulang yang memiliki risiko tinggi karena melibatkan pemasangan implan dari material prostetik yang dapat menjadi sumber infeksi (Trampuz & Widmer, 2006). Angka kejadian IDO setelah pembedahan fraktur tertutup berkisar 1 hingga 4% (Gans *et al.*, 2017).

Sumber mikroorganisme patogen dari IDO dapat berasal dari endogen maupun eksogen. Faktor endogen paling besar adalah bakteri dari kulit, membran mukosa atau rongga dalam (Bandalović *et al.*, 2015). Bakteri yang paling banyak ditemukan penyebab IDO pada bedah ortopedi diantaranya adalah *Staphylococcus aureus*, *coagulase-negative staphylococci*, dan bakteri gram negatif (Li *et al.*, 2013).

Pemilihan antibiotik profilaksis yang tepat dapat melindungi pasien dari infeksi pasca operasi dengan mengurangi kemungkinan jumlah bakteri yang menginfeksi dari pasien maupun lingkungan ruang bedah pada saat operasi (Najjar & Smink, 2015). Sefalosporin merupakan jenis antibiotik yang paling umum diresepkan karena merupakan antibiotik spektrum luas yang

efektif sebagai anti *Staphylococcus*, memiliki profil farmakokinetik yang baik, angka kejadian efek samping yang kecil, serta harga yang relatif murah (Bandalović *et al.*, 2015). Pada kasus bedah ortopedi, sefalosporin generasi pertama seperti cefazolin atau generasi kedua seperti cefuroxime merupakan pilihan yang direkomendasikan (Trampuz & Widmer, 2006). Penelitian yang dilakukan di sebuah rumah sakit di Jakarta menunjukkan bahwa pada tahun 2012 antibiotik profilaksis yang paling banyak digunakan (87,8%) pada kasus ortopedi adalah ceftriaxone (Radji *et al.*, 2014). Ceftriaxone memiliki harga yang lebih murah dibandingkan cefazolin serta belum terdapat penelitian sebelumnya yang membandingkan antara cefazolin dan ceftriaxone sehingga ceftriaxone masih banyak digunakan pada praktek klinis sebagai antibiotik profilaksis bedah ortopedi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan keamanan cefazolin dibandingkan dengan ceftriaxone sebagai antibiotik profilaksis pasien bedah ortopedi *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF) fraktur tertutup. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan bagi klinisi dalam memilih antibiotik profilaksis.

2. Metode

2.1. Rancangan penelitian

Penelitian ini adalah jenis penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif yang melibatkan pasien yang menjalani bedah ortopedi *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF) fraktur tertutup pada periode 1 Januari hingga 31 Desember 2020 di sebuah rumah sakit swasta tipe B di Yogyakarta. Luaran klinis yang diamati dalam penelitian ini adalah kejadian IDO dan kejadian efek samping. Pengamatan dilakukan selama 90 hari sejak pasien dilakukan prosedur bedah. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik rumah sakit tempat penelitian dengan nomor 0023/KT.7.4/IX/2020.

2.2. Subjek penelitian

Subjek yang digunakan dalam penelitian ini yaitu pasien yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien fraktur tertutup yang menjalani bedah ortopedi *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF) dan mendapat antibiotik profilaksis cefazolin atau ceftriaxone. Pasien yang didiagnosis infeksi sebelum dilakukan pembedahan, menerima terapi lain dengan antibiotik selain cefazolin atau ceftriaxone sebelum pembedahan, mendapat terapi cefazolin dan ceftriaxone dalam satu periode perawatan, diketahui memiliki status nutrisi yang buruk yaitu albumin <3,4 mg/dL, memiliki penyakit penyerta HIV, keganasan, covid-19, meninggal, tidak kontrol, dan data rekam medis tidak lengkap dieksklusi dari penelitian ini. Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan pada penelitian ini dihitung dengan rumus besar sampel untuk uji hipotesis beda proporsi dua populasi (persamaan 1).

Penelitian pendahuluan yang dilakukan mendapatkan nilai p1 sebesar 0 dan p2 sebesar 0,3, sehingga jumlah sampel minimal yang dibutuhkan adalah 34 subjek pada masing-masing kelompok.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}q} + Z_{\beta} \sqrt{p_1q_1 + p_2q_2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Persamaan 1. Rumus uji hipotesis beda proporsi dua populasi. Keterangan: n = jumlah sampel pada masing-masing kelompok; $Z_{\alpha/2}$ = adalah nilai distribusi normal baku pada tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$ yaitu 1,96; Z_{β} = adalah nilai distribusi normal baku pada tingkat kemaknaan β ; *power of test* = 80%, yaitu 0,842; p1 = proporsi IDO pada kelompok pertama (kelompok cefazolin); p2 = proporsi IDO pada kelompok kedua (kelompok ceftriaxone); q1 = 1-p1; q2 = 1-p2; $\bar{p}q$ = rata-rata nilai p dikalikan rata-rata nilai q.

2.3. Sumber data

Sumber data penelitian yang digunakan adalah lembar rekam medis dan rekam medis elektronik pasien. Data yang diambil adalah identitas pasien, riwayat pasien, ASA score, diagnosis operasi, hasil pemeriksaan penunjang, penggunaan antibiotik profilaksis, pemantauan infeksi pada daerah operasi, dan kejadian efek samping antibiotik profilaksis selama 90 hari sejak pasien rawat inap untuk menjalani ORIF hingga pasien menjalani rawat jalan.

2.4. Analisis data

Analisis efektivitas antibiotik profilaksis dilihat dari perbandingan probabilitas kejadian IDO. Parameter yang menunjukkan bahwa pasien tersebut mengalami IDO yaitu setidaknya mengalami salah satu dari kriteria sebagai berikut : (1) adanya diagnosis yang menyatakan terjadi infeksi luka operasi atau dehisiensi luka operasi dari dokter spesialis bedah atau dokter yang hadir merawat pasien setelah menjalani prosedur operasi; (2) terdapat nanah atau pus yang mengalir dari luka operasi; (3) adanya hasil pemeriksaan mikrobiologi; (4) terdapat salah satu dari tanda dan gejala infeksi seperti nyeri atau *tenderness*, pembengkakan lokal, kemerahan atau panas, dan demam ($>38^{\circ}\text{C}$) (Singh *et al.*, 2014).

Analisis deskriptif dilakukan untuk menganalisis karakteristik subjek penelitian dan karakteristik penggunaan antibiotik profilaksis. Data karakteristik umum pasien dan karakteristik penggunaan antibiotik profilaksis disajikan dalam persentase (%). Perbedaan proporsi IDO dan kejadian efek samping di antara dua kelompok dianalisis menggunakan uji bivariat *Fisher's Exact Test* dengan interval kepercayaan (CI) 95%. Keamanan antibiotik profilaksis tidak dilakukan analisis dikarenakan tidak ditemukan adanya kejadian efek samping pada dua kelompok uji. Uji bivariat *Fisher's Exact Test* juga dilakukan untuk menganalisis hubungan antara faktor risiko dengan kejadian IDO, diantaranya jenis kelamin, usia, ASA score, penyakit penyerta, durasi operasi, lama rawat inap sebelum operasi, dan waktu

pemberian antibiotik profilaksis. Variabel dengan nilai $p < 0,25$ dianalisis dengan uji multivariat regresi logistik sederhana. Hubungan disimpulkan bermakna jika nilai $p < 0,05$.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik subjek penelitian

Jumlah sampel pada penelitian ini 59 pasien yang terdiri dari 25 pasien yang mendapat antibiotik profilaksis cefazolin dan 34 pasien mendapat ceftriaxone. Pasien yang harus dieksklusi disebabkan karena pasien menerima kedua jenis antibiotik dalam satu periode perawatan, menerima antibiotik kombinasi untuk profilaksis, pasien hemodialisa, pasien yang dicurigai covid-19, tidak kontrol, dan pasien meninggal.

Tabel 1. Karakteristik pasien *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF) fraktur tertutup di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta tahun 2020.

Karakteristik pasien	Jumlah pasien (%)	
	Cefazolin (n=25)	Ceftriaxone (n=34)
Jenis kelamin		
Laki-laki	15 (60)	15 (44,1)
Perempuan	10 (40)	19 (55,9)
Usia		
<18 tahun	6 (24)	1 (2,9)
18 – 59 tahun	14 (56)	24 (70,6)
≥ 60 tahun	5 (20)	9 (26,5)
Komorbiditas		
Tidak Ada	22 (88)	22 (64,7)
Ada	3 (12)	12 (35,3)
Skor ASA		
<3	25 (100)	33 (97,1)
≥ 3	0	1 (2,9)
Lokasi Fraktur		
Clavicula	2 (8)	2 (5,9)
Humeri	2 (8)	7 (20,6)
Radius	8 (32)	11 (32,4)
Metacarpal	0	1 (2,9)
Phalanx	2 (8)	3 (8,8)
Femur	3 (12)	6 (17,6)
Tibia	3 (12)	2 (5,9)
Fibula	0	1 (2,9)
Maleolus	1 (4)	0
Metatarsal	2 (8)	1 (2,9)
Calcaneus	1 (4)	0

Data karakteristik umum pasien disajikan pada Tabel 1. Tidak terdapat perbedaan jumlah yang bermakna antara pasien laki-laki dan perempuan baik itu pada kelompok cefazolin (15% dan 10%) maupun ceftriaxone (15% dan 19%). Subjek paling banyak adalah pada kelompok usia dewasa 18-59 tahun. Penelitian yang dilakukan di Swedia pada tahun 2015-2018 yang melibatkan 23,917 pasien yang mengalami fraktur, didapatkan rata-rata usia pasien yang

mengalami fraktur adalah pada usia rentang 16-105 tahun dengan rata-rata 57,9 tahun (Bergh, 2021). Kelompok usia muda lebih banyak melakukan aktivitas yang berat dibandingkan usia tua. Aktivitas masyarakat usia muda di luar rumah cukup tinggi dengan pergerakan yang cepat dapat meningkatkan risiko terjadi benturan atau kecelakaan yang menyebabkan fraktur (Sagaran *et al.*, 2017). Terdapat 15 subjek yang memiliki yang memiliki komorbid, diantaranya adalah hipertensi, diabetes melitus, aritmia, neuropati, dan osteoporosis. Sebagian besar subjek penelitian memiliki kondisi fisik yang baik yang ditunjukkan dengan *American Society of Anesthesiology (ASA) score* <3, satu orang pasien pada kelompok ceftriaxone memiliki *ASA score* 3. Lokasi fraktur terbanyak di kedua kelompok adalah fraktur radius.

3.2. Gambaran penggunaan antibiotik profilaksis

American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, *Surgical Infection Society (SIS)*, dan *Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)* merekomendasikan cefazolin sebagai antibiotik profilaksis untuk operasi bedah ortopedi yang melibatkan pemasangan implan dengan dosis 2-3 gram untuk pasien dewasa dan 30 mg/kg berat badan untuk pasien anak-anak. Waktu yang paling optimal dalam pemberian antibiotik profilaksis direkomendasikan 60 menit sebelum insisi dan diberikan tidak lebih dari 24 jam (Singh *et al.*, 2014).

Tabel 2. Karakteristik penggunaan antibiotik profilaksis pasien *Open Reduction Internal Fixation (ORIF)* fraktur tertutup di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta tahun 2020.

Karakteristik antibiotik profilaksis	Cefazolin (%)	Ceftriaxone (%)
Antibiotik Profilaksis	25	34
Dosis		
0,5 gram	2 (8)	0
1 gram	4 (16)	22 (64,7)
2 gram	19 (76)	12 (35,3)
Waktu pemberian sebelum operasi		
≤60 menit	9 (36)	27 (79,4)
>60 menit	16 (64)	7 (20,6)
Durasi pemberian		
≤24 jam	9 (36)	7 (20,6)
>24 jam	16 (64)	27 (79,4)

Data gambaran penggunaan antibiotik profilaksis pada penelitian ini disajikan pada Tabel 2. Subjek yang menggunakan antibiotik ceftriaxone pada penelitian ini lebih banyak dibandingkan dengan subjek yang menggunakan cefazolin. Dosis pemberian antibiotik profilaksis pada penelitian ini adalah 0,5 gram untuk pasien pediatrik dan 1 atau 2 gram untuk pasien dewasa dengan proporsi yang tidak jauh berbeda. Waktu pemberian antibiotik profilaksis

paling banyak adalah ≤ 60 menit dan diberikan >24 jam dan dilanjutkan dengan antibiotik profilaksis post operasi. Hasil yang sama ditemukan pada penelitian yang dilaksanakan pada tahun 2017 di Ethiopia dimana ceftriaxone paling banyak digunakan sebagai antibiotik profilaksis, yang diberikan tidak dalam 60 menit sebelum operasi dan diberikan selama >24 jam untuk semua jenis operasi termasuk ortopedi (Alemkere, 2018).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Firdaus *et al.*, (2020) yang mengevaluasi penggunaan antibiotik profilaksis pasien bedah ortopedi di Rumah Sakit Bangil menunjukkan bahwa antibiotik yang paling banyak digunakan adalah ceftriaxone dan cefuroxime. Hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung yang menunjukkan data bahwa antibiotik profilaksis yang banyak digunakan untuk tindakan ORIF adalah cefazolin yang diberikan hingga post operasi dan dilanjutkan antibiotik oral saat pulang (Edwiza *et al.*, 2017). Dokter di rumah sakit tempat penelitian ini dilaksanakan banyak menggunakan ceftriaxone berdasar pada pengalaman empirik dan pertimbangan harga yang lebih murah sesuai dengan harga e-catalog.

3.3. Efektivitas antibiotik profilaksis

Efektivitas antibiotik profilaksis pada penelitian ini dilihat dari angka kejadian infeksi daerah operasi (IDO) karena pemilihan antibiotik profilaksis yang tepat menurunkan risiko IDO (Alemkere, 2018). Kejadian IDO diambil dari penelusuran rekam medis pasien selama menjalani perawatan di rumah sakit, baik saat pasien rawat inap untuk menjalani operasi ORIF maupun saat pasien kontrol rawat jalan dalam kurun waktu 90 hari. Analisis perbedaan efektivitas kedua kelompok dilakukan dengan analisis bivariat menggunakan *Fisher's exact test* (Tabel 3).

Tabel 3. Perbandingan kejadian infeksi daerah operasi pasien *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF) fraktur tertutup di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta tahun 2020.

Antibiotik Profilaksis	Jumlah Kejadian IDO		Total (n=59)	P value
	IDO (%)	Tidak IDO (%)		
Cefazolin	0	25 (100)	25	0,064
Ceftriaxone	3 (8,82%)	31(91,18%)	34	

Angka kejadian IDO pada penelitian ini ditemukan sebesar 5,08% dari total seluruh subjek atau 8,82% (3 dari 34) dari pada pasien yang diberikan ceftriaxone dan 0% pada pasien yang diberikan cefazolin. Analisis perbedaan probabilitas kejadian IDO antara dua kelompok dilakukan uji bivariat dengan *Fisher's Exact Test*. Hasil analisis di antara keduanya tidak berbeda bermakna (RR = 1,097; 95% CI = 0,988 – 1,218; p = 0,064).

