

Original Research Articles

Efek Dosis Tinggi *Potassium Iodate* (KIO₃) Terhadap Fungsi Tiroid, *Thyroid Peroxidase Antibody* (TPOAb) dan Berat Badan Pada Tikus Jantan Galur Wistar Hipotiroid 1-12
Taufiq Hidayat, Muhammad Arif Musoddaq

Potensi Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Kapur Sirih Sebagai Anti Inflamasi dan Penyembuhan Luka Sayat 32-45
Yuliet Susanto, Fitri Anggun Solehah, Andi Fadya, Khildah Khaerati

Uji Antioksidan dan Karakterisasi Minyak Atsiri dari Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* D. C) 46-62
Fadzil Latifah, Hudan Taufiq, Nur Maulida Fitriyana

Formulasi dan Pengujian Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel *Hand Sanitizer* Berbahan Aktif Kitooligosakarida 78-91
Diah Ayu Wardhani, Ari Susilowati, Artini Pangastuti

Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terstandar Daun Salam (*Syzigium polyanthum* Walp.) dan Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitri* Roxb.) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Streptozotocin 92-105
Tri Cahyani Widiastuti, Titi Pudji Rahayu, Apriani Lestari, Ayu Pratama Kinanti

Systemic Lupus Erythematosus Outpatients Medication Knowledge and Quality of Life 106-114
Maria Caecilia Nanny Setiawati, Nyoman Kertia, Ika Puspitaningrum

Analisis Efektivitas Biaya Jamu Sainifik Pada Pasien Osteoarthritis di Indonesia 129-138
Vidya Atikasari, Didik Setiawan, Galar Sigit Prasuma, Ergia Adang Sugiantoro

Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) Pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin 139-151
Ayu Pratama Kinanti, Apriani Lestari, Zukhrufina Muthiah Nabilah, Rizqina Maulida, Tri Cahyani Widiastuti, Naelaz Zukhruf Wakhidatul Kiromah

Review Articles

Kajian Literatur: *Study Design* Dalam Farmakoepidemiologi Untuk Mengetahui Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik 13-31
Herleeyana Meriyani, Dwi Arymbhi Sanjaya, Rr Asih Junita, Nyoman Budiarta Siada

Narrative Review: Herbal Nanocosmetics for Anti Aging 63-77
Priyano Garcella, Triyadi Hendra Wijaya, Dhadhang Wahyu Kurniawan

Systematic Review: Skrining Aktivitas Anti Quorum sensing Tumbuhan Terhadap *Pseudomonas aeruginosa* 115-128
Estu Retnaningtyas Nugraheni, Anindita Aulianisa W, Artini Pangastuti

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

Dr. dr. Ratih Puspita Febrinasari, M.Sc., Fakultas Kedokteran, 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 Darma
- 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 kepakarannya. 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, 30 Maret 2023

Editor JPSCR

DAFTAR ISI

Efek Dosis Tinggi Potassium Iodate (KIO₃) Terhadap Fungsi Tiroid, Thyroid Peroxidase Antibody (TPOAb) dan Berat Badan Pada Tikus Jantan Galur Wistar Hipotiroid	1-12
Taufiq Hidayat, Muhamad Arif Musoddaq	
Kajian Literatur: Study Design Dalam Farmakoepidemiologi Untuk Mengetahui Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik	13-31
Herleeyana Meriyani, Dwi Arymbhi Sanjaya, Rr Asih Juanita, Nyoman Budiarta Siada	
Potensi Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (<i>Curcuma longa</i> L.) dan Kapur Sirih Sebagai Anti Inflamasi dan Penyembuh Luka Sayat	32-45
Yuliet Susanto, Fitri Anggun Solehah, Andi Fadya, Khildah Khaerati	
Uji Antioksidan dan Karakterisasi Minyak Atsiri dari Kulit Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i> D. C)	46-62
Fadzil Latifah, Hudan Taufiq, Nur Maulida Fitriyana	
Narrative Review: Herbal Nanocosmetics for Anti Aging	63-77
Prilyano Garcella, Triyadi Hendra Wijaya, Dhadhang Wahyu Kurniawan	
Formulasi dan Pengujian Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Hand Sanitizer Berbahan Aktif Kitoooligosakarida	78-91
Diah Ayu Wardhani, Ari Susilowati, Artini Pangastuti	
Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terstandar Daun Salam (<i>Syzigium polyanthum</i> Walp.) dan Daun Ganitri (<i>Elaeocarpus ganitri</i> Roxb.) Pada Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Streptozotocin	92-105
Tri Cahyani Widiastuti, Titi Pudji Rahayu, Apriani Lestari, Ayu Pratama Kinanti	
Systemic Lupus Erythematosus Outpatients Medication Knowledge and Quality of Life	106-114
Maria Caecilia Nanny Setiawati, Nyoman Kertia, Ika Puspitaningrum	
Systematic Review: Skrining Aktivitas Anti Quorum sensing Tumbuhan Terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	115-128
Estu Retnaningtyas Nugraheni, Anindita Aulianisa W, Artini Pangastuti	
Analisis Efektivitas Biaya Jamu Saintifik Pada Pasien Osteoarthritis di Indonesia	129-138
Vidya Atikasari, Didik Setiawan, Galar Sigit Prasuma, Ergia Adang Sugiantoro	
Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Ganitri (<i>Elaeocarpus ganitrus</i> Roxb.) Pada Tikus Wistar Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) Yang Diinduksi Streptozotocin	139-151
Ayu Pratama Kinanti, Apriani Lestari, Zukhrufina Muthiah Nabilah, Rizqina Maulida, Tri Cahyani Widiastuti, Naelaz Zukhruf Wakhidatul Kiromah	



Efek Dosis Tinggi *Potassium Iodate* (KIO_3) Terhadap Fungsi Tiroid, *Thyroid Peroxidase Antibody* (TPOAb) dan Berat Badan Pada Tikus Jantan Galur Wistar Hipotiroid

Taufiq Hidayat* dan Muhamad Arif Musoddaq

Pusat Riset Kesehatan Masyarakat dan Gizi, Organisasi Riset Kesehatan, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Jl. Raya Jakarta-Bogor KM.46, Cibinong, Bogor, Jawa Barat, Indonesia, 16915.

*email korespondensi: drth2018@gmail.com

Diterima 17 Januari 2022, Disetujui 03 Januari 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: *Potassium iodate* (KIO_3) direkomendasikan di banyak negara tropis termasuk Indonesia. Keamanan KIO_3 untuk manusia dan hewan tidak sepenuhnya terdokumentasi menurut beberapa otoritas kesehatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian dosis tinggi KIO_3 melalui rute oral selama 12 minggu terhadap perubahan fungsi kelenjar tiroid, *thyroid peroxidase antibody* (TPOAb) dan berat badan (BB) tikus jantan wistar hipotiroid. Pengujian dilakukan pada 30 ekor tikus jantan wistar terbagi 5 kelompok. *Propiltiourasil* (PTU) dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari diberikan pada 4 kelompok untuk menginduksi hipotiroid dan aquades untuk 1 kelompok kontrol. Tiga kelompok tikus hipotiroid diberikan KIO_3 dosis 19,8; 39,6 dan 79,2 $\mu\text{gI}/\text{hari}$ melalui rute oral selama 12 minggu dan 1 kelompok diberikan aquades 2 ml/hari. Hasil menunjukkan, kadar TSH kelompok KIO_3 dosis 39,6 $\mu\text{gI}/\text{hari}$ lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$). Kelompok KIO_3 dosis 79,2 $\mu\text{gI}/\text{hari}$ kadar TSH lebih rendah ($p < 0,05$), kadar FT4 lebih tinggi ($p < 0,05$), dan BB lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$). Kadar TPOAb kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna dengan kontrol ($p > 0,05$). *Potassium iodate* (KIO_3) dosis 39,6 $\mu\text{gI}/\text{hari}$ menginduksi hipotiroid subklinis, hipertiroid disertai penurunan BB ditemukan pada pemberian KIO_3 dosis 79,2 $\mu\text{gI}/\text{hari}$ melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid. Iodat tidak menyebabkan autoimunitas tiroid.

Kata Kunci: Iodat; iodium; KIO_3 ; tiroid

Abstract. The Effect Of High Doses Of *Potassium Iodate* (KIO_3) On Thyroid Function, *Thyroid Peroxidase Antibody* (TPOAb) and Body Weight Hypothyroid Male Wistar Rats. *Potassium iodate* (KIO_3) is recommended in many tropical countries including Indonesia. According to some health authorities, safety of KIO_3 for humans and animals is not fully documented. This study was to investigate the effect of high doses of KIO_3 given orally for 12 weeks in hypothyroid male wistar rats on thyroid function, thyroid peroxidase antibody (TPOAb), and body weight (BW). Thirty rats were divided into 5 groups. Four groups were given orally by PTU 54 mg/kgBW/day for 14 days to induce hypothyroidism, and 1 group was administered aquadest. Three groups of hypothyroid rats were given orally by KIO_3 at doses of 19.8; 39.6 and 79.2 $\mu\text{gI}/\text{day}$ for 12 weeks and 2 ml/day of aquadest for 1 group. The results showed that the levels of TSH in the KIO_3 group at doses of 39.6 $\mu\text{gI}/\text{day}$ were significantly higher than controls ($p < 0.05$). The KIO_3 group at doses of 79.2 $\mu\text{gI}/\text{day}$ had lower TSH levels ($p < 0.05$), higher FT4 levels ($p < 0.05$), and significantly lower BW than controls ($p < 0.05$). The TPOAb levels of the treatment groups were not significantly different from controls ($p > 0.05$). *Potassium iodate* (KIO_3) at doses of 39.6 $\mu\text{gI}/\text{day}$ induced subclinical hypothyroidism, hyperthyroidism accompanied by weight loss was found in KIO_3 at doses of 79.2 $\mu\text{gI}/\text{day}$ given orally for 12 weeks in hypothyroid male wistar rats. Iodate did not cause thyroid autoimmunity.

Keywords: Iodate; iodine; KIO_3 ; thyroid

1. Pendahuluan

Hormon tiroid diperlukan untuk mengatur proses metabolisme yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan normal, serta mengatur metabolisme pada orang dewasa. Produksi hormon tiroid yang tidak adekuat akibat kekurangan iodium berdampak buruk pada kesehatan manusia dan hewan (Mullur *et al.*, 2014). Asupan iodium lebih dari memadai atau bahkan berlebihan dengan berbagai dampak yang merugikan kesehatan juga terjadi seiring upaya eliminasi gangguan akibat kekurangan iodium (GAKI) (Aakre *et al.*, 2015; Zimmermann, 2013).

Iodium ditambahkan dalam diet dan garam direkomendasikan dalam bentuk *potassium iodide* (KI) atau *potassium iodate* (KIO_3) (World Health Organization, 2014). *Potassium iodide* (KI) memiliki sifat kimia dan potensi toksisitas yang berbeda dengan KIO_3 (Milczarek *et al.*, 2013). Bioavailabilitas KI lebih tinggi dibandingkan KIO_3 (Li *et al.*, 2012), sedangkan KIO_3 memiliki ketahanan terhadap oksidasi dan stabilitas yang lebih baik (World Health Organization, 2014). *Potassium iodate* (KIO_3) direkomendasikan di banyak negara tropis dan negara dengan kualitas garam rendah termasuk Indonesia (Ekott & Etukudo, 2017).

Keamanan KIO_3 untuk manusia dan hewan tidak sepenuhnya terdokumentasi. *The French Academy of Medicine* meragukan keamanan iodat bagi kesehatan manusia, karena genotoksitas dan karsinogenisitas iodat belum teruji secara memadai. Badan keamanan pangan Perancis tidak merekomendasikan suplementasi garam meja menggunakan iodat dengan alasan yang sama, dan mempertanyakan penggunaan KIO_3 untuk profilaksis iodium (Milczarek *et al.*, 2013). Perbedaan pengaruh ekspos iodium yang berasal dari KIO_3 jangka panjang terhadap kadar hormon tiotropin, hormon tiroid, jaringan tubuh, dan autoimunitas tiroid (Heli *et al.*, 2014; Hussein *et al.*, 2012; Karbownik-Lewinska *et al.*, 2015; Marković *et al.*, 2010; Milczarek *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2015).

Studi yang meneliti efek berbagai dosis KIO_3 pada ekspresi p14ARF dan p16INK4a *papillary thyroid carcinoma* (PTC) tikus jantan sprague dawley menunjukkan bahwa perlakuan KIO_3 pada tikus eutiroid menurunkan kadar hormon *free thyroxine* (FT4) dan *thyroid-stimulating hormone* (TSH) (Sun *et al.*, 2015). Sebaliknya, dosis tinggi iodium jangka panjang yang berasal dari KIO_3 secara *in vivo* ditemukan tidak berisiko terhadap jaringan (kelenjar tiroid, hati, ginjal, otot, jaringan lemak perut, dan kulit), kandungan iodium, dan kadar hormon tiroid (Li *et al.*, 2012).

Produksi dan fungsi hormon tiroid serupa pada hewan pengerat dan manusia, dikendalikan melalui mekanisme fisiologis umpan balik. Tikus merupakan hewan uji yang paling sering digunakan untuk mengidentifikasi bahaya senyawa kimia, dan sampel serum

untuk penentuan hormon tiroid dan TSH dapat diperoleh dari tikus dewasa dalam jumlah yang memadai (Jahnke *et al.*, 2004). Penelitian mengenai efek dosis tinggi iodium subakut berasal dari KIO_3 pada tikus jantan wistar hipotiroid yang diinduksi *propylthiouracil* (PTU) belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian ini akan mengkaji pengaruh iodium terhadap fungsi tiroid, TPOAb dan berat badan (BB), pada pemberian dosis tinggi KIO_3 melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan meliputi kandang tikus, tempat makan dan minum tikus, timbangan mikroanalitik, timbangan untuk tikus (*Ohaus*®), aluminium foil, gelas ukur, rotator, *timer*, *microplate reader*, *transfferpette*, *washer*, alat gelas, pipet, sarung tangan *disposable*, sonde, mikrohematokrit, masker, kapas, kasa steril, *blue and yellow tips*, mortar dan pestel, *sput*, sentrifugator, spektrofotometer, vorteks, sonikator, inkubator, *magnetic stirrer*, *microtube*, *centrifuge tube*, *disposable syringe*, *oven*, *refrigerator*, *multi-channel pipette*, *manifold dispenser*, *automated washer*.

Bahan-bahan berupa *potassium iodate* (KIO_3) (*Merck Germany*), *propylthiouracil* (PTU) (*Dexa Medica*), *Rat thyroid stimulating hormone* (TSH) ELISA Kit (*Cusabio*), *Rat free thyroxine* (FT4) ELISA Kit (*MyBiosource*), dan *Rat thyroid-peroxidase antibody* (TPOAb) ELISA Kit (*Fine Test*). Pemeriksaan untuk mengetahui kadar TSH, FT4, dan TPOAb dilakukan secara duplo menggunakan metode ELISA.

2.2. Pengelompokan dan persiapan hewan uji

Penelitian di laksanakan pada bulan Januari s.d Juni 2017 di fasilitas ruang hewan coba Departemen Farmakologi & Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta. Penelitian kuasi eksperimental dengan rancangan *Pre-Post Test Control Group Design* ini mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran UGM pada tanggal 09 Desember 2016 (REF: KE/FK/1316/EC/2016).

Besar sampel ditentukan menggunakan rumus *Federer*. Hewan uji dalam penelitian ini berjumlah 30 ekor dengan kriteria inklusi tikus jantan wistar sehat tanpa kelainan anatomis, umur ± 10 minggu, berat badan 200-250 g, dan belum pernah digunakan dalam penelitian. Hewan uji yang tidak mendapatkan pemberian lengkap sesuai protokol yang ditentukan, dan/atau mati sebelum mendapatkan pemberian sesuai protokol dieksklusi dari penelitian. Pengambilan sampel menggunakan teknik *simple random sampling*. Hewan uji sesuai dengan kriteria inklusi dibagi 5 kelompok dan setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus jantan wistar. Hewan uji diadaptasikan selama 7 hari, diletakkan dalam kandang secara individu, temperatur ruangan dijaga pada suhu antara 21-24°C, dan pengaturan pencahayaan terbagi menjadi 12 jam

terang dan 12 jam gelap. Variabel berpengaruh lain yang dikendalikan pada penelitian ini adalah konsumsi pakan dan minum tikus dengan pemberian *ad libitum*. Pemberian pakan dilakukan setiap hari dengan cara menyediakan sebanyak 45 g pakan standar (pelet) dengan perkiraan konsumsi pakan 15-30 g/hari untuk tikus wistar (Hubrecht & Kirkwood, 2010).