Penelitian *clinical trial* yang dilakukan oleh Kalawar *et al.*, (2018) di sebuah rumah sakit di India yang membandingkan pemberian cefazolin dan ceftriaxone yang dikombinasikan dengan gentamisin sebagai antibiotik profilaksis bedah ortopedi menunjukkan hasil angka

kejadian IDO pada kelompok cefazolin sebesar 9% dan kelompok ceftriaxone sebesar 3,1%. Efektivitas kedua antibiotik tersebut secara statistik dinilai tidak berbeda signifikan. Begitu juga penelitian yang membandingkan antara cefazolin dan ceftriaxone sebagai antibiotik profilaksis pada operasi histerektomi juga menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara cefazolin dan ceftriaxone dalam mencegah kejadian IDO (Phoolcharoen *et al.*, 2012). Ceftriaxone dibandingkan selalosporin lain sebagai antibiotik profilaksis kolesitektomi juga tidak berbeda signifikan dalam mencegah IDO (Lim *et al.*, 2017). Meskipun demikian, antibiotik golongan sefalosporin generasi tiga seperti cefotaxime, cefoperazone, ceftriaxone, ceftazidime dan ceftizoxime serta generasi ke empat seperti cefepime tidak direkomendasikan oleh berbagai panduan untuk digunakan sebagai antibiotik profilaksis. Hal ini dikarenakan obat-obat tersebut sebagian memiliki harga yang lebih mahal dan aktivitasnya lebih rendah dibanding cefazolin dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococci*. Menurut WHO (2016), bakteri paling banyak (30,4%) ditemukan sebagai penyebab IDO adalah *Staphylococcus aureus* yang merupakan flora normal di kulit. Sefalosporin generasi tiga dan empat memiliki aktivitas terhadap bakteri gram negatif yang lebih kuat sehingga diharapkan fokus digunakan sebagai antibiotik terapi (Geroulanos, *et al.*, 2001).

3.4. Keamanan antibiotik profilaksis

Sefalosporin merupakan antibiotik yang banyak diberikan karena memiliki risiko menimbulkan alergi yang relatif kecil. Pada penelitian ini keamanan penggunaan cefazolin dan ceftriaxone dinyatakan sama. Tidak ditemukan kejadian efek samping baik pada kelompok subjek yang diberikan cefazolin maupun ceftriaxone.

3.5. Faktor risiko IDO

Hubungan antara kejadian IDO dengan faktor risiko dianalisis dengan analisis bivariat menggunakan *Fisher's exact test* dan tersaji pada Tabel 4. Faktor yang dikaji hubungannya dengan kejadian IDO berjumlah 7 dan didapatkan satu faktor risiko yang memiliki hubungan bermakna dengan variabel tergantung dalam penelitian ini ($p \leq 0,25$), yaitu durasi operasi. Namun setelah dilanjutkan dengan analisis regresi linear, maka durasi operasi tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan kejadian IDO ($p > 0,05$). Oleh karena itu, dalam penelitian ini dapat dikatakan bahwa kejadian IDO pasien dipengaruhi oleh faktor pemilihan antibiotik profilaksis, bukan karena faktor risiko yang lain.

Jumlah sampel yang sedikit dan ketersediaan data yang kurang lengkap menjadi keterbatasan dalam penelitian ini. Harus dipertimbangkan kondisi di masing-masing rumah sakit apabila akan menggunakan hasil penelitian ini menjadi acuan praktik klinis. Peneliti menyarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak,

di berbagai rumah sakit, dan pengambilan data secara prospektif sehingga dapat diketahui efektivitas maupun keamanan cefazolin dibandingkan ceftriaxone secara umum. Penelitian selanjutnya juga dapat dilakukan untuk membandingkan keduanya dalam efektivitas biayanya.

Tabel 4. Faktor risiko infeksi daerah operasi pasien *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF) fraktur tertutup di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta tahun 2020.

Faktor Risiko	Total Subjek	IDO	Tidak IDO	P value
		n = 3	n = 56	
Jenis Kelamin				0,112
Laki-laki	30	0	30	
Perempuan	29	3	26	
Usia				1,000
<18 tahun	7	0	7	
18 – 59 tahun	38	2	36	
>60 tahun	14	1	13	
Komorbidity				1,000
Ada	10	0	10	
Tidak ada	49	3	46	
Skor ASA				1,000
<3	58	3	55	
≥3	1	0	1	
Durasi Operasi				0,102
≤60 menit	47	1	46	
>60 menit	12	2	10	
Waktu Pemberian Profilaksis				0,274
≤60 menit	36	3	33	
>60 menit	23	0	23	
Lama Rawat Inap Preoperasi				1,000
<3 hari	58	3	55	
>3 hari	1	0	1	

4. Kesimpulan

Pada penelitian ini ditunjukkan bahwa angka kejadian IDO pada pasien yang menjalani ORIF fraktur tertutup sebesar 5,08% dari total subjek atau 8,82% (3 dari 34) dari pasien yang diberikan ceftriaxone dan 0% pada pasien yang diberikan cefazolin. Perbedaan probabilitas kejadian IDO pada pemberian ceftriaxone sebagai antibiotik profilaksis tidak berbeda bermakna dengan pemberian cefazolin (RR = 1,097; 95% CI = 0,988 – 1,218; p = 0,064). Keamanan kedua obat tersebut juga tidak berbeda.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang terlibat dalam penelitian yaitu Fakultas Farmasi UGM dan RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Seluruh penulis tidak memiliki konflik kepentingan terhadap instansi yang terlibat dalam penelitian.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Alemkere, G. (2018). Antibiotic usage in surgical prophylaxis: A prospective observational study in the surgical ward of Nekemte referral hospital. *PLOS ONE*, 13(9), e0203523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203523>.
- Al-Mulhim, F. A., Baragbah, M. A., Sadat-Ali, M., Alomran, A. S., dan Azam, M. Q. (2014). Prevalence of Surgical Site Infection in Orthopedic Surgery: A 5-year Analysis. *International Surgery*, 99(3), 264–268. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-13-00251.1>.
- Bandalović, A., Zindović, A., Boschi, V., Bakota, B., Marinović, M., Čoklo, M., Rošin, M., Parać, Z., dan Čukelj, F. (2015). A retrospective study of antibiotic prophylaxis value in surgical treatment of lower limb fracture. *Injury*, 46, S67–S72. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.10.038>.
- Bergh, C. (2021). *Aspects of bone quality and risk assessments in fracture and elective orthopaedic patients*. Gothenburg : University of Gothenburg.
- Edwiza, D. S., Husen, I. R., dan Arsa, W. (2017). Prophylactic Antibiotic Pattern in Open Reduction Internal Fixation for Closed Fractures at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung in 2013. *Althea Medical Journal*, 4(3), 413–419. <http://dx.doi.org/10.15850/amj.v4n3.1191>.
- Firdaus, Y. V., Jaelani, A. K., Herawati, F., dan Yulia, R. (2021). Evaluasi penggunaan antibiotik profilaksis pada pasien bedah ortopedi di Rumah Sakit Bangil. *Intisari Sains Medis*, 12(2), 407-414.
- Gans, I., Jain, A., Sirisreerux, N., Haut, E. R., dan Hasenboehler, E. A. (2017). Current practice of antibiotic prophylaxis for surgical fixation of closed long bone fractures: A survey of 297 members of the Orthopaedic Trauma Association. *Patient Safety in Surgery*, 11(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s13037-016-0118-5>.
- Geroulanos, S., Marathias, K., Kriaras, J., dan Kadas, B., (2001). Cephalosporins in Surgical Prophylaxis. *Journal of Chemotherapy*, 13: 23–26.
- Girard, R., Perraud, M., Herriot, H. E., Prüss, A., Savey, A., Tikhomirov, E., Thuriaux, M., Vanhems, P., dan Bernard, U. C. (2002). *“Prevention of Hospital-Acquired Infections” A Practical Guide* (2nd ed.). Geneva, Switzerland : World Health Organization.
- Kalawar, R. P. S., Shrestha, B., Khanal, G., Chaudhary, P., Rijal, R., Maharjan, R., dan Paneru, S. (2018). Randomized controlled trial comparing cefazolin with ceftriaxone in perioperative prophylaxis in orthopaedic surgeries. *Journal of BP Koirala Institute of Health Sciences*, 1(1), 36–43. <https://doi.org/10.3126/jbpkis.v1i1.19752>.
- Li, G., Guo, F., Ou, Y., Dong, G., dan Zhou, W. (2013). Epidemiology and outcomes of surgical site infections following orthopedic surgery. *American Journal of Infection Control*, 41(12), 1268–1271. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.03.305>.
- Lim, A., Prasetyo, S.A., dan Hapsari, R., (2017). Perbandingan Pemberian Antibiotik Profilaksis Ceftriaxon Dan Non-Ceftriaxon Terhadap Kejadian Surgical Site Infection Pasca Kolesistektomi. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 6: 9.
- Najjar, P. A., dan Smink, D. S. (2015). Prophylactic Antibiotics and Prevention of Surgical Site Infections. *Surgical Clinics of North America*, 95(2), 269–283. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.11.006>.
- Phoolcharoen, N., Nilgate, S., Rattanapuntamane, O., Limpongsanurak, S., dan Chaithongwongwatthana, S. (2012). A randomized controlled trial comparing ceftriaxone with cefazolin for antibiotic prophylaxis in abdominal hysterectomy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 119(1), 11–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.04.023>.
- Radji, M., Aini, F., dan Fauziyah, S. (2014). Evaluation of antibiotic prophylaxis administration at the orthopedic surgery clinic of tertiary hospital in Jakarta, Indonesia. *Asian Pacific*

Journal of Tropical Disease, 4(3), 190–193. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60503-X](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60503-X).

Sagaran, V. C., Manjas, M., dan Rasyid, R. (2017). Distribusi Fraktur Femur Yang Dirawat Di Rumah Sakit Dr.M.Djamil, Padang (2010-2012). *Jurnal Kesehatan Andalas*, 6(3), 586–589.

Singh, R., Singla, P., dan Chaudhary, U. (2014). Surgical Site Infections: Classification, Risk factors, Pathogenesis and Preventive Management. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, 2(3), 203–214.

Trampuz, A., dan Widmer, A. F. (2006). Infections associated with orthopedic implants: *Current Opinion in Infectious Diseases*, 19(4), 349–356. <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000235161.85925.e8>.

WHO. (2016). *Global guidelines for the prevention of surgical site infection*. Torino : World Health Organization.



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).



Activity Test of Durian Peels Essential Oil (*Durio zibethinus*) as an Antipediculosis Against *Pediculus humanus capitis* Linn. (Anoplura: Pediculidae)

Yuli Wahyu Tri Mulyani*, Siti Nurjanah, Samsuar dan Laila Susanti

Department of Pharmacy, Universitas Tulang Bawang, Jl. Gajah Mada No. 34, Kota Baru Bandar Lampung, Lampung, Indonesia, 35128.

*email korespondensi: yuli.trimulyani@utb.ac.id

Received 29 March 2021, Accepted 11 November 2021, Published 15 November 2021

Abstract: Pediculosis is a disease caused by infestation of head lice (*Pediculus humanus capitis*) which is a blood-sucking obligate ectoparasite. The essential oil of durian fruit peel has active compounds that have the potential as vegetable pediculosides that can kill head lice. This study aimed to find the best concentration of essential oil from durian fruit peels that can kill head lice. The research design used with an essential oil concentration of 100%, 75%, 50%, 25%, distilled water as negative control and permethrin 1% as positive control, three repetitions and each concentration consisting of 10 flea tails. The parameters observed were the condition of lice morphologically based on the activity of limb movement, antenna movement and digestion, then the calculation of mortality was observed based on the time of the test. The results showed that the concentration of durian peel essential oil as an antipediculosis had a significant effect on the time of death of head lice, limb movement and digestion. The test result showed that the concentration is 100%, has a death time of 12 minutes 32 seconds, 75% concentration was 16 minutes 28 seconds, 50% concentration was 21 minutes 11 seconds, 25% concentration was 32 minutes 23 seconds, negative control was 61 minutes 15 seconds. The fastest time of death in positive control for chemical pediculosides was 10 minutes 15 seconds. The conclusion in this study was that essential oils the dominan one is 1,5-naphthyridin-2-amine were proven to kill head lice and the best concentration was close to positive control, namely at a concentration of 100%.

Keywords: durian fruit peel; essential oil; hexadecanoic acid; *Pediculosis*; *Pediculus*

1. Introduction

Pediculosis capitis is caused by infestation of head lice (*Pediculus humanus capitis*) which is an obligate ectoparasite that sucks blood on the human head (Irianto, 2013). Pediculosis is transmitted through direct contact with sufferers and indirect contact through clothes, combs, towels or sleeping together with sufferers. The incidence of pediculosis is influenced by age, sex, socio-economic and hygiene (Amelia *et al.*, 2018). The prevalence of this disease is quite high, especially in pre-school children because at that age they are less able to maintain personal hygiene independently (Burgess, 2009).

Data on patients with pediculosis capitis in Indonesia have not been found, but research has been carried out in several areas. Pediculosis patients were recorded at Elementary School at Jatinangor was 51.92% and Sumedang was 55.3% (Karimah *et al.*, 2016). Head lice in

Indonesia are considered harmless, even though if they are not treated promptly, they will cause relapsing fever which is caused by an infection on the sufferer's scalp (Chandrasekar *et al.*, 2015). The presence of head lice can also cause iron deficiency and anemia. In children infected with adult head lice, about 30 can lose blood of approximately 0.008 ml per day (Fang *et al.*, 2008).

Controlled of Pediculosis can be handled in two ways, namely mechanically and chemically. Mechanically it can be done by maintaining the cleanliness of the head, while chemically it can be done by using head lice killer drugs on the market (Coats *et al.*, 1991). The use of chemical insecticides is believed to be able to eradicate disease vectors quickly but have a bad impact on human health and the environment if used excessively and continuously.

Based on the high negative impact of using chemical insecticides, an alternative is needed to eradicate head lice (*Pediculus humanus capitis*) using natural insecticides. One of the natural insecticides that can be used to eradicate head lice is durian peel essential oil. Durian (*Durio zibethinus*) is a type of fruit originating from Indonesia and its production is very abundant when the durian season arrives. Durian fruit is in great demand by the community, especially in Indonesia. According to research by the statistical agency, durian production in Indonesia from 2015-2019 reached 1,169,804 tons. During the durian season, environmental problems arise due to untapped durian peel waste. The increasing number of fans of durian fruit has resulted in even more durian peel production, often even durian peel is scattered on the roadside and the aroma becomes polluted. Research on durian skin that has currently been carried out includes antibacterial, antifungal and repellent activities against several insects (Nwaichi & Osuoha, 2018). Research related to durian peel essential oil as an antipediculosis has not been widely done, most studies related to antipediculosis used other plant extracts such as papaya leaves and noni fruit.

Based on screening and identification phytochemical of the main components of the methanol extract of durian peels. Durian peels were positive for alkaloids, flavonoids, saponins, steroids, triterpenoids and tannins (Mulyani *et al.*, 2019). On the basis of information obtained from literature studies on the use of durian peel waste as an alternative to natural medicine, in this study the researchers made essential oils from durian peel as an antipediculosis against head lice (*Pediculus humanus capitis*). The purpose of this study was to prove the antipediculosis activity and to find the best concentration of durian fruit peel essential oil which can kill head lice (*Pediculus humanus capitis*).

2. Material and Methods

2.1. Materials

The test material to be used was ripe durian fruit peel. The test materials used were obtained from the durian sales center on Jalan Sultan Agung Kedaton Bandar Lampung. Preparation of Durian Peel; The durian fruit and seeds were separated from the peel, then the durian fruit peel was cleaned of impurities that stick to the durian peel using running water then the durian fruit peel was chopped coarsely then dried and air dried for about two days then to ensure that the simplicia was completely dry, the simplicial was put in oven at a temperature of 50°C until dry. Characterization test and standardization of simplicia; The dry simplicia, before the stage of simplicia extraction was carried out, it was characterized for moisture content, ash content, and acid insoluble ash content. This measurement was done to ensure that the simplicia used meets the drug raw material standards.

2.2. Extraction and distillation

Dried peel of durian fruit was mashed to form a powder and the peel of durian fruit which has been powdered were weighed for 500 grams. The water bath was filled with water and then the heating temperature is adjusted. After that, 500 grams of the powder of durian fruit peel was put into a three-neck extractor flask and 1000 ml of n-hexane solvent was added and then placed. The tip of the flask was directed at the condenser vertically and the top end of the condenser was closed so that no steam comes out, all the vapor would condense back into the solvent. The extractor was assembled by adding a condenser on the right side of the neck, a thermometer on the left side of the neck, and a stirring motor on the middle neck. Then the extraction process temperature at 25°C was set and the extraction time for 15 minutes simultaneously. After that, the heating device was turned off and the extractor flask was separated from the water bath. The mixture of ingredients and solvents was separated using a filter to obtain the extract and raffinate (dregs). The results of the separated dregs were squeezed using a porous cloth until there was no liquid remaining in the dregs.

Distillation process began by reinserting the solution that was separated from the pulp (extract) into the distillation flask. After that, a distillation device was assembled by placing a condenser on the neck of the flask and the distillation process was conducted at a temperature of 75°C get distillate (oil) and residue (solvent). The results of the distillate were put in the distillation flask and then put into the sample bottle then the sample bottle was closed and stored in a refrigerator or desiccator.

2.3. Chemical analysis by GC-MS

Gas Chromatography Mass Spectrophotometry (GCMS) was applied to screen essential

oil components. It is a chemical tool that is widely used in sample analysis. The samples analyzed was separated first with a GC (Gas Chromatography) tool, then identified by means of an MS (Mass Spectrometry) tool. GC and MS were the simultaneous combination of forces to separate and identify the components of the mixture in a sample. GC-MS was used for qualitative identification and quantitative measurement of the individual components in volatile complex mixtures such as essential oils. The results of the essential oil screening would be used as the basis for chemical compounds having the potential to be antipediculosis. A sample of durian peel essential oil was injected into a GCMS which has a J&W Scientific, HP-5MS capillary column with a length of 30 mm, a diameter of 0.25 mm and a thickness of 0.25 m. Helium carrier gas at a flow rate of 1 ml/min (constant) with a split ratio of 1:10. The programmed oven temperature was 50°C and kept isothermal for 5 minutes, the rate of increase was 10°C/min and the temperature was increased to 280°C for 15 minutes. The injector port temperature is 290°C and the mass spectrometer interface is 230°C Identification of phytochemical compounds using the Willey database version 7.0 by comparing the mass spectrum pattern and the fragmentation pattern of reference compounds stored in the Willey library (Orole, 2016).

2.4. Antipediculosis test

The population of lice in this study were adult lice found in elementary school children aged 6-12 years. The technique used in sampling was purposive sampling according to the criteria required in this study, namely 1) Head lice have not been under any kind of oral or topical treatment in the last 4 weeks, 2) The lice taken were adult lice, 3) The lice are retrieved under optimal morphological conditions (complete limb) and 4) Lice were taken no more than 60 minutes from the respondent's head (Tohit *et al.*, 2017).

The test for head lice mortality was carried out on sterile petri dishes covered by filter paper with concentrations of 100%, 75%, 50% and 25%, repetitions were carried out 3 times, each concentration consisting of 90 head lice. As a positive control, a flea medication in the market with the active ingredient permethrin was given, negative control using aquadest. The essential oil of durian fruit peel was applied by dripping it on filter paper until it was evenly distributed throughout, then the lice were placed on it and dripped with durian peel essential oil. The data collected was the number of tick deaths by looking the movement of the ticks and the digestive activity of the lice after receiving treatment, to observe them under a microscope. The condition of lice was morphologically seen based on the activity of limb movement, spiracle, antenna, movement, and digestion can be grouped as follows: 1) Fleas move and walk actively, 2) Active movement of the legs and antennae as well, 3) Active digestion, 4) Minimal

movement and visible activity decreased digestion and 5). Fleas that are said to be dead, if they are in condition number 3,4, that is there is no movement.

3. Results and Discussion

3.1. Durian peel simplicia characteristic test

The simplicia characteristic test that has been carried out is a non-specific simplicia parameter test, the minimum test limit is three tests including simplicia water content, ash content and acid insoluble ash content (Table 1).

Table 1. The results of the durian peel dry simplicia (*Durio zibethinus*) characteristic test.

Parameter	Result (%)	Standard Requirement
Water content	6.8 ± 0.72	< 10%
Ash content	6.6 ± 0.55	< 8.6%
Acid insoluble ash content	2.0 ± 0.19	< 2.9%

Determination of water content simplicia aimed to provide a minimum limit or range of the amount of water content in the material. Testing the water content using the gravimetric method, the durian peel moisture content obtained is 6.8% the water content has met the standard quality of simplicia that has been set, which is less than 10%. Determination of ash content and acid insoluble ash content aims to provide an overview of the internal and external mineral content from the beginning to the formation of the extract. The ash content obtained is 6.6%, the results obtained have met the specified quality standard of simplicia, namely 8.6%. The insoluble ash content of durian peel simplicia acid has met the standard, namely the obtained results of 2% of the specified standard, which is not more than 2.9%. Simplicia that has passed the test of simplicia characteristics that meet the standards that have been set proves that durian peel simplicia is a simplicia that has good internal and external water content and mineral content (Departemen Kesehatan RI, 2000).

3.2. Head lice test results

Research on durian peel essential oil on the death of human head lice can be said to be successful in killing head lice, although the time needed is still faster using head lice drugs on the market. The time difference between the 100% concentration of the essential oil of durian peel and synthetic flea medication is only 2 minutes at a concentration of 100%. The ANOVA result data were then analyzed further using the Tukey test, presented in Figure 1.

Based on the results of Tukey's further test, the positive control had a shorter time than other treatments, but it was not significantly different from the 100% concentration of essential oil treatment but significantly different from the concentration of 75%, 50%, 25% and negative control. The time difference between positive control (drugs sold in the market) is only about 2 minutes with a concentration of 100% durian peel essential oil. Essential oils have biological

activity against insects that are repellent, attractive, contact toxins, respiratory toxins, reduce appetite, inhibit egg laying, inhibit growth, and reduce fertility, including head lice (Irianto, 2013). Figure 1 describes the time of tick death with three repetitions in each treatment.

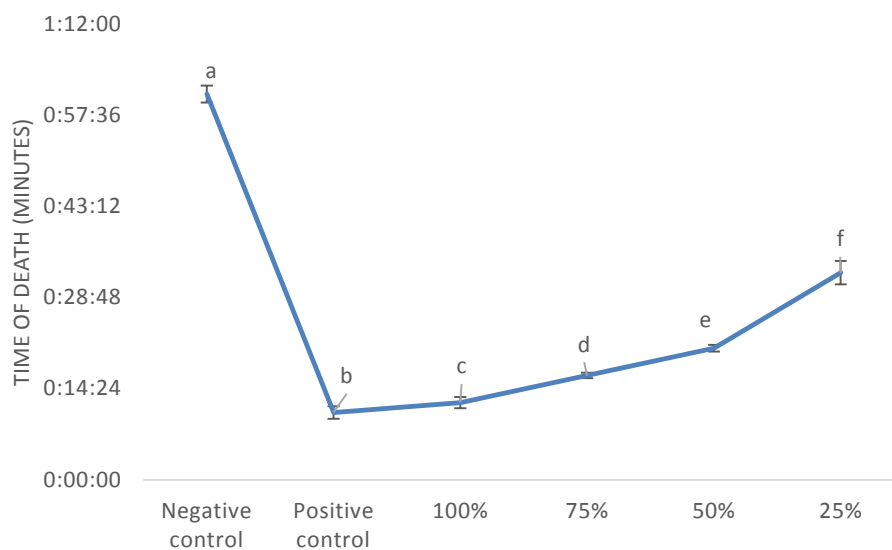


Figure 1. Results of measuring the time to death of head lice (*Pediculus humanus capitis*). Tukey's test results of the mean time to death of head lice (*Pediculus humanus capitis*) after treatment. Different letter showed significant level at Tukey test level of 5%.

3.3. Chemical analysis by GC-MS

The essential oil of durian peel was analyzed using GC-MS to determine the content of the compounds contained. The components used were the GC variant CP-3800, MS Saturn 2200 detector, with an HP-5ms column 30Mx0.25MM IDx0.25 μ m. The results of the analysis show that there are 16 peaks with the 5 highest peaks presented in Figure 2.

The use of essential oils as a vegetable pediculicide formula is very potential because some essential oils are selective and have few side effects on non-target organisms so they are safe to use (Kassiri *et al.*, 2014). In addition, the nature of essential oils which contain, for example, monoterpenoids, are very easy to extract and biodegrade, and are commonly used as fragrance and flavoring agents and preservatives in food and beverages, so they are very good and effective candidates as vegetable insecticides (Kassiri *et al.*, 2014).

The highest bioactive compound component in durian peel essential oil is the 5-(hydroxymethyl) furan-2-carbaldehyde compound with a percentage content of 50.18% (Table 2). This compound is a saccharide group or commonly called furfural, namely organic compounds derived from furan (Setyowati *et al.*, 2014). Furfural is a dark yellow to brown liquid and has a strong aroma, presumably the distinctive and strong smell of durian comes from its furfural compounds (Illing, 2019). The 3,5- dihydroxy-2-methylpyran-4-one

compound is a supporting compound for its activity as an antioxidant (Chandrasekar *et al.*, 2015). Hexadecanoic acid (as. Palmitic) is a fatty acid that has anti-fungal properties (Nwaichi & Osuoha, 2018). 1,5-naphthyridin-2-amine and [7- (benzoyloxyamino) -7-oxoheptanoyl] amino] benzoate compounds are alkaloids that function as antimicrobials (Chandrasekar *et al.*, 2015). According to research (Arrizqiyani, 2018), bioactive compounds found in the durian peel essential oil test also have a repellent and insecticidal effect with a working mechanism by which essential oils enter through respiration, are eaten so that they enter the digestive tract and come into contact with the cuticles (Burgess, 2009). Data on the results of the time of death of lice and the number of lice were analyzed probit, the LC₅₀ value (Lethal concentration) was obtained which was effective in causing the target lice to die of as much as 50% of the total observed tick population, namely 58.09% and obtained a LT₅₀ (Lethal time) value, namely essential oil needed to kill the target lice as much as 50% of the population observed is 3 minutes. This is in line with other studies on the essential oil of kaffir lime peel which has an LC₅₀ value of 40.5% to kill half of the observed population and an LT₅₀ value of 2 minutes 55 seconds (Arrizqiyani, 2018). The essential oil that is naphthyridin- from durian peel has a mechanism of action in the form of stomach toxins which will damage the digestive tract of lice (Nwaichi & Osuoha, 2018). This can be seen under a microscope, there is a decrease in digestive activity, until finally it does not move and dies.

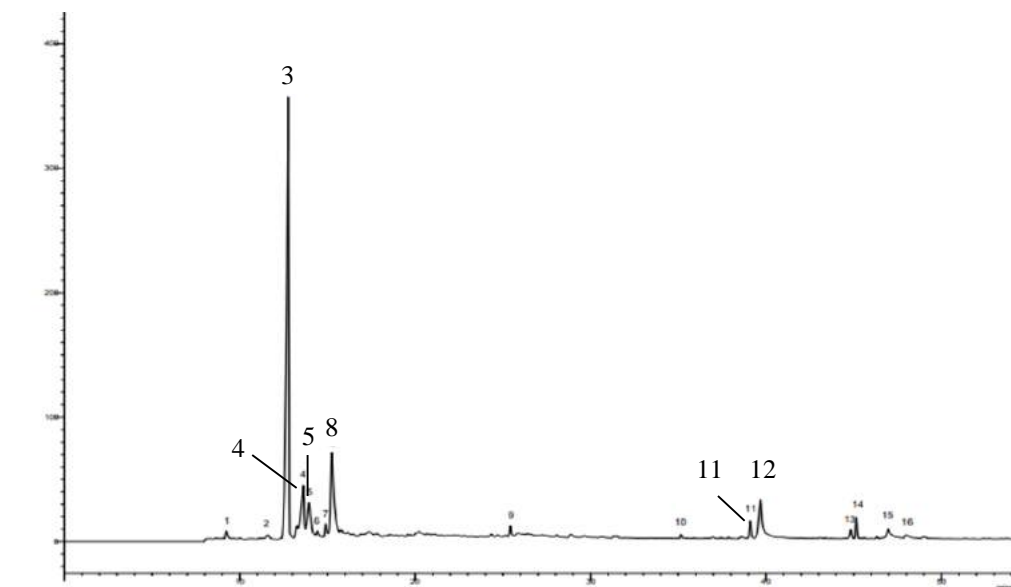


Figure 2. The five highest peaks of GC chromatogram of durian peel essential oil (*Durio zibethinus*) namely: 1,5-Naphthyridin-2-amine (Peak 3), 2-Furancarboxaldehyde, 5-(hydroxymethyl) (peak 8), Heptanediamide, N,N'-di- benzoyloxy (peak 4), 4H-Pyran-4-one, 3,5-dihydroxy-2-methyl (peak 5) and n-Hexadecanoic acid (peak 12).

The mechanism of active compounds in durian peel essential oil can kill lice because it has a desiccant toxic substance (Safar & Nurhayati, 2010). The poison will make the body lose

fluids continuously, so that the fleas die from drying out (Rukke *et al.*, 2011). This is due to not covering it evaporation of water in the tick's body due to the melting of the fat / wax / cuticle layer on the tick's body (Burgess, 2009). The toxins enter through contact with the peel or enter through the exoskeleton (hard skeleton on the outside of the organism) into the body of the tick with the intermediary tarsus (toes) at resting on the surface containing residual material or insecticide residue (Madke & Khopkar, 2012).

Table 2. The result component of durian peel essential oil (*Durio zibethinus*) with GC analysis.

No	Compound Name	Molecular Mass	Retention Time	% Content	% Area
1	1,5-naphthyridin-2-amine	145	12,733	3,456,000	50,18
2	2-Furancarboxaldehyde, 5-(hydroxymethyl)-	126	15,268	1,018,000	14,78
3	Heptanediamide, N,N'-di-benzoyloxy-	398	13,952	595,847	8,65
4	4H-Pyran-4-one,3,5-dihydroxy-2- methylpyran	142	13,952	478,293	6,94
5	n-Hexadecanoic acid	256	39,691	496,596	7,21

4. Conclusion

The conclusion from this research is that durian peel essential oil was able to kill head lice and the best concentration which similar to the result at positive control was at a concentration of 100%.