2.3. Perlakuan hewan uji

Propylthiouracil (PTU) dosis 54 mg/kgBB/hari diperoleh dari hasil konversi 600 mg PTU/hari pada manusia 70 kg untuk tikus 200 g dengan berpedoman pada tabel "Paget & Barnes" (Paget & Barnes, 1964), pemberian dilakukan melalui rute oral menggunakan sonde lambung selama 14 hari untuk menginduksi hipotiroid (Hidayat *et al.*, 2015). *Propylthiouracil* (PTU) diproduksi oleh *Dexa Medica* diperoleh dari klinik Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Magelang. Pemberian PTU 2 ml/200 g BB tikus dilakukan setiap pagi pada jam 10.00 WIB dimulai dari kelompok A1, A2, A3, s.d A4. Larutan stok 100 mg PTU/18,5 ml dibuat baru setiap hari dengan menggunakan air hangat suhu $\pm 45^{\circ}\text{C}$ sebagai pelarut (Khalawi *et al.*, 2013; Erhirhie *et al.*, 2014).

Penelitian ini iodium diuji pada 3 peringkat dosis, yaitu: 1,100 (Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients., 2001), 2,200, dan 4,400 $\mu\text{gI/hari}$ atau setara dengan 1,855, 3,709,9, dan 7,419,9 $\mu\text{g KIO}_3/\text{hari}$ (59,30% I) (World Health Organization, 2001, 2007). *Potassium iodate* (KIO_3) dosis 19,8; 39,6, dan 79,2 $\mu\text{gI/hari}$ hasil konversi masing-masing 1,855; 3,709,9 dan 7,419,9 $\mu\text{g KIO}_3/\text{hari}$ pada manusia 70 kg untuk tikus 200 g dengan berpedoman pada tabel "Paget & Barnes" (Paget & Barnes, 1964), pemberian dilakukan melalui rute oral menggunakan sonde lambung selama 12 minggu dimulai pada hari ke-22 penelitian. *Potassium iodate* (KIO_3) diproduksi oleh *Merck Germany* diperoleh dari laboratorium Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Magelang. Pemberian KIO_3 2 ml/200 g BB tikus dari larutan stok 0,2003 mg $\text{KIO}_3/12\text{ ml}$ (kelompok A2), 0,4006 mg $\text{KIO}_3/12\text{ ml}$ (kelompok A3), dan 0,8013 mg $\text{KIO}_3/12\text{ ml}$ (kelompok A4) dilakukan setiap pagi pada jam 10.00 WIB. Larutan stok KIO_3 dibuat baru setiap hari dengan menggunakan air deionisasi sebagai pelarut (World Health Organization, 2001, 2007).

2.4. Pengukuran kadar TSH, FT4, TPOAb dan berat badan

Pengambilan darah dilakukan melalui sinus retro orbitalis pada hari ke-22 dan 106 menggunakan mikrohematokrit dimulai dari hewan uji kelompok A0 nomor sampel 1 (A0.1) s.d kelompok A4 nomor sampel 6 (A4.6). Serum diperoleh dari darah yang ditampung dalam *vacutainer* sebanyak 3 ml dan disentrifugasi paling lambat dalam waktu 2 jam setelah pengambilan sampel selama 10 menit pada kecepatan antara 1300-2500 rpm. Analisis dilakukan di laboratorium Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Magelang.

Penimbangan BB dilakukan setiap minggu dimulai pada hari ke-1 s.d 106 menggunakan timbangan *Ohaus* dimulai dari hewan uji kelompok A0 nomor sampel 1 (A0.1) s.d kelompok A4 nomor sampel 6 (A4.6). Timbangan selalu ditera ulang dan hasil penimbangan dicatat dalam satuan gram (g). Hewan uji ditimbang pagi hari 1 jam sebelum pemberian pakan. Jika penimbangan bersamaan dengan waktu pengambilan darah, maka penimbangan didahulukan.

2.5. Analisis data

Data biokimia darah hewan uji, yaitu: kadar TSH, FT4 dan TPOAb diperoleh dari hasil analisis laboratorium pada hari ke-22 dan 106 dari 5 kelompok penelitian. Data tiap-tiap kelompok dinyatakan sebagai mean $\pm$ SD. Data dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis* diikuti uji *Post Hoc Mann-Whitney* dengan tingkat minimum signifikansi jika p adalah $\leq 0,05$. Semua analisis statistik menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 24.

3. Hasil dan Pembahasan

Rerata kadar TSH, FT4 dan TPOAb mengalami perbedaan setelah pemberian PTU dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari pada tikus jantan wistar ditunjukkan pada Tabel 1. Setelah pemberian PTU dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari rerata kadar TSH semua kelompok lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ($1,20 \pm 0,17$ μ IU/ml) ($p < 0,05$) dan rerata kadar FT4 semua kelompok lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ($1,41 \pm 0,54$ ng/dl) ($p < 0,05$). Setelah pemberian PTU dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari rerata kadar TPOAb semua kelompok tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol ($1,18 \pm 0,36$ IU/ml) ($p > 0,05$). Setelah pemberian PTU dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari rerata BB semua kelompok lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ($220,01 \pm 8,33$ gram) ($p < 0,05$).

Tabel 1. Rerata kadar TSH, FT4, TPOAb dan BB setelah pemberian *Propylthiourasil* dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari pada tikus jantan wistar dibandingkan dengan kontrol. **Post hoc Mann-Whitney*: $p < 0.05$ dibandingkan dengan kontrol.

Kelompok	n	TSH (μ IU/ml)	FT4 (ng/dl)	TPOAb (IU/ml)	BB (gram)
A0: Kontrol (-)	6	$1,20 \pm 0,17$	$1,41 \pm 0,54$	$1,18 \pm 0,36$	$220,01 \pm 8,33$
A1: PTU	6	$9,08 \pm 2,56^*$	$0,62 \pm 0,41^*$	$1,25 \pm 0,28$	$245,05 \pm 11,68^*$
A2: PTU	6	$9,47 \pm 2,74^*$	$0,59 \pm 0,34^*$	$1,21 \pm 0,25$	$249,53 \pm 23,61^*$
A3: PTU	6	$7,37 \pm 2,18^*$	$0,62 \pm 0,40^*$	$1,07 \pm 0,12$	$245,05 \pm 9,52^*$
A4: PTU	6	$8,63 \pm 3,36^*$	$0,59 \pm 0,36^*$	$1,05 \pm 0,13$	$250,55 \pm 10,56^*$

Propylthiouracil (PTU) berpengaruh pada ektratiroidal dan intratiroidal menyebabkan perubahan fungsi tiroid. Efek ektratiroidal PTU bekerja dengan menghambat konversi T4 menjadi T3 di perifer dan mempengaruhi iodinasi intratiroidal dengan menghambat tahapan "coupling" dan iodinasi tiroglobulin yang berdampak pada penurunan fungsi tiroid (Wilson *et al.*, 2011). *Propylthiouracil* (PTU) pada dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari menginduksi hipotiroid pada tikus jantan wistar ditandai dengan kadar TSH yang lebih

tinggi dan FT4 yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (Tabel 1). Penelitian ini sesuai dengan protokol sebelumnya yang menggunakan PTU melalui rute oral untuk menginduksi hipotiroid pada tikus (Bianco *et al.*, 2014; Hidayat *et al.*, 2015; Welch-White *et al.*, 2013).

Gangguan fungsi tiroid memiliki keterkaitan dengan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif dan memicu terjadinya reaktivitas autoimun (Luo *et al.*, 2014). *Propylthiouracil* (PTU) pada dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari tidak mempengaruhi kejadian autoimunitas tiroid ditandai dengan kadar TPOAb tidak berbeda dengan kontrol (Tabel 1). Hipotiroid yang diinduksi PTU tidak menyebabkan autoimunitas tiroid ditunjukkan pada studi manusia dan hewan uji sebelumnya (Nambiar *et al.*, 2014; Park & Song, 2016).

Hipotiroid sering dikaitkan dengan penambahan berat badan, penurunan termogenesis, dan penurunan *basal metabolic rate* (BMR) (Zhixin *et al.*, 2021). *Propylthiouracil* (PTU) pada dosis 54 mg/kgBB/hari melalui rute oral selama 14 hari meningkatkan BB pada tikus jantan wistar ditandai dengan BB lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol (Tabel 1). Hipotiroid yang diinduksi PTU meningkatkan BB ditunjukkan pada studi menggunakan hewan uji sebelumnya (Çelik *et al.*, 2000; Hidayat & Susbiantonny, 2018).