Acknowledgement

The author thank to the Ministry of Research and Technology RI for the fund assistance through beginner Lecturer Research Grant Implementation year 2020.

Conflict of Interest

All author declared that there was no conflict of interest.

References

- Amelia, L., Anwar, C., dan Wardiansyah. (2018). Association of Students Sociodemographic, Knowledge, Attitude and Practice with Pediculosis capitis in Pondok Pesantren Tahfidzil Qur'an Yayasan Tajarotal Lan Tabur Palembang, Indonesia. *Bioscentia Medicina*, 3(1), 51–63. www.bioscmed.com.
- Arrizqiyani, T. (2018). Uji Efektivitas Formula Pedikulosida Berbahan Aktif Minyak Atsiri Terhadap Mortalitas Kutu Kepala (*Pediculus humanus capitis* De Geer) Secara In Vitro. *The Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 2(1), 1. <https://doi.org/10.30651/jmlt.v2i1.1921>.
- Burgess, I. F. (2009). Current treatments for pediculosis capitis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 22(2), 131–136. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328322a019>.
- Chandrasekar, T., Ram, M., Rao, K., Vijaya Kumar, R., Prabhu, K., Kumar, S. N., dan Divya, D. (2015). GC-MS analysis, antimicrobial, antioxidant activity of an Ayurvedic medicine, Nimbapatradi Choornam. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(8), 124–136.

- Coats, J. R., Karr, L. L., dan Drewes, C. D. (1991). *Toxicity and Neurotoxic Effects of Monoterpenoids*. 305–316. Iowa : Iowa State University. <https://doi.org/10.1021/bk-1991-0449.ch020>.
- Departemen Kesehatan RI. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- Fang, S. C., Hsu, C. L., dan Yen, G. C. (2008). Anti-inflammatory effects of phenolic compounds isolated from the fruits of *Artocarpus heterophyllus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(12), 4463–4468. <https://doi.org/10.1021/jf800444g>.
- Illing, I. (2019). Identifikasi Senyawa Steroid Dari Pangsa Kulit Durian (*Durio zibethinus*). *Cokroaminoto Journal of Chemical Science*, 1(1), 3–5. <https://science.e-journal.my.id/cjcs/article/view/10>.
- Karimah, A., Hidayah, R. M. N., dan Dahlan, A. (2016). Prevalence and Predisposing Factors of Pediculosis Capitis on Elementary School Students at Jatinangor. *Althea Medical Journal*, 3(2), 254–258. <https://doi.org/10.15850/amj.v3n2.787>.
- Kassiri, H., Feizhaddad, M.-H., dan Abdehpanah, M. (2014). Morbidity, surveillance and epidemiology of scorpion sting, cutaneous leishmaniasis and pediculosis capitis in Bandar-mahshahr County, Southwestern Iran. *Journal of Acute Disease*, 3(3), 194–200. [https://doi.org/10.1016/s2221-6189\(14\)60043-3](https://doi.org/10.1016/s2221-6189(14)60043-3).
- Irianto, K. (2013). *Parasitologi medis (Medical parasitology)*. Bandung : Alfabeta.
- Madke, B., dan Khopkar, U. (2012). Pediculosis capitis: An update. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 78(4), 429–438. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.98072>.
- Mulyani, T. Y. W., Widodo, S., dan Selviani, L. (2019). Fraksi Etanol Ekstrak Kulit Durian (*Durio Zibethinus L.*) Sebagai Antifungi Terhadap *Trichophyton mentagrophytes* dan *Candida albicans*. *JFL: Jurnal Farmasi Lampung*, 8(1), 28–38. <https://doi.org/10.37090/jfl.v8i1.84>.
- Nwaichi, E. O., dan Osuoha, J. O. (2018). Essential Oil and Fatty Acid Constituents of *Bucchozia coriacea* (Wonderful Kola) Seeds Harvested in Nigeria. *Biochemistry & Physiology: Open Access*, 07(02). <https://doi.org/10.4172/2168-9652.1000233>.
- Orole, O. (2016). GC-MS Evaluation, Phytochemical and Antinutritional Screening of *Ganoderma lucidum*. *Journal of Advances in Biology & Biotechnology*, 5(4), 1–10. <https://doi.org/10.9734/jabb/2016/24261>.
- Rukke, B. A., Birkemoe, T., Soleng, A., Lindstedt, H. H., dan Ottesen, P. (2011). Head lice prevalence among households in Norway: Importance of spatial variables and individual and household characteristics. *Parasitology*, 138(10), 1296–1304. <https://doi.org/10.1017/S0031182011001004>.
- Safar, R. H., dan Nurhayati, N. (2010). *Parasitologi kedokteran : protozoologi, helminologi, entomologi* (Nunung Nurhayati. (ed.)). Bandung : Bandung Yrama Widya.
- Setyowati, W. A. E., Ariani, S. R. D., Ashadi, Putri, R. C., dan Mulyani, B. (2014). Skrining Fitokimia dan Identifikasi Komponen Utama Ekstrak Metanol Kulit Durian (*Durio zibethinus Murr.*) Varietas Petruk. *Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia VI*, 271–280.
- Tohit, N. F. M., Rampal, L., dan Mun-Sann, L. (2017). Prevalence and predictors of pediculosis capitis among primary school children in Hulu Langat, Selangor. *Medical Journal of Malaysia*, 72(1), 12–17.





Pengaruh Perbandingan Tween 80 dan Fosfatidilkolin Pada Formulasi Transfersom Naringenin dan Kajian Permeasi Berbasis Hidrogel

Ilham Kuncahyo*, Juniar Kalpika Resmi dan M. Muchalal

Program Studi S1 Farmasi, Universitas Setia Budi, Jl. Letjen Sutoyo Mojosongo, Surakarta, Indonesia, 57127.

*email korespondensi: ilhamninda@gmail.com

Received 28 April 2021, Accepted 06 October 2021, Published 15 November 2021

Abstrak: Naringenin merupakan flavonoid isolat kulit buah jeruk yang mempunyai kelarutan yang rendah. Potensi naringenin dalam terapi dermatitis atopik pada sistem penghantaran transfersom dapat meningkatkan kemampuan naringenin dalam berpenetrasi ke dalam kulit sehingga mampu mengefektifkan proses penyembuhan. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh perbandingan molar fosfatidilkolin sebagai pembentuk vesikel dan Tween 80 yang berfungsi sebagai surfaktan terhadap karakteristik transfersom naringenin dan mengetahui permeasi naringenin terinkorporasi dalam transfersom berbasis hidrogel. Formula dibuat menjadi 4 untuk diaplikasikan pada proses pembuatan transfersom naringenin dengan variasi perbandingan molar fosfatidilkolin dan Tween 80 yaitu 97,5:2,5 (FI), 90:10 (FII), 85:15 (FIII), dan 80:20 (FIV) menggunakan teknik *evaporation-ultrasonication*. Hasil transfersom naringenin masing-masing formula dilakukan karakterisasi terhadap ukuran partikel, indeks polidispersi, dan efisiensi penjerapan. Formula transfersom terpilih diformulasikan dalam sediaan gel dan dilakukan uji permease menggunakan membran selofan (WMC0 8 kDa). Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan jumlah surfaktan akan menurunkan ukuran partikel dan peningkatan jumlah fosfatidilkolin akan meningkatkan jumlah obat yang terjerap. Formula dengan perbandingan Phospholipon 90G: Tween 80 (85:15, F3) merupakan formula terpilih dengan ukuran dan indeks polidispersi partikel masing-masing 115,6 nm dan 0,274 serta efisiensi penjerapan sebesar $88,63 \pm 0,59\%$. Sediaan gel naringenin transfersom memberikan nilai jumlah kumulatif dan laju penetrasi yang besar dibandingkan gel naringenin tanpa transfersom.

Kata kunci: fosfatidilkolin; gel; naringenin; transfersom; tween 80

Abstract. The effect of Tween 80 to phosphatidylcholine ratio on the characteristics of naringenin-based transfersome and permeation study hydrogel-based formulation. Naringenin is a flavonoid that has potential in the treatment of atopic dermatitis. Due to low oral solubility and absorption, topical route is more preferable. Topical administration of naringenin loaded-transfersome system offers more optimal therapeutic effect in the therapy atopic dermatitis. This study aimed to determine the optimized formulation of naringenin-based transfersome through various concentration of phosphatidylcholine and Tween 80. Naringenin transfersome was prepared 4 formulations along with different of phosphatidylcholine to Tween 80 molar ratios namely 97,5:2,5, 90:10, 85:15, and 80:20 for formulation FI, FII, FIII, and FIV, respectively. Evaporation-sonication method was applied for transfersome preparation followed by characterization e.g., particle size, polydispersity index, and entrapment efficiency. Selected transfersome formulation was incorporated into hydrogel formulation and further evaluation was carried out by permeation testing. The result showed that FIII (85: 15) had the optimized characteristics of transfersome naringenin along with particle size, polydispersity index, and entrapment efficiency of 115,6 nm, 0.274, and $88,63 \pm 0,59\%$, respectively.

Transfersome naringenin gel preparation had higher cumulative permeated naringenin and it was seven time higher than that of hydrogel naringenin without transfersome.

Keywords: phosphatidylcholine; gel; naringenin; transfersome; tween 80

1. Pendahuluan

Naringenin banyak terkandung dalam kulit buah jeruk yang digunakan untuk antioksidan, antifotoprotektif, dan anti inflamasi (Pannu *et al.*, 2019; Nagula & Wairkar, 2020). Potensi naringenin yang merupakan suatu senyawa flavonoid dengan kelarutan rendah dapat dikembangkan menjadi sediaan topikal untuk pengobatan gangguan kulit seperti dermatitis atopik (DA) (Pannu *et al.*, 2019). Naringenin termasuk dalam *biopharmaceutical classification system* kelas II dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi yang ditunjukkan dengan sifat lipofilisitas berdasarkan nilai koefisien partisinya 2,6 (Salehi *et al.*, 2019). Absorpsi naringenin secara per oral menunjukkan keterbatasan bioavailabilitas yang rendah yaitu 15% disebabkan rendahnya kelarutan naringenin dan permasalahan *efflux transporter* dari naringenin (Joshi *et al.*, 2018). Strategi modifikasi sistem penghantaran obat dan sediaan perlu dilakukan pada naringenin utamanya untuk terapi DA melalui penghantaran secara perkutan.

Transport obat secara topikal dirancang untuk menghantarkan komponen bioaktif ke target terapeutik. Sistem penghantaran obat dapat dilakukan dengan memodifikasi formulasi berbasis polimer menggunakan kitosan dengan metode gelasi ionik maupun dengan berbasis lipid (Fitri *et al.*, 2020). Modifikasi sistem penghantaran formulasi berbasis lipid memberikan keuntungan yang lebih terkait dengan sistem penghantaran obat secara perkutan. Permasalahan utama yang terjadi adalah adanya barrier secara fisik baik dari stratum korneum dan struktur kulit yang menghambat transport obat secara perkutan. Formulasi berbasis lipid seperti nanoemulsi, solid lipid nanopartikel, dan *nanostructured lipid carrier* diaplikasikan untuk meningkatkan penghantaran obat secara perkutan. Pengaruh panjang rantai karbon lipid pada *nanostructured lipid carrier* resveratrol dilaporkan mempengaruhi terhadap proses penghantaran obatnya (Aisyah *et al.*, 2019). Akan tetapi, beberapa sistem penghantaran tersebut tidak menunjukkan karakteristik permasi yang optimal disebabkan karena bentuk dan karakteristik dari pembawa. Modifikasi sediaan dalam bentuk sistem penghantaran menggunakan sistem vesikel seperti liposom, transfersom serta ethosom telah dilaporkan mampu meningkatkan kemampuan obat berpenetrasi ke dalam kulit (Choi & Maibach, 2005).

Pemilihan sistem transfersom lebih menguntungkan dibandingkan sistem liposom karena mampu berpenetrasi ke dalam kulit dengan pori yang lebih kecil. Kemampuan ini disebabkan sistem transfersom deformabilitasnya lebih besar dibandingkan liposom (Walve *et al.*, 2011). Komponen pembentuk transfersom yang meliputi Tween 80 sebagai surfaktan dan

fosfatidilkolin sebagai sistem vesikel akan mempengaruhi karakteristik dari sistem transfersom utamanya sifat deformabilitas. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sistem transfersom asam askorbat memberikan hasil karakteristik yang berbeda seperti efisiensi penjerapan, ukuran partikel, dan morfologi sistem vesikel dengan berbagai kombinasi Tween 80 dan fosfatidilkolin (Ismail *et al.*, 2018). Pembuatan dalam sediaan gel transfersom yang mengandung bahan aktif kojyl 3 amino propil fosfat dibandingkan dengan gel tanpa transfersom memberikan hasil peningkatan terhadap kecepatan dan daya difusi dalam menembus kulit (Andini *et al.*, 2016). Peningkatan disebabkan adanya surfaktan (Tween 80) dan bahan pembentuk vesikel (fosfatidilkolin) dalam sistem transfersom akan meningkatkan deformabilitas dan lipofilitas sehingga meningkatkan kemampuan penetrasinya ke kulit. Surfaktan dan pembentuk vesikel memiliki peranan yang dominan dalam menentukan karakteristik akhir dari sistem transfersom. Formulasi naringenin dalam sistem penghantaran berbasis transfersom terinkorporasi dalam sediaan pembawa hidrogel belum pernah dilaporkan. Keterkaitan sifat fisikokimia naringenin dan keterbatasannya dalam penggunaan secara per oral menjadi latar belakang perlunya dilakukan pembuatan sediaan topikal bentuk nanotransfersom berbasis gel untuk meningkatkan permeasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi Tween 80 dan fosfatidilkolin dalam membentuk sistem transfersom naringenin. Pengamatan dilakukan dengan uji karakterisasi terhadap ukuran partikel, indek polidispersi dan efisiensi penjerapannya, dilanjutkan dengan pembuatan sediaan gel dari komponen sistem transfersom naringenin terbaik dan dilakukan kajian secara *in vitro* untuk mengetahui kemampuan difusinya menggunakan uji difusi Franz.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Bahan aktif naringenin diperoleh dari Thanen Chemical (Changzhou, China). Komponen transfersom yaitu Tween 80 dan Phospholipon 90G yang diperoleh dari Sigma Aldrich (St. Louis, MO) dan Lipoid GmbH (Koln, Jerman). Reagensia dan pelarut antara lain methanol, natrium hidroksida, kalium dihidrogen fosfat yang diperoleh dari Merck (Darmstadt, Jerman) serta kloroform yang diperoleh dari Smart-Lab (Jakarta, Indonesia). Carbopol 934 diperoleh dari The Lubrizol Corporation (Jakarta, Indonesia). Trietanolamin dan air diperoleh dari pemasok lokal (Bratachem; Surakarta, Indonesia).