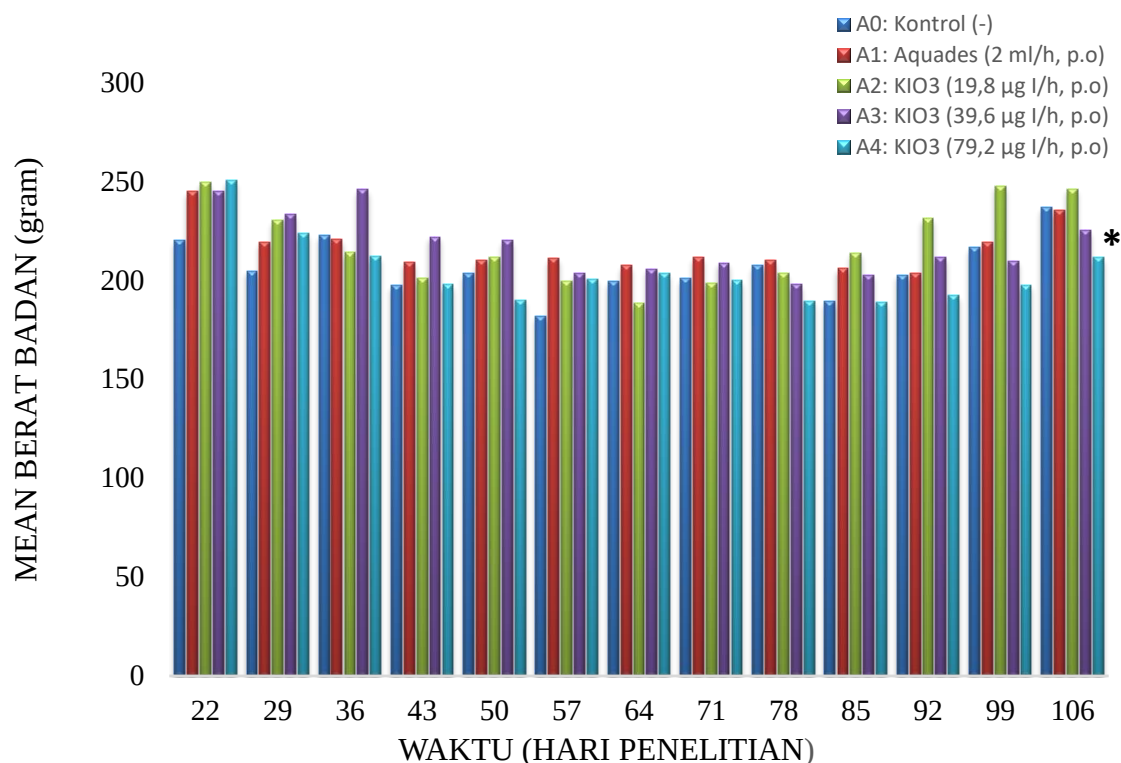
Tabel 2. Rerata kadar TSH, FT4 dan TPOAb setelah pemberian KIO₃ melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid dibandingkan dengan kontrol. **Post hoc Mann-Whitney*: $p < 0.05$ dibandingkan dengan kontrol.

Kelompok	n	TSH (μ IU/ml)	FT4 (ng/dl)	TPOAb (IU/ml)
A0: Kontrol (-)	6	$1,36 \pm 0,32$	$1,24 \pm 0,21$	$2,05 \pm 0,67$
A1: Aquades (2 ml/h, p.o)	6	$1,16 \pm 0,29$	$1,24 \pm 0,14$	$2,13 \pm 0,69$
A2: KIO ₃ (19,8 μ gI/h, p.o)	6	$1,11 \pm 0,23$	$1,35 \pm 0,23$	$2,12 \pm 0,67$
A3: KIO ₃ (39,6 μ gI/h, p.o)	6	$7,08 \pm 4,27^*$	$0,90 \pm 0,49$	$2,27 \pm 0,19$
A4: KIO ₃ (79,2 μ gI/h, p.o)	6	$0,42 \pm 0,41^*$	$1,80 \pm 0,30^*$	$2,40 \pm 0,74$

Rerata kadar TSH, FT4 dan TPOAb mengalami perbedaan setelah pemberian KIO₃ melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid ditunjukkan pada Tabel 2. Pada kelompok dengan pemberian KIO₃ dosis 19,8 μ gI/hari melalui rute oral selama 12 minggu, rerata kadar TSH dan FT4 tidak berbeda bermakna dengan kontrol ($1,36 \pm 0,32$ μ IU/ml; $1,24 \pm 0,21$ ng/dl) ($p > 0,05$). Pada kelompok dengan pemberian KIO₃ dosis 39,6 μ gI/hari melalui rute oral selama 12 minggu, rerata kadar TSH ($7,08 \pm 4,27$ μ IU/ml) lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ($1,36 \pm 0,32$ μ IU/ml) ($p < 0,05$), dan rerata kadar FT4 tidak berbeda bermakna dengan kontrol ($1,24 \pm 0,21$ ng/dl) ($p > 0,05$). Pada kelompok dengan pemberian KIO₃ dosis 79,2 μ gI/hari melalui rute oral selama 12 minggu, rerata kadar TSH ($0,42 \pm 0,41$ μ IU/ml) lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ($1,36 \pm 0,32$ μ IU/ml) ($p < 0,05$), dan rerata kadar FT4 ($1,80 \pm 0,30$ ng/dl) lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan kontrol ($1,24 \pm 0,21$ ng/dl) ($p < 0,05$). Pada semua kelompok dengan pemberian KIO₃ melalui

rute oral selama 12 minggu, rerata kadar TPOAb tidak berbeda bermakna dengan dengan kontrol ($2,05 \pm 0,67$ IU/ml) ($p > 0,05$).

Rerata berat badan mengalami perbedaan setelah pemberian KIO_3 melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid dengan kontrol ditunjukkan pada Gambar 1. Pada kelompok dengan pemberian KIO_3 dosis $79,2 \mu\text{gI/hari}$ melalui rute oral selama 12 minggu, rerata berat badan ($211,45 \pm 13,202$ gram) lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol ($236,60 \pm 6,558$ gram) ($p < 0,05$).



Gambar 1. Rerata BB setelah pemberian KIO_3 melalui rute oral selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid dibandingkan dengan kontrol. Data disajikan sebagai mean $\pm$ S.D. Pemberian KIO_3 dimulai pada penelitian hari ke-22 s.d 105. **Post hoc Mann-Whitney*: $p < 0.05$ dibandingkan dengan kontrol.

Efek kelebihan iodium pada kelenjar tiroid dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu hipotiroidisme, hipertiroidisme dan tiroiditis (Leung & Braverman, 2014). *Potassium iodate* (KIO_3) pada dosis $19,8 \mu\text{gI/hari}$ melalui rute oral selama 12 minggu tidak menyebabkan gangguan fungsi tiroid (eutiroid) pada tikus jantan wistar hipotiroid ditandai dengan dengan kadar TSH dan kadar FT4 yang tidak berbeda dengan kontrol (Tabel 2). *Potassium iodate* (KIO_3) pada dosis $19,8 \mu\text{gI/hari}$ merupakan hasil konversi $1,100 \mu\text{gI/hari}$ yang merupakan batas atas toleransi asupan iodium untuk orang dewasa, wanita hamil, dan menyusui yang direkomendasikan oleh *US Institute of Medicine* (Zimmermann, 2013). *Potassium iodate* (KIO_3) pada dosis $19,8 \mu\text{gI/hari}$ melalui rute oral selama 12 minggu dapat ditoleransi dengan baik tanpa menyebabkan gangguan fungsi tiroid pada hipotiroid yang diinduksi PTU .

Potassium iodate (KIO_3) pada dosis 39,6 $\mu\text{gI/hari}$ melalui rute oral selama 12 minggu menyebabkan hipotiroid subklinis pada tikus jantan wistar hipotiroid ditandai dengan kadar TSH yang lebih tinggi, dan kadar FT4 yang tidak berbeda dengan kontrol (Tabel 2). Peningkatan kadar TSH pada hipotiroid subklinis menunjukkan telah terjadi hipofungsi tiroid ringan. Hal ini disebabkan karena hubungan antara TSH dengan FT4 disirkulasi bersifat *log-linear* didasarkan pada mekanisme umpan balik negatif hipotalamus-hipofisis-tiroid (H-P-T) (Hidayat & Susbiantonny, 2018), sehingga FT4 yang berkurang dalam jumlah kecil akan berkorelasi dengan peningkatan logaritmik TSH (Gourmelon *et al.*, 2019). Konsentrasi iodium yang tinggi menyebabkan terjadinya penurunan ringan kadar hormon tiroid dan peningkatan kadar TSH ke batas atas kisaran normal telah dilaporkan pada beberapa penelitian. Kegagalan adaptasi terhadap efek *Wolff-Chaikoff* akut diperkirakan merupakan mekanisme yang mendasarinya. Kegagalan adaptasi dapat disebabkan karena sel-sel tiroid mengalami kerusakan akibat keadaan patologis yang dialami sebelumnya, dan antitiroid terbukti sebagai salah satu faktor risiko penyebab kegagalan adaptasi tersebut (Leung & Braverman, 2014).

Hipertiroidisme yang diinduksi iodium telah dilaporkan berasal dari berbagai penyakit tiroid dan bukan merupakan entitas etiologi tunggal (Roti & Degli, 2001). *Potassium iodate* (KIO_3) pada dosis 79,2 $\mu\text{gI/hari}$ melalui rute oral selama 12 minggu menyebabkan hipertiroid pada tikus jantan wistar hipotiroid ditandai dengan kadar TSH yang lebih rendah dan kadar FT4 yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol (Tabel 2). Mekanisme hipertiroid yang diinduksi iodida tidak sepenuhnya diketahui, diperkirakan keadaan tersebut dapat terjadi akibat proliferasi sel-sel tiroid menginduksi peningkatan fiksasi mutasi dan merangsang berkembangnya nodul otonom yang tidak atau kurang responsif terhadap regulasi dalam menanggapi konsentrasi TSH seperti yang sering dijumpai pada hipotiroidisme akibat defisiensi iodium jangka panjang. Pada keadaan tersebut, dosis tinggi iodium menyebabkan produksi hormon tiroid meningkat (Shahid & Sharma, 2019). Selain penggunaan antitiroid, faktor risiko paparan iodium berlebih menyebabkan hipertiroidisme juga dilaporkan terjadi pada kekurangan iodium, penyakit tiroid, gondok nodular, penyakit *Graves*’, dan pengobatan *amiodarone* atau *interferon-alpha* (Ozturk *et al.*, 2021; Roti & Degli, 2001).

Autoimunitas tiroid dapat terjadi akibat konsentrasi iodium yang tinggi di sel-sel tirosit memicu terbentuknya ROS secara berlebihan yang dihasilkan selama proses *trapping*, oksidasi, dan organifikasi menyebabkan peningkatan stres dan kerusakan sel oksidatif yang merangsang tirosit untuk memproduksi dan mensekresikan sitokin dan kemokin sehingga terjadi rekrutmen sel-sel limfosit ke tiroid untuk bertemu dengan *auto-antigen* utama yang terlibat dalam patogenesis (Luo *et al.*, 2014). Tiga target utama antigen terhadap antibodi tiroid adalah reseptor tirotropin (TSHR), tiroglobulin, dan antigen mikrosomal tiroid (TPO) (Chistiakov,

2005). *Potassium iodate* (KIO_3) pada semua dosis melalui rute oral selama 12 minggu tidak menyebabkan autoimunitas tiroid pada tikus jantan wistar hipotiroid (Tabel 2). Iodium sebagai penyebab autoimunitas tiroid pada manusia dan hewan masih menjadi kontroversi. Hasil studi ini sejalan dengan penelitian *in vivo* yang menunjukkan bahwa iodium yang berasal dari iodida tidak menginduksi tiroiditis autoimun pada tikus strain *outbred*, tetapi pada tikus strain *inbred* yang rentan memiliki tingkat kejadian tiroiditis autoimun yang tinggi dan merespon iodida dengan peningkatan autoimunitas tiroid (John *et al.*, 2004)

Fungsi tiroid normal, hormon tiroid mempengaruhi jalur utama metabolisme secara optimal melalui aksi di otot rangka, hati, otak, lemak putih, lemak coklat, dan pankreas untuk mengendalikan keseimbangan energi (Liu & Brent, 2010; Mullur *et al.*, 2014). *Potassium iodate* (KIO_3) pada dosis 19,8 $\mu\text{gI/hari}$ dan 39,6 $\mu\text{gI/hari}$ melalui rute oral selama 12 minggu tidak menyebabkan perubahan BB pada tikus jantan wistar hipotiroid (Gambar 1). Pada eutiroid dan hipotiroid subklinis, konsentrasi hormon tiroid sebagai regulator kunci metabolisme berada pada kisaran fisiologis. Karena hormon tiroid tetap berfungsi secara optimal dalam mempengaruhi jalur utama metabolisme dengan mengatur penyimpanan dan pelepasan energi sehingga keseimbangan energi tetap terkendali maka perubahan BB tidak terjadi (Liu & Brent, 2010; Sinha *et al.*, 2018). Sebaliknya, KIO_3 pada dosis 79,2 $\mu\text{gI/hari}$ melalui rute oral selama 12 minggu menurunkan BB tikus jantan wistar hipotiroid (Gambar 1). Status hormon tiroid berkorelasi dengan berat badan dan pelepasan energi. Hormon tiroid diproduksi dan disekresikan oleh kelenjar tiroid dalam jumlah yang berlebihan pada hipertiroid. Kadar hormon tiroid yang tinggi menyebabkan keadaan hipermetabolik yang berdampak pada peningkatan pelepasan energi, kadar kolesterol rendah, peningkatan lipolisis, dan glukoneogenesis, sehingga menyebabkan penurunan BB (Mullur *et al.*, 2014).

Sistem tiroid dirancang untuk mempertahankan homeostasis dalam organisme, kadar hormon tiroid mungkin mencerminkan perubahan fisiologis hanya untuk waktu yang terbatas relatif segera sesudah terpapar (Jahnke *et al.*, 2004). Sintesis hormon tiroid dan anatomi kelenjar tiroid pada manusia dan hewan laboratorium tampak memiliki kesamaan. Namun, harus diingat bahwa pada efek yang diamati dalam studi toksisitas hewan pengerat, diperlukan pertimbangan yang sangat hati-hati sebelum mengasumsikan bahwa paparan serupa pada manusia akan menyebabkan efek yang juga serupa (Choksi *et al.*, 2003).

4. Kesimpulan

Potassium iodate (KIO_3) pada dosis 19,8 $\mu\text{gI/hari}$ tidak menyebabkan gangguan fungsi tiroid, hipotiroid subklinis ditemukan pada pemberian KIO_3 dosis 39,6 $\mu\text{gI/hari}$, dan hipertiroid disertai penurunan BB ditemukan pada pemberian KIO_3 dosis 79,2 $\mu\text{gI/hari}$ melalui rute oral

selama 12 minggu pada tikus jantan wistar hipotiroid. Iodat tidak menyebabkan autoimunitas tiroid.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih disampaikan kepada Kepala Kepala Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Magelang, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta, Peneliti, dan Teknisi Litkayasa Balai Litbang Kesehatan Magelang atas dukungannya.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap studi dan publikasi naskah ini.

Daftar Pustaka

- Aakre, I., Bjørø, T., Norheim, I., Strand, T. A., Barikmo, I., dan Henjum, S. (2015). Excessive Iodine Intake and Thyroid Dysfunction Among Lactating Saharawi Women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 31, 279–284.
- Bianco, A. C., Anderson, G., Forrest, D., Galton, V. A., Gereben, B., Kim, B. W., Kopp, P. A., Liao, X. H., Obregon, M. J., Peeters, R. P., Refetoff, S., Sharlin, D. S., Simonides, W. S., Weiss, R. E., dan Williams, G. R. (2014). American Thyroid Association Guide To Investigating Thyroid Hormone Economy And Action In Rodent And Cell Models. *Thyroid*, 24(1), 88–168. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0109>
- Çelik, I., Türkoğlu, V., dan Yeğin, E. (2000). Effects of Propylthiouracil-Induced Hypothyroidism on Plasma Lipid Table in Rabbits. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 24(2), 149–152.
- Chistiakov, D. A. (2005). Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Autoimmune Diseases*, 2(1), 1.
- Choksi, N. Y., Jahnke, G. D., St. Hilaire, C., dan Shelby, M. (2003). Role of Thyroid Hormones in Human and Laboratory Animal Reproductive Health. *Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology*, 68(6), 479–491.
- Ekott, E., dan Etukudo, U. (2017). Iodine Stability in Commercial Salt Brands in Nigeria. *International Journal of Engineering and Technical Research (IJETR)*, 7(3), 10–13.
- Erhirhie, E. O., Ekene, N. E., dan Ajaghaku, D. L. (2014). Guidelines On Dosage Calculation And Stock Solution Preparation In Experimental Animals' Studies. *Nat Sci Res*, 4(18), 100–106.
- Gourmelon, R., Donadio-Andréi, S., Chikh, K., Rabilloud, M., Kuczewski, E., Gauchez, A. S., Charrié, A., Brard, P. Y., Andréani, R., Bourre, J. C., Waterlot, C., Guédel, D., Mayer, A., Disse, E., Thivolet, C., Boullay, H. Du, Falandry, C., Gilbert, T., François-Joubert, A., Vignoles, A., Ronin, C., dan Bonnefoy, M. (2019). Subclinical Hypothyroidism: is it Really Subclinical with Aging? *Aging and Disease*, 10(3), 520–529.
- Heli, R., Mahdi, C., dan Prasetyawan, S. (2014). The Effect of KIO3 and KI Salt Towards Iodine Levels (I2) in Urine, Malondialdehyde (MDA) and The Histology of Thyroid Gland of Goitrogenic Rat. *J. Pure App. Chem. Res*, 3(3), 123–130.
- Hidayat, T., dan Susbiantonny, A. (2018). Pengaruh Hipotiroid Terhadap Berat Badan Dan Konsumsi Pakan Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Media Gizi Mikro Indonesia*, 10(1), 65–76. <https://doi.org/10.22435/mgmi.v10i1.1004>
- Hidayat, T., Susbiantonny, A., dan Yunitawati, D. (2015). Pengaruh Ekstrak Etanol Ciplukan Terhadap Penurunan Kadar Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Tikus Jantan Galur Wistar Induksi Propylthiouracil. *Media Gizi Mikro Indonesia*, 7(1), 11–24.
- Hubrecht, R., dan Kirkwood, J. (2010). *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*: (8th ed.). Universities Federation for Animal