2.2. Pembuatan sistem transfersom naringenin

Penelitian dilakukan dengan 4 formula yang masing-masing formula transfersom perbandingan molarnya Phospholipon 90G dan Tween 80 berbeda, yaitu 97,5:2,5 Formula I (FI); 90:10 Formula II (FII); 85:15 Formula III (FIII), dan 80:20 Formula IV (FIV). Jumlah

bahan aktif naringenin dibandingkan vesikel (phospholipon 90G + Tween 80) dibuat 1:5 (El Zaafarany *et al.*, 2010). Desain dan rancangan formula transfersom naringenin dapat dilihat di Tabel 1.

Bahan aktif naringenin dan komponen transfersom (Phospholipon 90G dan Tween 80) masing-masing formula dimasukkan dalam labu alas bulat (LAB), kemudian dilarutkan dengan penambahan pelarut campuran organik metanol:kloroform perbandingan 1:1 sebanyak 10 mL. Larutan yang terbentuk dilakukan proses penguapan pelarut dengan diputar menggunakan *evaporator* (IKA, Jerman) yang diputar dengan kecepatan 60 rpm dengan suhu penguapan 50°C sampai terbentuk lapisan tipis pada dinding LAB. Tahap selanjutnya dilakukan proses hidrasi dengan menambahkan 20 mL larutan dapar fosfat pH 7,4. LAB diputar sampai terbentuk koloid yang homogen dan diamkan selama 60 menit kemudian dilakukan proses pengecilan ukuran partikel dengan alat sonikator ultrasonik (Heidolph; Schwabach, Jerman) yang diatur dengan kekuatan *amplitude* 50% dalam waktu 10 menit. Transfersom naringenin yang diperoleh masing-masing formula disimpan dan dilakukan karakterisasi. Parameter karakterisasi yang meliputi ukuran partikel, indek polidispersi, dan efisiensi penjerapan dijadikan parameter untuk memilih formula transfersom naringenin terbaik. Formula terpilih dibuat sediaan gel transfersom naringenin.

Tabel 1. Desain dan rancangan formula transfersom naringenin.

Komposisi	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Naringenin (mg)	400	400	400	400
Phospholipon 90G (mg)	1950	1800	1700	1600
Tween 80 (mg)	50	200	300	400
Buffer fosfat pH 7,4 (mL)	20	20	20	20

2.3. Penetapan distribusi dan ukuran partikel

Pengamatan terhadap ukuran globul dan indek polidispersi transfersom naringenin dengan alat *particle size analyzer* (PSA) (Malvern, UK) dengan metode penghamburan cahaya. Sampel dimasukkan ke dalam kuvet kuarsa dan diukur ukuran partikelnya pada panjang gelombang 633 nm dengan indeks bias 1,333 dan sudut 173° pada suhu 25°C. Nilai z-average dan polydispersity indeks digunakan untuk menyetakan ukuran partikel dan distribusi dari ukuran partikel transfersom naringenin.

2.4. Efisiensi penjerapan

Jumlah obat yang terjerap dan yang tidak terjerap diukur dengan menghitung efisiensi penjerapan. Langkah awal dilakukan proses sentrifugasi (PLC Series; Taiwan) selama 60 menit dengan kecepatan 6000 rpm terhadap masing-masing koloid transfersom naringenin. Supernatan yang berwarna jernih hasil sentrifugasi dihitung kadar obatnya menggunakan

spektrofotometer UV-Vis yang sudah dilakukan validasi ($R^2 = 0,99$; presisi dengan nilai RSD 0,85%, akurasi 99,90%, LOD dan LOQ masing-masing 1,48 dan 4,50 $\mu\text{g/mL}$). Efisiensi penjerapan (EP) dinyatakan dengan persentase selisih jumlah obat yang dimasukkan dalam sistem transfersom (LTO) dengan jumlah obat bebas dalam supernatant (OB) (Persamaan 1).

$$\%EP = \frac{TD - FD}{TD} \times 100\%$$

Persamaan 1. Efisiensi penjerapan. Keterangan: TD = total senyawa yang terdapat dalam formula; FD = jumlah senyawa yang terdapat dalam supernatan (tidak terjerap).

2.5. Pembuatan sediaan gel

Formula hydrogel transfersom disajikan pada Tabel 2. Carbopol 934 digunakan sebagai basis hydrogel yang diaplikasikan untuk menginkorporasikan transfersom naringenin. Carbopol 934 dikembangkan dan dihidrasi dalam air panas sebanyak 20 mL. Trietanolamin ditambahkan kemudian didiamkan sampai 24 jam. Basis gel dihomogenkan dengan *homogenizer* selama 30 menit dengan kecepatan 500 rpm. Formula terbaik transfersom naringenin ditambahkan propilenglikol kemudian dimasukkan ke dalam basis gel, diaduk sampai homogen. Hidrogel yang terbentuk disimpan pada suhu dan kondisi ruang sampai dilakukan proses pengujian transport naringenin.

Tabel 2. Formula sediaan gel transfersom naringenin dan gel naringenin tanpa transfersom. Keterangan: Formula gel diambil dari naringenin transfersom dengan formula yang terbaik.

Bahan	F-A (%)	F-B (%)
Naringenin (Transfersom)	2	-
Naringenin	-	2
Carbopol-934	0,81	0,81
Propilenglikol	5,9	5,9
Trietanolamin	0,58	0,58
Aquadestilata	<i>ad</i> 100	<i>ad</i> 100

2.6. Uji penetrasi sediaan gel secara *in-vitro* menggunakan sel difusi Franz

Kemampuan difusi sediaan gel transfersom naringenin dan sediaan gel naringenin diukur menggunakan alat *Franz diffusion cell* menggunakan membran selofan pori 250 nm (MWCO 8kDa, Cellu-Sep T2 dialysis membran) dengan luas membran 5,77 cm^2 ; volume kompartemen yang berisi dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 15 mL dan suhu percobaan 32°C. Masing-masing sediaan gel ditimbang sebanyak 2 g dan dioleskan secara merata pada permukaan membran selofan. Pengukuran terhadap lepasnya obat dalam sediaan gel diamati dengan pengambilan sampling sebanyak 2,0 mL yang diambil pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, dan 90. Setiap pengambilan sampling maka ditambahkan larutan dapar phospat sebanyak 2 mL. Kadar naringenin yang terpermeasi dihitung berdasarkan serapan yang dibaca menggunakan

spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum naringenin. Jumlah kumulatif naringenin terpenetrasi dan fluks penetrasi naringenin dapat dihitung berdasarkan Persamaan 2 dan Persamaan 3.

$$Q = \frac{((C_n \cdot V) + (\sum_{i=1}^{n-1} C \cdot S))}{A}$$

Persamaan 2. Jumlah kumulatif naringenin yang terpenetrasi. Keterangan: C_n = konsentrasi naringenin ($\mu\text{g/mL}$) pada *sampling* menit ke- n ; V = volume sel difusi Franz (mL); $\sum_{i=1}^{n-1} C$ = konsentrasi terpenetrasi pada menit sebelumnya; S = volume *sampling* (mL); A = Luas membrane (cm^2).

2.7. Analisis hasil

Analisa data secara statistik menggunakan signifikansinya 95% ($p = 0,05$). Kemampuan difusi sediaan gel dilakukan dengan dibuat grafik antara waktu dan jumlah obah terpenetrasi dari data masing-masing formula. Nilai fluks dihitung berdasarkan kemiringan dari regresi linear yang dihasilkan (Persamaan 3).

$$J = \frac{M}{(S \times t)}$$

Persamaan 3. Fluks penetrasi naringenin. Keterangan: J = Fluks ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$); M = jumlah kumulatif naringenin yang melalui membran (μg); S = luas membran difusi (cm^2); t = waktu (jam).

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Pembuatan naringenin dalam sistem transfersom

Pembuatan naringenin dalam sistem transfersom dibuat 4 formula yang masing-masing formula dibuat dengan perbandingan molar fosfatidilkolin dan Tween 80 yang berbeda. Formula I perbandingannya 97,5: 2,5, formula II 90:10, formula III 85:15, dan formula IV 80:20. Perbedaan jumlah perbandingan komponen transfersom akan memberikan hasil karakteristik seperti ukuran partikel, indeks polidispersi dan efisiensi penyerapan yang berbeda.



Gambar 1. Transfersom naringenin yang terbentuk berdasarkan perbedaan rasio molar fosfolipid dan surfaktan. F I (92,5:7,5), F II (90:10); F III (85:15), dan F IV (80:20).

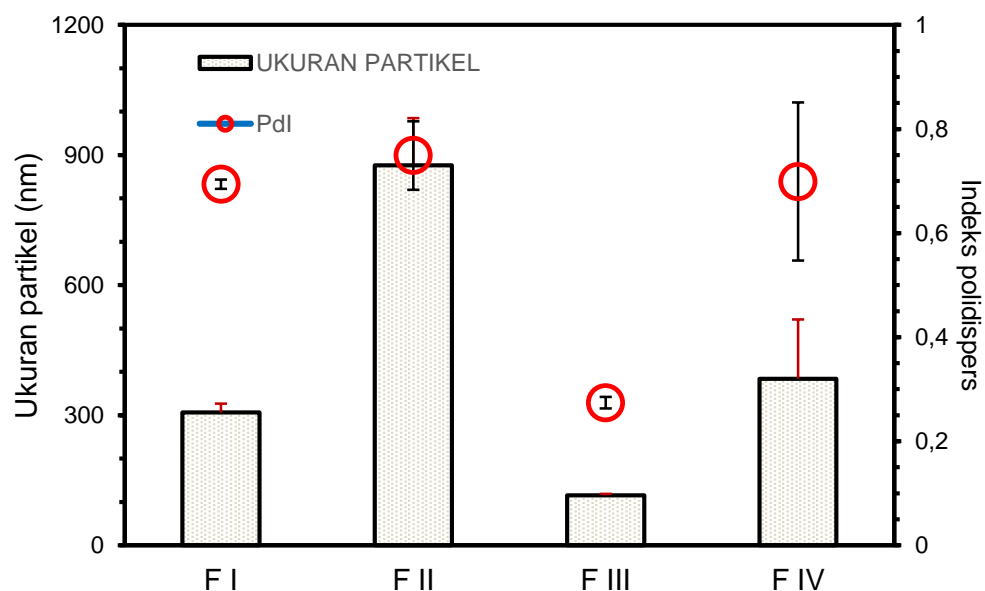
Pemilihan metode kombinasi *evaporation-sonication* atau hidrasi lapis tipis dalam pembuatan transfersom naringenin karena memberikan kadar efisiensi obat yang terjerap lebih

besar, lapisan lipid yang terbentuk pada dinding LAB mempunyai luas permukaan yang besar sehingga akan meningkatkan efisiensi proses hidrasi dibandingkan metode *vortexing-sonication* (El Zaafarany *et al.*, 2010). Hasil koloid masing-masing formula transerform naringenin dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil menunjukkan bahwa FI dengan jumlah fosfolipid paling besar memberikan penampilan warna putih susu dengan intensitas yang meningkat, sedangkan menurunnya jumlah fosfolipid dalam F IV memberikan warna yang pudar dibandingkan dengan formula lainnya.

3.2. Karakterisasi vesikel transersom

3.2.1. Ukuran partikel dan indeks polidispersi

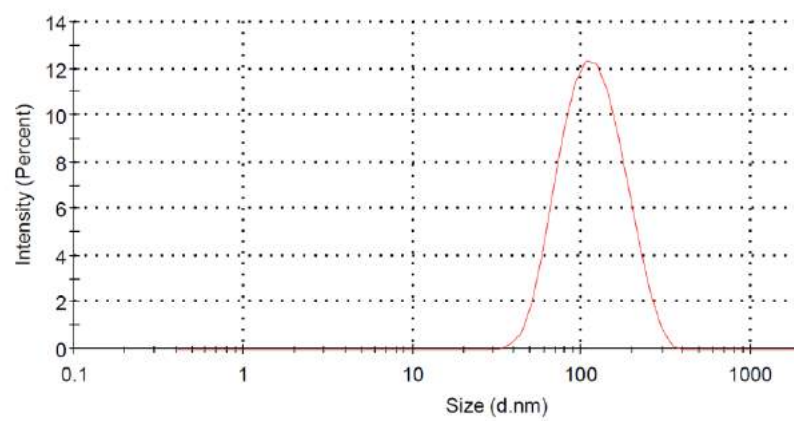
Ukuran partikel dan indeks polidispersi ukuran partikel transersom naringenin dipengaruhi oleh perbedaan dari jumlah perbandingan molar antara fosfatidilkolin dan Tween 80. Pengukuran digunakan alat *particle size analyzer* (PSA) dengan prinsip *dynamic light scattering* (DLS). Hasil ukuran partikel dan indeks polidispersitas dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Pengaruh rasio molar fosfolipid dan surfaktan terhadap ukuran partikel dan indeks polidispersitas (PdI). F1 (92,5:7,5), FII (90:10); FIII (85:15), dan FIV (80:20).

Gambar 2 menunjukkan bahwa ukuran partikel yang paling kecil adalah FIII, diikuti FI, FIV, dan FII. Semakin meningkat jumlah fosfatidilkolin maka memperbesar ukuran partikel sedangkan meningkatnya jumlah Tween 80 akan memperkecil ukuran partikel transersom (Saraf *et al.*, 2011). Kemampuan surfaktan dalam memperkecil ukuran partikel ini meningkatkan proses perpindahan surfaktan dari lingkungan yang lipofil ke lingkungan air sehingga terbentuk sistem nanoemulsi (Hasani *et al.*, 2015). Dari hasil penelitian dengan meningkatnya jumlah surfaktan dari FI (97,5:2,5), FII (90:10) hingga FIII (85:15) memberikan hasil ukuran partikel yang semakin kecil. FIV dengan perbandingan fosfatidilkolin dan Tween

80 (80:20) dibandingkan FIII (85:15) menghasilkan ukuran partikel yang meningkat. Pola yang tidak teratur ini dimungkinkan adanya interaksi antar bahan pada perbedaan stoikiometri mol mungkin menyebabkan anomali pola pada ukuran partikel, studi lebih lanjut dapat dilakukan untuk kajian yang lebih terintegrasi dan sistematis. Kemampuan penetrasi sistem transfersom ditentukan oleh ukuran partikel dan sifat deformabilitas (Choi & Maibach, 2005), sehingga FIII memberikan hasil yang paling baik dibandingkan beberapa formula lainnya. Cevc & Blume (1992) menyatakan bahwa sistem transfersom dengan ukuran partikel di bawah 300 nm akan memberikan kemampuan penetrasi yang baik dan deformabilitas yang lebih baik dibandingkan sistem vesikuler menggunakan liposom.



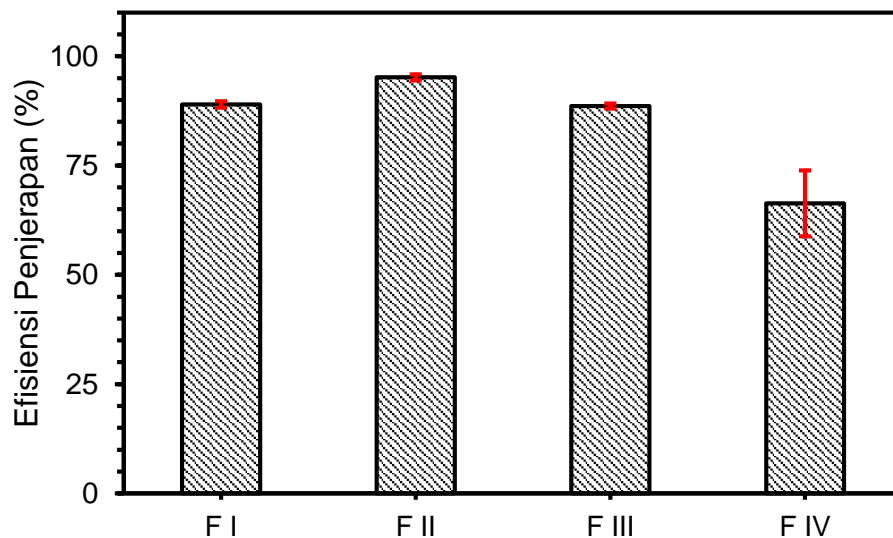
Gambar 3. Distribusi ukuran partikel transfersom naringenin naringenin pada formula III.

Indeks polidispersi (PdI) menggambarkan kehomogenan ukuran partikel dari transfersom naringenin. Hasil PdI yang kurang dari 0,5 dan cenderung mendekati nilai 0 akan menggambarkan bahwa rentang dan ukuran partikel homogen (Shilakari *et al.*, 2013). FIII memberikan PdI sebesar 0,274 yang lebih baik dibandingkan dengan FI (0,694), FII (0,749), dan FIV (0,829). Distribusi partikel transfersom formula III yang dilihat pada Gambar 3 menunjukkan transfersom yang dihasilkan merupakan sistem dispersi yang monodisperse dengan lebar distribusi yang relatif sempit.

3.2.2. Efisiensi penjerapan

Efisiensi penjerapan dinyatakan dalam persen obat yang terjerap dalam matriks lipid terhadap obat yang ditambahkan (Parhi & Suresh, 2010). Hasil efisiensi penjerapan keempat formula yang disajikan pada Gambar 4 yang menunjukkan nilai efisien penjerapan antara 66,34 – 95,17%. Nilai efisiensi penjerapan paling besar ditunjukkan pada FII, kemudian FI, FIII dan FIV. Jumlah fosfatidilkolin yang semakin meningkat akan meningkatkan jumlah vesikel yang berfungsi untuk menjerap naringenin semakin besar masuk dalam sistem tersebut. Hasil uji statistik terhadap efisiensi penjerapan keempat formula menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara formula ($p > 0,05$). Dengan demikian FIII dipilih sebagai formula transfersom

naringenin yang akan diinkorporasikan ke dalam hidrogel didasarkan atas ukuran partikel yang paling kecil yaitu 115,6 nm dibandingkan FI (306,4 nm), FII (876,6 nm) dan FIV (384,1 nm).



Gambar 4. Pengaruh rasio perbandingan molar fosfolipid dan surfaktan terhadap efisiensi penjerapan. FI (92,5:7,5), FII (90:10); FIII (85:15), dan FIV (80:20).

3.3. Hasil pembuatan sediaan gel

Komposisi bahan yang digunakan dalam pembuatan gel meliputi trietanolamin yang berfungsi sebagai *neutralizing agent*, propilenglikol sebagai humektan, dan Carbopol 934 sebagai basis gel. Carbopol 934 sebagai *gelling agent* mampu memberikan tampilan estetik, jernih, berkilau, dan mudah dibersihkan dari kulit (Sareen *et al.*, 2011). Karakteristik sediaan gel diuraikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Karakteristik sediaan gel naringenin dengan transfersom dan tanpa transfersom. Keterangan: F-A = Formula sediaan gel naringenin dengan transfersom; F-B = Formulasi sediaan gel naringenin tanpa transfersom.

Parameter	F-A	F-B
Organoleptik	Warna: putih Bentuk: semisolid Bau: bau khas lipid	Warna: putih Bentuk: semisolid Bau: tidak berbau
Homogenitas	Homogen	Homogen
Viskositas	260 dPa.s	203,33 dPa.s
Daya lekat	42,67 detik	28 detik
Daya sebar	3,60±0,49 cm	4,45±0,49 cm
pH	5,25±0,05	4,77±0,02

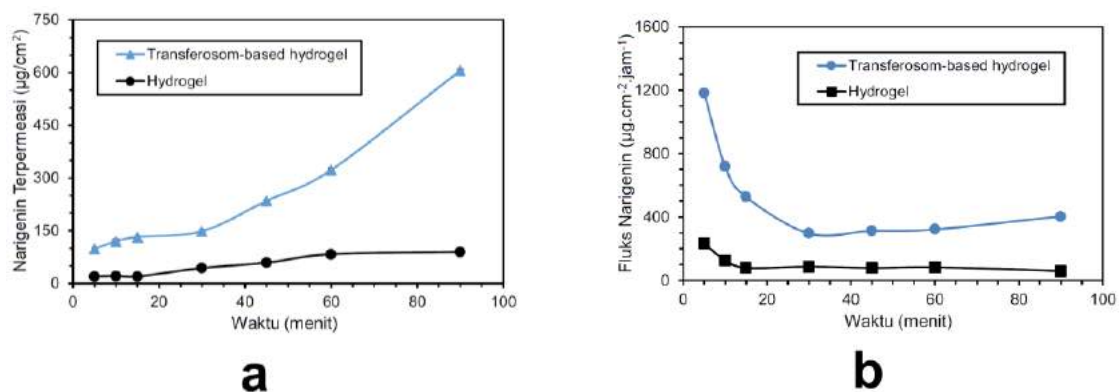
Sediaan gel kedua formula menghasilkan sediaan yang lembut dengan penampilan warna yang putih. Hasil viskositas, daya sebar dan daya lekat menunjukkan sediaan gel yang memenuhi persyaratan gel secara umum serta nilai pH sesuai yang dipersyaratkan sesuai dengan pH kulit dalam rentang pH 4,5 – 6,5 (Naibaho, 2013). Perbedaan nilai pH pada F-A dan

F-B disebabkan karena adanya komponen dapar pada hydrogel yang terinkorporasi dengan transfersom naringenin.

3.4. Uji penetrasi sediaan gel secara *in-vitro* menggunakan sel difusi Franz

Uji penetrasi gel naringenin dalam system transfersom (F-A) dan gel tanpa transfersom (F-B) dilakukan dengan menghitung jumlah kumulatif naringenin yang terpenetrasi dan laju obat yang terpenetrasi tiap satuan waktu (fluks). Hasil pengujian kedua formula disajikan pada Gambar 5. Pengujian terhadap jumlah kumulatif penetrasi naringenin kedua formula selama 90 menit (Gambar 5(a)) menunjukkan F-A memberikan jumlah kumulatif yang lebih besar dibandingkan F-B, dengan nilai masing-masing $423,25 \pm 4,35 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan $60,69 \pm 1,69 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Hasil perhitungan fluks naringenin yang disajikan dalam Gambar 5(b) menunjukkan bahwa pada kondisi *steady state* memberikan nilai fluks F-A ($374,86 \pm 2,9 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$) lebih tinggi dibandingkan dengan F-B ($52,68 \pm 1,13 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$). Data ini menjelaskan bahwa laju penetrasi F-A lebih cepat dibandingkan dengan F-B dan analisa statistik menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan. Kemampuan F-A yang lebih baik ini karena sifat deformabilitasnya yang meningkat pada sistem transfersom yang berperan sebagai *penetration enhancer* sehingga mampu membawa zat aktif naringenin efektif terpenetrasi melewati membran selofan.



Gambar 5. Pengaruh system pembawa berbasis transfersome terhadap jumlah naringenin yang terpemeasi (a) dan fluks naringenin (b).

4. Kesimpulan

Karakteristik sistem transfersom naringenin dipengaruhi dari kombinasi perbandingan molar fosfatidilkolin dan Tween 80. Peningkatan jumlah surfaktan akan menurunkan ukuran partikel dan meningkatnya jumlah fosfatidilkolin akan meningkatkan jumlah obat yang terjerap dalam sistem. Formula dengan perbandingan Phospholipon 90G 85% dan Tween 80 15% merupakan formula terpilih dengan ukuran dan indeks polidispersi partikel masing-masing 115,6 nm dan 0,274 serta efisiensi penyerapan sebesar $88,63 \pm 0,59\%$. Sediaan gel naringenin transfersom memberikan nilai jumlah kumulatif dan laju penetrasi 7 kali lebih besar dibandingkan gel naringenin tanpa transfersom.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih penulis sampaikan kepada Lipoid GmbH Jerman yang telah membantu dalam menyediakan bahan Phospholipon 90G dan Lubrizol Corporation Indonesia yang telah membantu dalam menyediakan bahan Carbopol-934 serta PT. DKSH Indonesia yang telah membantu dalam pengujian ukuran partikel dan indeks polidispersi.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Aisiyah, S., Harjanti, R., dan Nopiyanti, V. (2019). Pengaruh Panjang Rantai Karbon Lipid Padat Terhadap Karakteristik Nanostructured Lipid Carrier Resveratrol. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2, 69-81.
- Andini, S., Jufri, M., dan Djajadisastra, J. (2016). Formulasi Dan Uji Penetrasi Sediaan Gel Transfersom Yang Mengandung Kojyl 3 Amino Propil Fosfat Sebagai Pencerah Kulit. *Indonesian Pharmaceutical Journal*, 6(2), 129-136.
- Cevc, G., dan Blume, G. (1992). Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1104(1), 226-232.
- Choi M.J, dan Maibach H.I, (2005). Elastic vesicles as topical/transderma drug delivery systems. *International Journal of Cosmetic Science*, 27,211-221.
- El Zaafarany, G. M., Awad, G. A., Holayel, S. M., dan Mortada, N. D. (2010). Role of edge activators and surface charge in developing ultradeformable vesicles with enhanced skin delivery. *International journal of pharmaceutics*, 397(1-2), 164-172.
- Fitri, D., Kiromah N.Y.W., Widiastuti. T.C. (2020). Formulasi Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan Dengan Metode Gelasi Ionik. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1, 61-69.
- Hasani, F., Pezeshki, A., dan Hamishehkar, H. (2015). Effect of surfactant and oil type on size droplets of betacarotene-bearing nanoemulsions. *Int J Curr Microbiol App Sci*, 4(9), 146-155.
- Ismail, I., Leboe, D. W., dan Syaputri, N. E. (2018). Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Tween 80 dan Fosfatidilkolin terhadap Karakteristik Transfersom Asam Askorbat. *ad-Dawaa' Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(2).
- Joshi, R., Kulkarni, Y. A., dan Wairkar, S. (2018). Pharmacokinetic, pharmacodynamic and formulations aspects of Naringenin: an update. *Life sciences*, 215, 43-56.
- Nagula, R. L., dan Wairkar, S. (2020). Cellulose microsponges based gel of naringenin for atopic dermatitis: Design, optimization, in vitro and in vivo investigation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 717-725.
- Naibaho, O. H., Yamlean, P. V., dan Wiyono, W. (2013). Pengaruh basis salep terhadap formulasi sediaan salep ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum L.*) pada kulit punggung kelinci yang dibuat infeksi *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon*, 2(2).
- Pannu, A., Goyal, R. K., Ojha, S., dan Nandave, M. (2019). Naringenin: A Promising Flavonoid for Herbal Treatment of Rheumatoid Arthritis and Associated Inflammatory Disorders. In. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases*. Cambridge : Academic Press.
- Parhi, R., P. dan Suresh. (2010). Production of Solid Lipid Nanoparticles-Drug Loading and Release Mechanism. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2:211-227.

- Salehi, B., Fokou, P. V. T., Sharifi-Rad, M., Zucca, P., Pezzani, R., Martins, N., dan Sharifi-Rad, J. (2019). The therapeutic potential of naringenin: a review of clinical trials. *Pharmaceuticals*, 12(1), 11.
- Saraf, S., Jeswani, G., Kaur, C. D., dan Saraf, S. (2011). Development of novel herbal cosmetic cream with Curcuma longa extract loaded transfersomes for antiwrinkle effect. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 5(8), 1054-1062.
- Sareen, R., Kumar, S., dan D Gupta, G. (2011). Meloxicam carbopol-based gels: characterization and evaluation. *Current Drug Delivery*, 8(4), 407-415.
- Shilakari, G., Singh, D., dan Asthana, A. (2013). Novel vesicular carriers for topical drug delivery and their application's. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 21(1), 77-86.
- Walve JR, Bakliwal SR, Rane BR, dan Pawar SP. (2011). Transferosome: surrogated carriers for transdermal drug delivery system. *Int J Appl Biol Pharm*, 2(1):204–213.



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).



Penggunaan *Low Molecular Weight Heparin* untuk Pasien COVID-19 dengan Kehamilan: Studi Literatur

Rr Asih Juanita¹, Herleeyana Meriyani^{1*}, Dwi Arymbhi Sanjaya¹, Nyoman Budiarta Siada¹ dan Putu Sukma Purnamasari²

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No. 11A, Bali, Indonesia, 80233.

²Program Studi Diploma III Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No. 11A, Bali, Indonesia, 80233.

*email korespondensi: herleeyana.m@unmas.ac.id

Received 09 June 2021, Accepted 18 November 2021, Published 20 November 2021

Abstrak: COVID-19 atau *Coronavirus Disease 2019* merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. COVID-19 dengan kehamilan sangat meningkatkan risiko Tromboemboli Vena (TEV), sehingga diperlukan terapi antikoagulan. Heparin jenis *low molecular weight heparin* atau LMWH dipilih untuk kehamilan dan menyusui. Tujuan dari penelitian ini yaitu memuat informasi mengenai pemberian profilaksis TEV berupa LMWH pada ibu hamil dengan COVID-19. Metode yang digunakan adalah studi kajian pustaka yang mengumpulkan dan menelaah informasi dari beberapa jurnal atau pedoman terkait dosis pemberian, efek samping, dan rekomendasi pemberian LMWH pada pasien COVID-19 dengan kehamilan oleh badan kesehatan dunia. Hasil kajian yang telah dilakukan, dosis LMWH sebagai profilaksis TEV adalah 4000 IU (40 mg) melalui subkutan sekali sehari. Efek samping penggunaan LMWH memiliki efek yang tidak diinginkan, diantaranya trombositopenia, hipersensitivitas pada kulit, nekrosis pada kulit, pendarahan, osteoporosis dan fraktur. Dalam penggunaannya untuk ibu hamil dengan resiko TEV akibat COVID-19, LMWH memberikan manfaat yang lebih besar. LMWH berperan penting dalam terapi antikoagulan yang dibutuhkan dalam pengobatan modern. Penggunaan LMWH pada pasien COVID-19 dengan kehamilan, harus mempertimbangkan rasio manfaat dan efek samping agar tidak membahayakan kondisi ibu dan janin.