- Welfar. <https://doi.org/10.1002/9781444318777>
- Hussein, A. E. A. M., Abbas, A. M., El Wakil, G. A., Elsamanoudy, A. Z., dan El Aziz, A. A. (2012). Effect Of Chronic Excess Iodine Intake On Thyroid Function And Oxidative Stress In Hypothyroid Rats. *Bull. Egypt. Soc. Physiol. Sci*, 90(5), 617–625.
- Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. (2001). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc* (Iodine). National Academies Press (US).
- Jahnke, G. D., Choksi, N. Y., Moore, J. A., dan Shelby, M. D. (2004). Thyroid Toxicants: Assessing Reproductive Health Effects. *Environmental Health Perspectives*, 112(3), 363–368. <https://doi.org/10.1289/ehp.6637>
- John, R., Gary, D., Steven, G. S., dan Amata, R. (2004). Toxicological Profile for Iodine. In *U.S. Department of Health and Human Services* (Issue April). Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Khalawi, A. A., Al-Robai, A. A., Khoja, S. M., dan Shaker Ali, S. (2013). Can Nigella Sativa Oil (Sno) Reverse Hypothyroid Status Induced By PTU In Rat? Biochemical And Histological Studies. *Life Sci*, 10(2), 802–811.
- Karbownik-Lewinska, M., Stepniak, J., Milczarek, M., dan Lewinski, A. (2015). Protective Effect of KI in mtDNA in Porcine Thyroid: Comparison with KIO₃ and nDNA. *Eur J Nutr*, 54(2), 319–323.
- Leung, A. M., dan Braverman, L. E. (2014). Consequences of Excess Iodine. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(3), 136–142.
- Li, Q., Mair, C., Schedle, K., Hammerl, S., Schodl, K., dan Windisch, W. (2012). Effect Of Iodine Source And Dose On Growth And Iodine Content In Tissue And Plasma Thyroid Hormones In Fattening Pigs. *Eur J Nutr*, 51(6), 685–691.
- Liu, Y. Y., dan Brent, G. A. (2010). Thyroid Hormone Crosstalk With Nuclear Receptor Signaling In Metabolic Regulation. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 21(3), 166–173.
- Luo, Y., Kawashima, A., Ishido, Y., Yoshihara, A., Oda, K., Hiroi, N., Ito, T., Ishii, N., dan Suzuki, K. (2014). Iodine Excess As An Environmental Risk Factor For Autoimmune Thyroid Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(7), 12895–12912. <https://doi.org/10.3390/ijms150712895>
- Marković, L., Mihailović-Vučinić, V., dan Artonović, J. (2010). Hormones Of Thyroid Gland In Sera Of Rats Treated With Different Dose Of Concentrated Potassium Iodine Solutions. *Srp Arh Celok Lek*, 138(5–6), 323–327.
- Milczarek, M., Stepniak, J., Lewinski, A., dan Karbownik-Lewinska, M. (2013). Potassium Iodide, But Not Potassium Iodate, As A Potential Protective Agent Against Oxidative Damage To Membrane Lipids In Porcine Thyroid. *J Thyroid Res*, 6(1).
- Mullur, R., Liu, Y. Y., dan Brent, G. A. (2014). Thyroid Hormone Regulation Of Metabolism. *Physiological Reviews*, 94(2), 355–382. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
- Nambiar, P. R., Palanisamy, G. S., Okerberg, C., Wolford, A., Walters, K., Buckbinder, L., dan Reagan, W. J. (2014). Toxicities Associated with 1-month Treatment with Propylthiouracil (PTU) and Methimazole (MMI) in Male Rats. *Toxicologic Pathology*, 42(6), 970–983.
- Ozturk, T., Sengul, D., dan Sengul, I. (2021). Jod-Basedow Phenomenon: Phenomenal Thyrotoxicosis? *Sanamed*, 16(3), 221–226. <https://doi.org/10.24125/sanamed.v16i3.531>
- Paget, G. E., dan Barnes, J. M. (1964). Toxicity Test. In D. R. Laurence dan A. L. Bacharach (Eds.), *Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics*, 1, pp. 135–166. Academic Press London and New York.
- Park, S. H., dan Song, M. Y. (2016). Effects Of Aerobic And Anaerobic Exercise On Spatial Learning Ability In Hypothyroid Rats: A Pilot Study. *Journal of Physical Therapy Science*, 28(12), 3489–3492. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.3489>

- Roti, E., dan Degli, U. E. (2001). Iodine Excess And Hyperthyroidism. *Thyroid*, 11(5), 493–500. <https://doi.org/10.1089/105072501300176453>
- Shahid, M. A., dan Sharma, S. (2019). Physiology, Thyroid Hormone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
- Sinha, R. A., Singh, B. K., dan Yen, P. M. (2018). Direct Effects Of Thyroid Hormones On Hepatic Lipid Metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 259–269. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.10>
- Sun, R., Wang, J., Li, X., Li, L., Yang, J., Ren, Y., Xi, Y., dan Sun, C. (2015). Effect Of Iodine Intake on p14ARF and p16INK4a expression In Thyroid Papillary Carcinoma In Rats. *Med Sci Monit*, 21, 2288–2293. <https://doi.org/10.12659/MSM.893486>
- Welch-White, V., Dawkins, N., Graham, T., dan Pace, R. (2013). The Impact Of High Fat Diets On Physiological Changes In Euthyroid And Thyroid Altered Rats. *Lipids Health Dis*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-100>
- Wilson, G., Mooradian, A., Alexandraki, I., dan Samrai, G. (2011). Chapter 35 - Endocrinology. In R. E. Rakel & D. P. Rakel (Eds.), *Textbook of Family Medicine (Eighth Edition)* (Eighth Edi, pp. 756–801). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1160-8.10035-1>
- World Health Organization. (2001). *Assessment Of Iodine Deficiency Disorders And Monitoring Their Elimination : A Guide For Programme Managers* (2nd ed., pp. 1–99). World Health Organization.
- World Health Organization. (2007). *Assessment Of Iodine Deficiency Disorders And Monitoring Their Elimination : A Guide For Programme Managers* (3rd ed., pp. 1–107). World Health Organization.
- World Health Organization. (2014). Guideline: Fortification Of Food-Grade Salt With Iodine For The Prevention And Control Of Iodine Deficiency Disorders. In *Who Guideline*. World Health Organization.
- Zhixin, Y., Chang, D., Daixing, H., Denghui, W., Jiang, Z., dan Xinliang, S. (2021). Correlation Between Body Mass Index And Clinicopathological Characteristics Of Papillary Thyroid Carcinoma. *Chinese Journal of Endocrine Surgery*, 15(5), 494–498. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn.115807-20201117-00346>
- Zimmermann, M. B. (2013). Iodine Deficiency And Excess In Children: Worldwide Status In 2013. *Endocr Pract*, 19(5), 839–846. <https://doi.org/10.4158/EP13180.RA>



© 2023 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/>).