Kata kunci: *Corona Virus Disease-19*; dosis; efek samping; kehamilan; *low molecular weight heparin*

Abstract. Low Molecular Weight Heparin Therapy for COVID-19 Patients with Pregnancy: an overview. COVID-19 or *Coronavirus Disease 2019* is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus. COVID-19 Patients with Pregnancy greatly increases the risk of Venous Thromboembolism (TEV), thus anticoagulant therapy is required. Low molecular weight heparin or LMWH has been chosen for pregnancy and lactation. The purpose of this study was to contain information regarding the provision of TEV prophylaxis in the form of LMWH to pregnant women with COVID-19. This study was an overview that collects and explore information from several journals or guidelines related to dosage, side effects, and recommendations for LMWH use in COVID-19 patients with pregnancy by the world health organization. Based on the results, the prophylaxis dose of LMWH for TEV is 4000 IU (40 mg) subcutaneously once daily. The use of LMWH has several adverse effects for instance: thrombocytopenia, skin hypersensitivity, skin necrosis, bleeding, osteoporosis and fractures. The use of LMWH during pregnancy in TEV due to COVID-19, LMWH provides greater benefits. LMWH plays an important role in anticoagulant therapy. The use of LMWH in

COVID-19 patients with pregnancy, must consider the ratio of risk and benefits thus not to harm the mother and fetus.

Keywords: *Corona Virus Disease-19*; dosage; adverse reaction; pregnancy; *low molecular weight heparin*

1. Pendahuluan

COVID-19 atau *Coronavirus Disease 2019* telah menjadi ancaman bagi kesehatan masyarakat global sejak Desember 2019. COVID-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (Luan *et al.*, 2020). Virus ini merupakan keluarga dari Coronavirus, seperti SARS-CoV dan MERS-CoV yang telah lebih dahulu diketahui penanganannya. Infeksi oleh virus ini ditandai oleh tiga pola klinis, yakni yang pertama adalah tidak ada gejala yang diklasifikasikan sebagai Orang Tanpa Gejala atau OTG (Riadi, 2019), yang kedua adalah bergejala penyakit ringan hingga sedang, dan yang ketiga adalah pneumonia atau peradangan pada parenkim paru (Luan *et al.*, 2020).

Ibu hamil, nifas dan bayi merupakan kelompok yang rentan terinfeksi COVID-19. Ibu hamil memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjangkit penyakit berat, morbiditas dan mortalitas jika dibandingkan dengan populasi pada umumnya (Purnama *et al.*, 2020). Namun hingga saat ini, pengetahuan mengenai infeksi COVID-19 yang berkaitan dengan kehamilan dan janin masih terbatas. *World Health Organization* (WHO) sebagai lembaga kesehatan dunia belum memiliki rekomendasi spesifik dalam menangani ibu hamil dengan COVID-19.

Data yang dihimpun dari kasus pada Coronavirus jenis lain (SARS-CoV dan MERS-CoV) dan beberapa kasus COVID-19 yang pernah terjadi sebelumnya, efek samping pada ibu hamil dan janin dapat terjadi, antara lain berupa persalinan prematur dan gawat janin (Aziz, 2020). Akan tetapi, informasi ini tidak diketahui memiliki hubungan dengan infeksi virus SARS-CoV-2 pada ibu atau penggunaan obat dengan efek samping yang dapat mempengaruhi ibu hamil maupun janin.

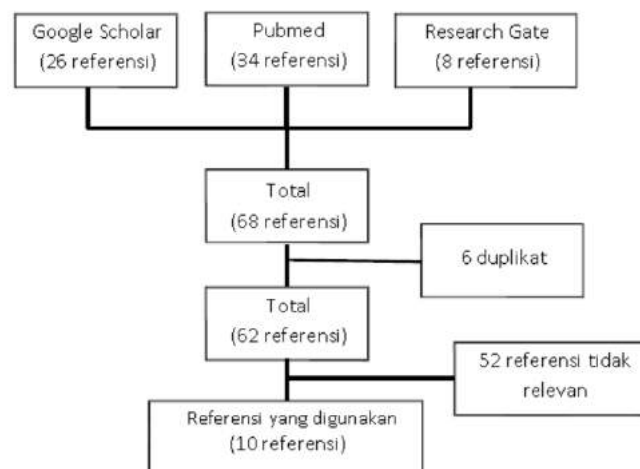
Kehamilan secara fisiologis merupakan *prothrombotic state* yaitu suatu kondisi dimana tubuh mengalami perubahan fisiologi pada proses pembekuan darah, yang meningkatkan risiko pembekuan darah pada pembuluh darah dan membentuk trombus di vena yang disebut tromboemboli vena (TEV) (Tambunan *et al.*, 2019). Kehamilan dengan COVID-19 sangat meningkatkan risiko TEV, sehingga diperlukan terapi antikoagulan untuk mencegah terjadinya tromboemboli vena. Pemberian heparin, baik dalam bentuk *unfractionated heparin* (UFH), *low molecular weight heparin* (LMWH), dan aspirin dosis rendah bukan merupakan suatu kontraindikasi pada kehamilan dan menyusui (Faqih, 2020). LMWH lebih dipilih daripada UFH karena memiliki profil farmakokinetik yang lebih dapat diprediksi, insiden kejadian reaksi

obat yang tidak dikehendaki lebih rendah, dan memiliki khasiat yang lebih besar (Mohzari *et al.*, 2021).

Penelitian sebelumnya belum ada kajian mengenai efektivitas terapi penggunaan LMWH pada kondisi kehamilan. Maka dari itu, untuk mencapai efektivitas terapi dengan tetap mempertimbangkan kejadian efek samping penggunaan LMWH pada kondisi kehamilan, dilakukan suatu kajian yang bertujuan untuk memuat informasi mengenai pemberian profilaksis tromboemboli vena berupa *low molecular weight heparin* (LMWH) pada kehamilan dengan COVID-19. Pengkajian dilakukan berdasarkan dosis pemberiannya, efek sampingnya, dan rekomendasi pemberiannya oleh badan kesehatan dunia.

2. Bahan dan Metode

Artikel ini merupakan studi kajian pustaka yang mengumpulkan dan menelaah informasi dari beberapa jurnal atau pedoman terkait dengan pemberian dan efek samping LMWH pada pasien COVID-19 dengan kehamilan. Studi kajian pustaka ini akan memberikan gambaran (*overview*) tentang pemberian dan efek samping LMWH pada pasien COVID-19 dengan kehamilan.



Gambar 1. Diagram pemilihan referensi artikel tentang pasien COVID-19 dengan kehamilan.

2.1. Basis data yang digunakan

Artikel disusun secara komprehensif dengan mengkaji hasil-hasil penelitian dan pedoman pengobatan yang telah dipublikasikan di berbagai jurnal internasional bereputasi, yang diakses dari basis data Google Scholar, PubMed, dan ResearchGate dengan memasukkan kata kunci [COVID-19 AND SARS-CoV-2 AND heparin AND “*adverse reaction*” AND *pregnancy*] pada basis data daring tersebut. Ditemukan 68 referensi terbaru dari tahun 2020 pada basis data terkait yang dikumpulkan melalui aplikasi Mendeley, dan 6 referensi dihilangkan karena terjadi duplikasi. 62 referensi tersebut ditelaah lebih lanjut dan hanya disaring yang terkait dengan *treatment* profilaksis tromboemboli vena pada ibu hamil dengan COVID-19, dosis dari

treatment tersebut, mekanisme kerja obat, efek samping obat serta *Pregnancy Categories* yang mempengaruhi keamanan *treatment* pada wanita hamil. Sebanyak 52 referensi tidak relevan dengan kriteria, sehingga akhirnya hanya digunakan 10 referensi. Gambar diagram pemilihan referensi yang digunakan dalam studi literatur dapat dilihat pada Gambar 1.

2.2. Basis data Uji Klinik

Data uji klinik terapi tromboemboli vena pada pasien COVID-19 dengan kehamilan, dicari dengan menggunakan basis data ClinicalTrials.gov dengan kata kunci *Venous Thromboembolism*, COVID-19, dan *pregnancy* dengan menggunakan filter “*recruiting*”.

3. Hasil dan Pembahasan

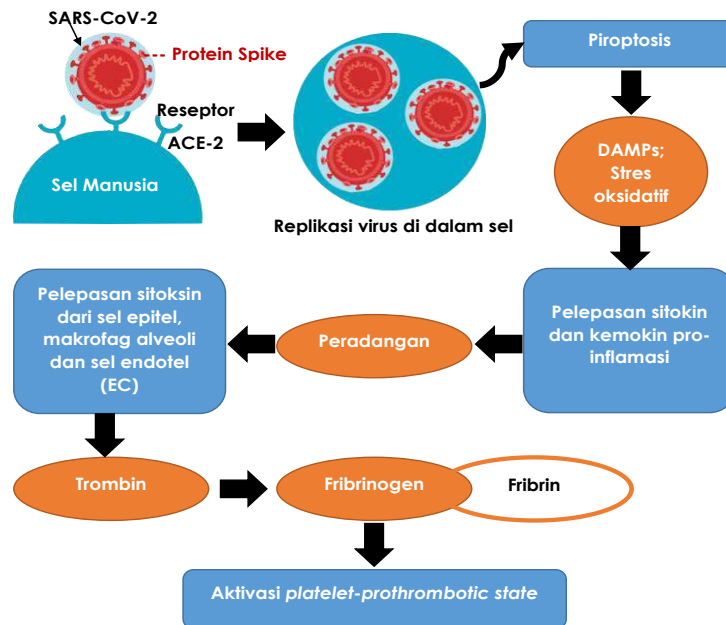
3.1. COVID-19 menyebabkan tromboemboli vena (TEV)

COVID-19 diduga berperan dalam menyebabkan terjadinya koagulasi darah. Fungsi koagulasi pada pasien dengan SARS-CoV-2 secara signifikan terganggu bila dibandingkan dengan orang sehat. Mekanisme pembekuan darah akibat serangan virus SARS-CoV-2 ini diawali dengan terjadinya sindrom pernafasan akut parah *coronavirus 2* (SARS-CoV-2) menginfeksi sel yang memiliki fungsi untuk mengekspresikan reseptor permukaan *angiotensin-converting enzyme* (ACE-2) (Price *et al.*, 2020). Menurut penelitian Xu *et al* (2020), protein *spike* (yang berbentuk seperti paku-paku yang menancap pada permukaan) virus SARS-CoV memiliki afinitas ikatan yang kuat dengan ACE2 manusia berdasarkan studi interaksi biokimia dan analisis struktur kristal. Ikatan dengan reseptor ACE2 inilah yang akan membantu virus SARS-CoV masuk ke dalam sel inangnya.

Tahap selanjutnya, terjadi replikasi aktif dan pelepasan virus dapat menyebabkan sel inang mengalami piroptosis (apoptosis pro-inflamasi) dan melepaskan DAMPs (*damage-associated molecular patterns*), mengaktifkan stres oksidan, dan menghasilkan pelepasan sitokin dan kemokin pro-inflamasi dan menyebabkan peradangan seperti yang diilustrasikan pada Gambar 2. Setelah itu, terjadi pelepasan sitoksin dari sel epitel, makrofag alveoli dan sel endotel (EC) selama peradangan, yang mengarah ke aktivasi jalur koagulasi ekstrinsik dan intrinsik untuk membuat trombin. Trombin berikatan dengan reseptor untuk mendorong pembentukan fibrin dari fibrinogen, aktivasi trombosit dan selanjutnya stabilisasi bekuan, juga menyebarkan peradangan lebih lanjut dan berakhir dengan aktivasi *platelet-prothrombotic state*.

Kehamilan adalah keadaan fisiologis yang menjadi predisposisi wanita terhadap komplikasi pernapasan akibat infeksi virus. Adanya perubahan fisiologis dalam sistem kekebalannya, wanita hamil lebih mungkin untuk mengalami prognosis yang lebih buruk saat terinfeksi virus (RCOG, 2020). Kehamilan menyebabkan terjadinya *prothrombotic state*, yaitu

suatu kondisi dimana tubuh mengalami perubahan fisiologi pada proses pembekuan darah, yang meningkatkan risiko pembekuan darah pada pembuluh darah dan memicu trombus di vena yang disebut tromboemboli vena (TEV) (Tambunan *et al.*, 2019). TEV menjadi salah satu penyebab tingginya angka mortalitas pada kehamilan dan menyebabkan kondisi patofisiologi yang kompleks untuk didiagnosa dan diobati. TEV dapat menyebabkan terjadinya emboli pada pulmonari paru dan *deep-vein thrombosis* (DVT). Emboli pada pulmonari paru adalah penyebab utama kematian ibu di negara maju (Airlangga, 2017).



Gambar 2. Alur Mekanisme Dugaan Terjadinya Keadaan Trombosis pada Pasien COVID-19 (Diadaptasi dari Price *et al.*, 2020).

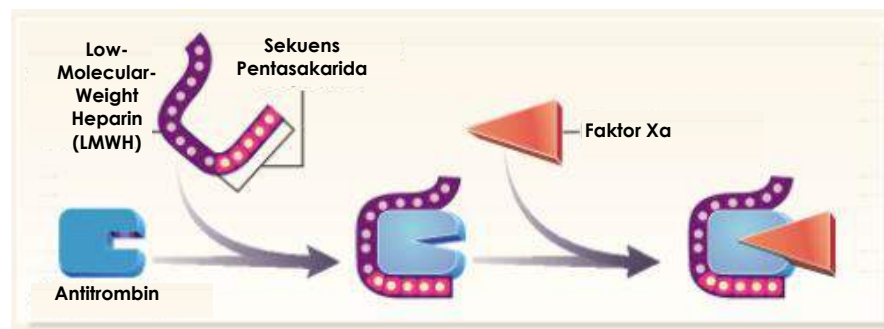
Angka fatalitas kasus infeksi SARS-CoV pada wanita hamil mencapai 25%. Namun, saat ini tidak ada bukti bahwa wanita hamil lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 atau bahwa mereka yang terinfeksi COVID-19 lebih rentan mengalami komplikasi yang berat. Selain dampak infeksi COVID-19 pada wanita hamil, ada kekhawatiran yang berkaitan dengan efek potensial pada hasil akhir janin dan neonatal. Oleh karena itu, ibu hamil memerlukan perhatian khusus dalam kaitannya dengan pencegahan, diagnosis dan penatalaksanaan (Poon *et al.*, 2020).

3.2. Terapi profilaksis tromboemboli vena (TEV)

Kajian yang telah dilakukan beberapa ahli didapatkan bahwa risiko kejadian tromboemboli terjadi pada pasien COVID-19 dan pada kondisi kehamilan kondisi ini menjadi lebih berisiko. Pada kehamilan terjadi peningkatan produksi trombin dan inflamasi intravaskuler maka sangat disarankan untuk segera memulai profilaksis pada semua ibu hamil yang menderita COVID-19, kecuali terdapat kontraindikasi yang jelas, seperti yang disarankan oleh Di Renzo dan Giardina, dalam *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2020).

Disebutkan bahwa apabila obat yang dipilih memiliki kontraindikasi yang telah diketahui dan tinggi resikonya, maka sebaiknya tidak diberikan terapi profilaksis tersebut.