Kajian Literatur: *Study Design* Dalam Farmakoepidemiologi Untuk Mengetahui Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Herleeyana Meriyani, Dwi Arymbhi Sanjaya*, Rr Asih Juanita dan Nyoman Budiarta Siada

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

*email korespondensi: arymbhi@unmas.ac.id

Diterima 02 Juni 2022, Disetujui 09 Februari 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: Penelitian terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat dilakukan dengan berbagai *study design*. *Study design* merupakan salah satu titik kritis dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran kelebihan dan kekurangan dari *study design* yang digunakan dalam penelitian farmakoepidemiologi tentang resistensi bakteri terhadap antibiotik. Pencarian literatur dilakukan secara elektronik untuk artikel yang dipublikasikan tahun 2011 hingga 30 Juni 2021 pada basis data EBSCO, Plos One, Proquest, PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kriteria inklusi meliputi *original article* dengan desain *cohort* (*prospective* dan *retrospective*), *case control*, *cross-sectional* dan *ecological study*; memiliki *Digital Object Identifier* (DOI); dipublikasi 10 tahun terakhir; serta menggunakan Bahasa Inggris. Artikel dalam bentuk review, tidak merupakan *full text*, dan artikel dengan jumlah sampel penelitian yang tidak jelas tidak disertakan dalam kajian ini. Artikel yang terkumpul dari 6 database sejumlah 209 artikel (EBSCO 45 artikel, Plos One 42 artikel, ProQuest 32 artikel, PubMed 68 artikel, ScienceDirect 19 artikel dan Google Scholar 3 artikel). Duplikasi artikel dieksklusi (29 artikel). Artikel tidak memenuhi kriteria inklusi (86 artikel), 64 artikel tidak relevan dengan tujuan penelitian, sehingga diperoleh 30 artikel dalam studi ini. Rancangan penelitian pada penelitian ini yaitu *case-control* (2 artikel), *cohort-prospective* (14 artikel), *cohort-retrospective* (5 artikel), *cross-sectional* (8 artikel) dan *ecological study* (1 artikel). Masing-masing rancangan memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Pemilihan desain studi dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik dilakukan sesuai dengan tujuan penelitian, jenis paparan yang diamati, jenis *outcome* serta tipe penelitian (*comparative*, *correlative study*) serta ketersediaan sumber daya dalam melakukan penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik.

Kata kunci: Desain studi; farmakoepidemiologi; resistensi bakteri terhadap antibiotik

Abstract. Literature review: Study design in pharmacoepidemiology for antibiotic resistance study. Research related to antibiotic resistance is conduct with various study designs. The study design is critical point in antibiotic resistance research. The aim of this study was to provide an overview of the advantages and disadvantages of the study design used in pharmacoepidemiological research on antibiotic resistance. Searches were conducted electronically from January 2011 until June 30, 2021, on several databases such as EBSCO, Plos One, Proquest, PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. Inclusion criteria were original articles with cohort designs (*prospective* and *retrospective*), *case-control*, *cross-sectional* and *ecological studies*; have a *Digital Object Identifier* (DOI); published in the last 10 years; and articles in English. The article that was not included in the study were: article review, no full text available, and articles with unclear sample size. Articles collected from 6 databases were 209 articles (EBSCO 45 articles, Plos One 42 articles, ProQuest 32 articles, PubMed 68 articles, ScienceDirect 19 articles, and Google Scholar 3 articles). Twenty-nine duplicates were

removed. Eighty-six articles did not meet the inclusion criteria, 64 articles were not relevant to the research objectives, and thus 30 articles were included in this study. Several study designs used in the study of antibiotic resistance are case-control (2 articles), cohort prospective (14 articles), cohort retrospective (5 articles), cross-sectional (8 articles) and ecological studies (1 articles). Each design has its own advantages and disadvantages. The choice of study design in antibiotic resistance study depended on the purpose of the study, the type of exposure observed, the type of outcome, and the type of research (comparative, correlative study) as well as the availability of resources in conducted research on antibiotic resistance.

Keywords: Study design; pharmacoepidemiology; antibiotic resistance

1. Pendahuluan

Antibiotik memiliki peran yang sangat penting dalam penatalaksanaan dan prognosis pasien yang mengalami infeksi bakteri. Selama beberapa dekade terakhir, antibiotik mampu menurunkan mortalitas dan morbiditas pada pasien infeksi (Friedman *et al.*, 2016). Namun penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat mengakibatkan peningkatan risiko resistensi bakteri terhadap antibiotik. Beberapa studi menunjukkan peningkatan penggunaan antibiotik dapat menimbulkan perubahan resistensi bakteri terhadap antibiotik (Farida *et al.*, 2020; Ziółkowski *et al.*, 2018).

Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan salah satu ancaman global yang menimbulkan berbagai permasalahan dalam dunia kesehatan. Badan kesehatan dunia mendeskripsikan resistensi bakteri terhadap antibiotik dengan sebutan “*nightmare bacteria*,” yang mengancam jiwa seluruh masyarakat di setiap belahan dunia. *Centers for Disease Control and Prevention* melaporkan, pada tahun 2017, sebanyak 2,8 juta kasus infeksi terjadi akibat bakteri multi resisten di Amerika Serikat dan lebih dari 35.000 kematian terjadi akibat infeksi tersebut. Peningkatan infeksi dan kematian yang disebabkan oleh resistensi bakteri merupakan tantangan yang harus diselesaikan (CDC, 2019; Fatmah *et al.*, 2019; Sanjaya *et al.*, 2022).

Laporan *Global Review* pada 2016 yang menggambarkan model simulasi penduduk dunia, ditemukan prediksi bahwa kejadian resistensi bakteri akan menjadi pembunuh nomor satu di dunia pada tahun 2050, yang menyebabkan kematian pada setidaknya 10 juta jiwa per tahun dengan angka kejadian tertinggi terjadi di Asia (Aslam *et al.*, 2018). Berbagai masalah timbul akibat terjadinya resistensi bakteri, antara lain dapat terjadinya infeksi yang disebabkan oleh bakteri resisten terhadap berbagai antibiotik (*multidrug-resistance*) (Gupta *et al.*, 2017).

Penelitian terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik telah banyak dilakukan. Terdapat beberapa desain studi yang dapat digunakan untuk mengevaluasi resistensi bakteri terhadap antibiotik. Masing-masing desain studi memiliki kekurangan dan kelebihan. Pemilihan desain studi dalam suatu penelitian farmakoepidemiologi merupakan salah satu titik kritis dalam keberhasilan dan keabsahan dari rangkaian penelitian tersebut (Trevisan *et al.*, 2021). Antara desain satu dengan lainnya memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing. Pemilihan

desain studi pada penelitian terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik dilakukan berdasarkan tujuan serta outcome yang diharapkan. Pemilihan desain studi yang tidak sesuai berdampak pada penarikan kesimpulan yang tidak tepat (Schweitzer *et al.*, 2020). Schechner *et al.*, (2013) menyebutkan terdapat beberapa jenis studi yang dapat digunakan untuk mengetahui kejadian resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik yang meliputi *case-control studies*, *cohort studies*, *ecological studies*, *non-randomized intervention (quasi experimental or before-after) studies*, dan *randomized controlled trials*. Pemilihan jenis desain studi tersebut, ditentukan dari tujuan, parameter yang ingin diamati untuk melihat resistensi bakteri terhadap antibiotik, pengendalian terhadap variabel pengganggu serta pengukuran *outcome* yang ingin dicapai dalam suatu penelitian. Akan tetapi, setiap jenis desain studi juga memiliki kekurangan dan kelebihan yang dapat berdampak pada proses penyimpulan hasil dari penelitian. Maka dari itu, kajian literatur untuk memahami kekurangan dan kelebihan dari setiap desain studi guna mengetahui gambaran resistensi suatu bakteri menjadi sangat penting (Schechner *et al.*, 2013). Kajian literatur ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai kelebihan dan kekurangan dari beberapa desain studi terkait dengan penelitian mengenai resistensi bakteri terhadap antibiotik dengan pendekatan farmakoepidemiologi. Penelitian ini juga dapat menjadi dasar pertimbangan dalam pemilihan desain studi untuk penelitian terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik.

2. Bahan dan Metode

Kajian literatur ini merupakan suatu *narrative review* yang dilakukan dengan menggunakan artikel berupa hasil penelitian yang telah dipublikasikan dalam jurnal internasional yang memiliki *Digital Object Identifier* (DOI) dan dipublikasikan tahun 2011-2021. Pencarian terhadap informasi dilakukan secara elektronik hingga pada 30 Juni 2021. Basis data yang digunakan untuk mencari pustaka adalah EBSCO, Plos One, Proquest, PubMed, ScienceDirect dan Google Scholar.

Pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang kemudian disusun dengan menggunakan *Boolean Logic* menjadi sebuah protokol pencarian. Protokol pencarian yang digunakan untuk melakukan pencarian pada semua *database* yaitu “Antibiotik Resistance” AND “studi (Cohort OR Crossectional OR Ecological OR “Case Control”) AND Pharmacoepidemiology NOT “Review of literature or literature review or meta-analysis or systematic review”.