Heparin diberikan baik dalam bentuk *unfractionated heparin* (UFH), *low molecular weight heparin* (LMWH), dan aspirin dosis rendah diketahui tidak menimbulkan kontraindikasi pada kehamilan dan menyusui. Namun, pada kondisi kehamilan, LMWH menjadi pilihan pertama (Faqih, 2020). LMWH lebih dipilih daripada UFH karena memiliki profil farmakokinetik yang lebih dapat diprediksi, insiden yang lebih rendah dari reaksi obat yang tidak dikehendaki dan khasiat yang lebih besar (Mohzari *et al.*, 2021). LMWH juga mudah dalam penggunaannya, tidak perlu melakukan pemantauan laboratorium secara umum. LMWH adalah antikoagulan yang paling umum digunakan untuk mencegah TEV pada pasien karena memiliki efek mencegah pembentukan trombin (Koyuncu, 2020). LMWH diketahui tidak melewati plasenta dan berisiko rendah terhadap paparan janin. LMWH memiliki manfaat potensial dibandingkan UFH, seperti ketersediaan hayati yang lebih tinggi, waktu paruh yang lebih lama, dan respons yang lebih dapat diprediksi. Faktor-faktor inilah yang membuat LMWH ideal untuk penggunaannya (Jacobson *et al.*, 2020).



Gambar 3. Mekanisme kerja LMWH sebagai antikoagulan (Diadaptasi dari (Ofosu & Barrowcliffe, 1990).

Mekanisme kerja LMWH yaitu dengan mengheraskan aktivitas antikoagulannya dengan mengaktifkan antitrombin (sebelumnya disebut antitrombin III), yang mempercepat inaktivasi enzim koagulasi trombin (faktor IIA), faktor Xa dan faktor IXA. Interaksi dengan antitrombin ini dimediasi oleh urutan pentasakarida yang unik seperti pada Gambar 3. Pengikatan pentasakarida ke antitrombin menyebabkan perubahan konformasi pada antitrombin yang menonjolkan aksinya dengan trombin dan faktor Xa sekitar seribu kali. Untuk menonaktifkan trombin, obat harus berikatan dengan trombin dan antitrombin, sehingga membentuk kompleks tersier. Mekanisme LMWH dalam menghambat koagulasi dengan mengaktifkan antitrombin III. Antitrombin III mengikat faktor Xa yang merupakan faktor koagulasi. Hal tersebut menghambat kerja dari faktor Xa. Mengikat faktor Xa menyebabkan protrombin tidak diaktifkan menjadi trombin, sehingga tidak mengubah fibrinogen menjadi fibrin, maka tidak terjadi pembekuan darah (Makris, 2018).

3.3. Rekomendasi dosis dan efek samping penggunaan *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) pada pasien COVID-19 dengan kehamilan

LMWH dapat mengakibatkan terjadinya efek samping seperti perdarahan atau komplikasi lain yang harus dipantau selama pemberiannya. Oleh karena itu, informasi tentang dosis, efek samping dan rekomendasi pemberian LMWH pada pasien COVID-19 dengan kehamilan diperlukan agar memberikan gambaran dalam pengambilan keputusan terapi COVID-19 seperti yang telah dikaji dan disajikan pada Tabel 1.

Dosis penggunaan LMWH pada pasien COVID-19 dengan kehamilan beragam sesuai dengan kondisi pasien dan pertimbangan dokter. Namun, berdasarkan studi pustaka yang telah dilakukan (Tabel 1) empat dari sepuluh literatur merekomendasikan penggunaan LMWH pada COVID-19 dengan kehamilan dengan dosis 4000 IU (40 mg) sekali sehari secara subkutan. Efek samping yang ditimbulkan dari pemberian LMWH pada kehamilan diantaranya dapat menimbulkan trombositopenia yang diinduksi heparin (*HIT/heparininduced thrombocytopenia*), hipersensitivitas pada kulit, nekrosis pada kulit, pendarahan, osteoporosis dan fraktur, seperti yang dirangkum pada Tabel 1.

HIT (heparininduced thrombocytopenia) adalah reaksi terkait antibodi yang serius yang mengakibatkan agregasi trombosit yang abnormal dan ireversibel, yang menyebabkan kejadian tromboemboli dan potensi kematian. Namun, berdasarkan meta-analisis, pasien yang diobati dengan heparin sering menunjukkan trombositopenia, tetapi *HIT* hanya terjadi pada sebagian kecil kasus ini dengan total kejadian *HIT* untuk UFH dan LMWH adalah 31/1255 pasien dan 1/1255 pasien (Onishi *et al.*, 2016). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa kejadian *HIT* pada ibu hamil adalah kasus yang jarang terjadi.

Efek samping LMWH merupakan hipersensitivitas tipe lambat (*delayed-type hypersensitivity*, dikenal dengan *DTH*; yang disebut reaksi alergi tipe IV). Pasien biasanya datang dengan plak merah di tempat suntikan heparin. Hal ini apabila dibiarkan akan memicu terjadinya efek samping yang lain yaitu nekrosis kulit. Jika reaksi alergi kulit terjadi selama kehamilan, pilihan lain adalah beralih ke heparin lain dengan mempertimbangkan efek samping yang mungkin terjadi (Linnemann *et al.*, 2016).

Heparin baik LMWH maupun UFH bekerja sebagai antikoagulan sehingga risiko perdarahan dapat terjadi. Pendarahan adalah salah satu reaksi merugikan yang terjadi pada lebih dari 2% kasus penggunaan heparin (Onishi *et al.*, 2016). Bukti risiko perdarahan pada kehamilan yang dikaji dari studi observasional, diketahui bahwa tingkat perdarahan pada kehamilan lebih tinggi dari 15,4% dalam studi retrospektif di Eropa yang mencakup 254 wanita yang diobati dengan dosis terapi (Linnemann *et al.*, 2016).

Tabel 1. Data informasi LMWH untuk kehamilan. Keterangan: PC : Pregnancy Category. FDA akan merubah aturan pelabelan produk dan obat untuk kehamilan. Kategori kehamilan A, B, C, D, dan X akan dihapuskan. Efek farmakologis dari obat telah menyebabkan atau mungkin dicurigai menyebabkan efek berbahaya pada janin atau neonatus namun tanpa menyebabkan malformasi. Efek ini mungkin dapat dipulihkan. Penggunaan harus dikonsultasikan lebih lanjut.

Referensi	Karakteristik Pasien	Dosis yang Dianjurkan	Efek Samping	FDA PC (US)	TGA PC (AU)
(Favilli <i>et al.</i> , 2020)	Ibu hamil dengan Covid-19 yang menggunakan obat-obatan covid-19, salah satunya heparin	4000 IU melalui subkutan sekali sehari dan selama postpartum apabila masih positif terhadap virus.	Osteoporosis dan trombositopenia yang diinduksi heparin.		
(Zhai <i>et al.</i> , 2020)	Pasien covid-19 (termasuk ibu hamil)	4000 IU sekali sehari.	Trombositopenia yang diinduksi heparin (HIT / <i>heparininduced thrombocytopenia</i>).		
(Mohzari <i>et al.</i> , 2021)	Ibu hamil yang mendapatkan enoxaparin sebelum melahirkan	-	Reaksi alergi, seperti trombositopenia yang diinduksi heparin dan reaksi hipersensitivitas pada kulit.		
(Faqih, 2020)	Pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit (termasuk ibu hamil, bersalin, dan menyusui) yang diberikan antikoagulan profilaksis	40 mg melalui subkutan.	Trombositopenia		
(Onishi <i>et al.</i> , 2016)	Pasien dengan Tromboemboli vena (TEV), yang terdiri dari <i>deep-vein thrombosis</i> (DVT) dan emboli paru (PE) yang diterapi dengan LMWH kombinasi antagonis vitamin K	170-200 IU/kg secara subkutan.	Pendarahan, trombositopenia, dan osteoporosis.	Kategori C pada tahun 2011*	Kategori C**
(Karadağ <i>et al.</i> , 2017)	Pasien <i>Recurrent pregnancy loss</i> (RPL) dengan trombofilia yang diberikan LMWH dan low dose aspirin	40 mg per hari.	Trombositopenia, pendarahan.		
(Gargoum, 2018)	Ibu hamil dengan Tromboemboli vena (TEV)	100-200 IU/kg secara subkutan.	Nekrosis kulit, trombositopenia, pendarahan.		
(Makris, 2018)	Pasien dengan Tromboemboli vena (TEV) (hamil dan tidak sedang hamil)	Sekali sehari (Tidak disebutkan jumlahnya).	Pendarahan, alergi kulit, osteoporosis, fraktur.		
(Linnemann <i>et al.</i> , 2016)	Pasien Tromboemboli vena (TEV) yang menggunakan antikoagulan selama kehamilan dan sesudah melahirkan	170-200 IU/kg secara subkutan sekali sehari.	Pendarahan, alergi kulit, osteoporosis, trombositopenia.		
(Hecker <i>et al.</i> , 2016)	Pasien emboli paru (PE) akut	-	Pendarahan dan trombositopenia yang diinduksi heparin.		

LMWH juga memiliki efek samping pada tulang, yaitu osteoporosis. Osteoporosis merupakan penyakit tulang sistemik yang dicirikan oleh hilangnya massa mineral tulang, perubahan mikroarsitektur tulang, dan selanjutnya kerapuhan tulang yang mengakibatkan peningkatan risiko fraktur atau patah tulang. Selama kehamilan, kebutuhan kalsium meningkat, menyebabkan mobilisasi kalsium dan resorpsi tulang. Pada beberapa wanita, resorpsi berlebihan dari massa tulang mineral dapat terjadi (Jacobson *et al.*, 2020). Fraktur dan osteoporosis yang terkait heparin telah diamati pada 2-5% pasien yang diobati dengan heparin untuk jangka waktu yang lama dengan metode *case reports* yang dilakukan oleh Linnemann (2016). Meskipun ada laporan osteoporosis yang terjadi dengan penggunaan LMWH selama kehamilan dan postpartum, LMWH relatif aman dan efektif untuk digunakan pada kehamilan.

4. Kesimpulan

Heparin untuk masa mendatang berperan penting dalam terapi antikoagulan yang dibutuhkan dalam pengobatan modern. Penggunaan LMWH pada pasien COVID-19 dengan kehamilan, harus mempertimbangkan rasio manfaat dan efek samping agar tidak membahayakan kondisi ibu dan janin.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar yang telah mendanai penulisan studi literatur ini melalui Program Hibah Internal Fakultas Farmasi tahun 2021 dengan nomor kontrak 041.8/E.4/FF-UNMAS/III/2021.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Airlangga, M.P. (2017). Tinjauan Kepustakaan : Diagnosis dan Tata Laksana Tromboemboli Pada Kehamilan. *Qanun Medika*, Vol 1 (2).
- Aziz, M.A. (2020). Rekomendasi Penanganan Infeksi Virus Corona (Covid-19) Pada Maternal (Hamil, Bersalin Dan Nifas). *Penanganan Infeksi Virus Corona Pada Maternal*, 1 (3), pp.9–11.
- Di Renzo, G.C. dan Giardina, I. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223 (1), p.135. [Online]. Elsevier Inc. .
- Faqih, M. (2020). *Rekomendasi IDI: Pemberian Antikoagulan Profilaksis pada Pasien COVID-19 yang Dirawat di Rumah Sakit*. Jakarta: Ikatan Dokter Indonesia (IDI).
- Favilli, A., Mattei Gentili, M., Raspa, F., Giardina, I., Parazzini, F., Vitagliano, A., Borisova, A. V. dan Gerli, S. (2020). Effectiveness and safety of available treatments for COVID-19 during pregnancy: a critical review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 0 (0), pp.1–14.
- Gargoum, A.M. (2018). *Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Pregnancy*. Libya: Libya International Medical University.
- Hecker, M., Sommer, N., Hecker, A., Bandorski, D., Weigand, M.A., Krombach, G.A., Mayer, E. dan Walmrath, D. (2016). Pulmonary embolism. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin*

- und Notfallmedizin, 111 (2), pp.163–178.
- Jacobson, B., Rambiritch, V., Paek, D., Sayre, T., Naidoo, P., Shan, J. dan Leisegang, R. (2020). Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Therapy*, 37 (1), pp.27–40. [Online]. Springer Healthcare.
- Karadağ, C., Yoldemir, T., Karadağ, S.D., İnan, C., Dolgun, Z.N. dan Aslanova, L. (2017). Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. *Irish Journal of Medical Science*, 186 (3), pp.707–713.
- Koyuncu, K. (2020). Thromboprophylaxis in Covid-19 positive pregnant women. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, 31 (3), pp.281–286.
- Linnemann, B., Scholz, U., Rott, H., Halimeh, S., Zotz, R., Gerhardt, A., Toth, B. dan Bauersachs, R. (2016). Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - Position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa - European Journal of Vascular Medicine*, 45 (2), pp.103–118.
- Luan, J., Lu, Y., Gao, S. dan Zhang, L. (2020). A potential inhibitory role for integrin in the receptor targeting of SARS-CoV-2. *Journal of Infection*, 81 (2), pp.318–356.
- Makris, P.E. (2018). Low molecular weight heparin. *Archives of Hellenic Medicine*, 16 (4), pp.329–332.
- Mohzari, Y.A., Asdaq, S.M.B., Bamogaddam, R.F., Alattas, K., Asalmi, S. dan Alshuraim, R.A. (2021). Postpartum prophylaxis of venous thromboembolism with anticoagulation: A case report. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 16 (2), pp.292–294. [Online]. Elsevier Ltd. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2020.12.016>.
- Ofori, F.A. dan Barrowcliffe, T.W. (1990). Mechanisms of action of low molecular weight heparins and heparinoids. *Bailliere's Clinical Haematology*, 3 (3), pp.505–529.
- Onishi, A., St Ange, K., Dordick, J.S. dan Linhardt, R.J. (2016). Heparin and anticoagulation. *Frontiers in Bioscience - Landmark*, 21 (7), pp.1372–1392.
- Poon, L.C., Yang, H., Lee, J.C.S., Copel, J.A., Leung, T.Y., Zhang, Y., Chen, D. dan Prefumo, F. (2020). ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 55 (5), pp.700–708.
- Price, L.C., McCabe, C., Garfield, B. dan Wort, S.J. (2020). Thrombosis and COVID-19 pneumonia: The clot thickens! *European Respiratory Journal*, 56 (1).
- Purnama, Y., Dewiani, K. dan Yusanti, L. (2020). Keputusan Rantai Penularan Covid-19 Pada Ibu Hamil, Nifas dan Menyusui di Kecamatan Ratu Agung Kota Bengkulu. *Dharma Raflesia : Jurnal Ilmiah Pengembangan dan Penerapan IPTEKS*, 18 (2), pp.190–198.
- RCOG. (2020). *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy*. 11th ed. United Kingdom: Royal College of Obstetricians and Gynecologists.
- Riadi, A. (2019). Pedoman dan Pencegahan Coronavirus (COVID- 19). *Kementerian Kesehatan RI*, 4, pp.1–214.
- Tambunan, K.L., Pangalila, F.J.V., Wahjuprajitno, B., Hutajulu, S.V., Bur, R., Juzar, D.A., Tobing, D.P.L., Hermawan, H. dan Panji Santosa, Y. (2019). *Konsensus Penatalaksanaan Tromboemboli Vena (Tev) Pada Penyakit Kritis*. Jakarta : Perhimpunan Dokter Intensive Care Indonesia.
- Zhai, Z., Li, C., Chen, Y., Gerotziafas, G., Zhang, Z., Wan, J., Liu, P., Elalamy, I. dan Wang, C. (2020). Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thrombosis and Haemostasis*, 120 (6), pp.937–948.