Artikel yang ditemukan pada basis data kemudian diskriming berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi desain studi yang digunakan berupa *cohort (prospective dan retrospective) study*, *case control study*, *cross-sectional* dan *ecological study*; artikel memiliki *Digital Object Identifier* (DOI); artikel yang dipublikasi paling lama 10 tahun terakhir,

serta menggunakan Bahasa Inggris Artikel dalam bentuk review, artikel tidak merupakan *full text*, dan artikel dengan jumlah sampel penelitian yang tidak jelas tidak disertakan dalam kajian ini. Data berupa literatur-literatur yang diperoleh kemudian dianalisis dengan teknik deskriptif kualitatif secara deduktif.

3. Hasil dan Pembahasan

Artikel yang terkumpul dari pencarian pada 6 database sejumlah 209 artikel yang diperoleh dari EBSCO sebanyak 45 artikel, Plos One sebanyak 42 artikel, ProQuest sebanyak 32 artikel, PubMed sebanyak 68 artikel, ScienceDirect sebanyak 19 artikel dan Google Scholar 3 artikel. Setelah itu, skrining dilakukan berdasarkan duplikasi serta kriteria inklusi dan eksklusi. Dua puluh sembilan artikel dieksklusi karena duplikasi. Sebanyak 86 artikel tidak memenuhi kriteria inklusi, sehingga tersisa 94 artikel. Hasil skrining *full text* diketahui sebanyak 64 artikel tidak relevan dengan tujuan penelitian, sehingga diperoleh 30 artikel yang digunakan dalam studi literatur ini dengan karakteristik yang dapat dilihat pada Tabel 1. Alur pencarian artikel disusun sesuai panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) yang tertera pada Gambar 1.

Hasil pencarian dengan beberapa kombinasi kata kunci, ditemukan beberapa macam desain studi yang dapat digunakan untuk mengetahui kejadian resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik. Desain studi yang dapat digunakan tersebut diantaranya studi *case control* (2 artikel), *cohort prospective* (14 artikel), *cohort retrospective* (5 artikel), *cross-sectional* (8 artikel) dan *ecological study* (1 artikel). Menurut sudut pandang farmakoepidemiologi, dalam melakukan studi resistensi bakteri terhadap antibiotik, terdapat beberapa faktor yang menentukan rancangan desain studi, antara lain: variasi dalam *outcome* yang ingin dicapai, variasi dalam tujuan penelitian, penentuan populasi dan metode *sampling*, jenis infeksi dan bakteri penginfeksi yang diamati, serta durasi pengamatan. Secara ringkas, kelebihan dan kekurangan masing-masing desain studi dapat dilihat pada Tabel 2.

3.1. Desain studi *case-control*

Desain studi *case-control* merupakan salah satu desain studi epidemiologi yang digunakan untuk membandingkan pasien yang terinfeksi oleh bakteri yang resisten dengan pasien yang terinfeksi oleh bakteri yang sensitif. Rancangan ini juga digunakan untuk menganalisis hubungan antara paparan antibiotik dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Pemilihan sumber populasi, pemilihan kelompok kontrol, dan pengukuran penggunaan antibiotik yang beragam (misalnya menggunakan *prescribed daily dose* (PDD) atau *defined daily dose* (DDD)) merupakan tantangan dalam menggunakan rancangan desain studi *case-control* untuk melakukan penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik. Adanya variasi

tersebut sangat berdampak pada interpretasi hasil serta penarikan kesimpulan (Abbara *et al.*, 2022).

Pemilihan kelompok terpapar dan kelompok kontrol dalam desain studi *case-control* menggunakan sampel yang telah dipilih menggunakan metode *sampling* tertentu, sehingga desain studi ini tidak dapat digunakan untuk mengamati dan menghitung angka kejadian pada tingkat populasi. Pemilihan kelompok terpapar dan kelompok kontrol dalam desain studi *case-control* rentan terhadap bias seleksi, sehingga memerlukan metode *sampling* tertentu (Steinke, 2019; Strom *et al.*, 2020a). Selain itu, dalam desain studi *case-control* rawan terjadi *recall bias* yang disebabkan kelompok terpapar dan kelompok kontrol sulit mengingat kembali riwayat paparan yang dialami terutama jika paparan sudah dilewati selama bertahun-tahun (Schechner *et al.*, 2013).

Penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik yang menggunakan desain studi *case-control*, pemilihan kelompok kontrol yang spesifik sesuai dengan tujuan penelitian menjadi komponen yang paling krusial (Abbara *et al.*, 2022; Alnajjar *et al.*, 2019; Chaname Pinedo *et al.*, 2020). Kelompok kontrol harus dipilih dari populasi yang sama dari kelompok kasus. Apabila pemilihan kelompok kontrol tidak mewakili populasi, maka akan terjadi bias dalam penentuan hasil dan penarikan kesimpulan. Pemilihan kelompok kontrol pada penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik yang menggunakan desain studi *case-control* dapat dilakukan dengan cara, yaitu melakukan pemilihan pasien yang memiliki hasil kultur bakteri yang sensitif terhadap antibiotik, atau melakukan pengambilan sampel dari pasien yang dirawat inap atau pasien rawat jalan yang beresiko tertular infeksi (Schechner *et al.*, 2013).

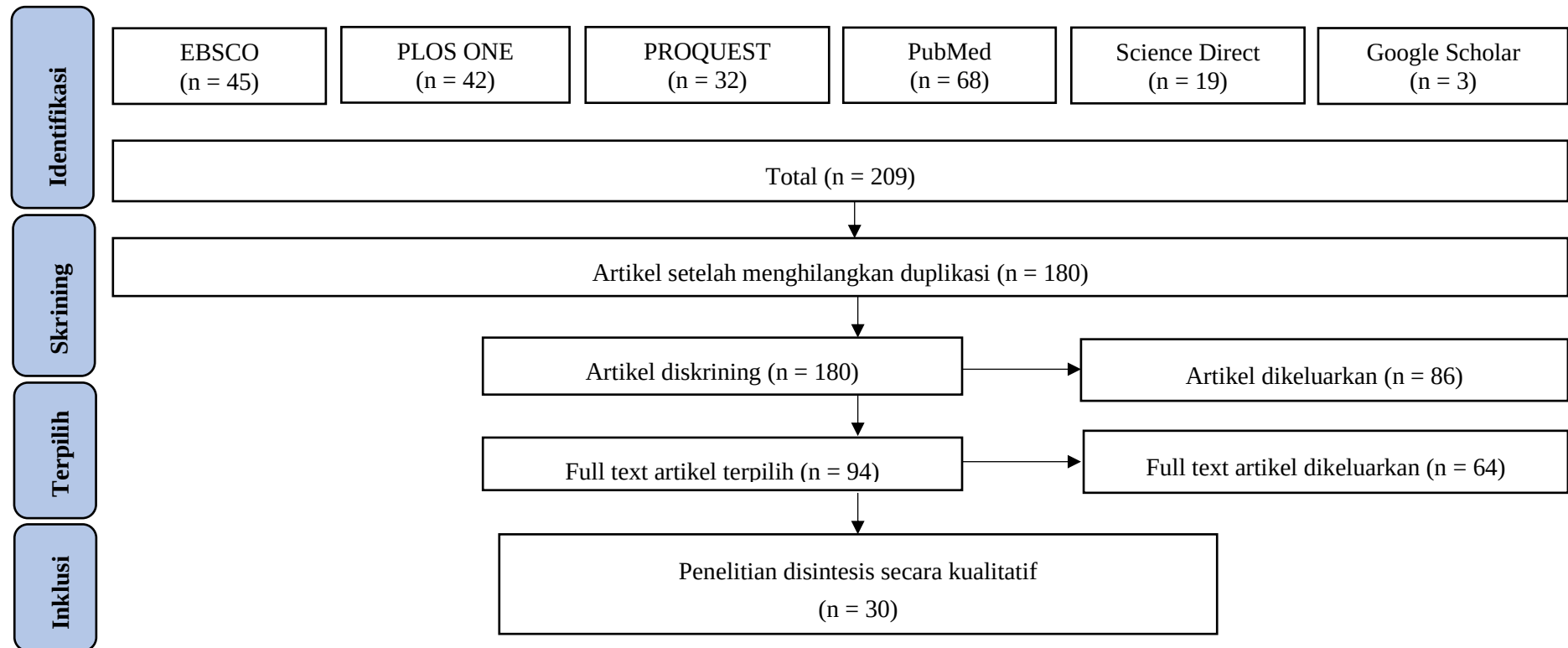
Faktor pengganggu yang dapat mempengaruhi penarikan kesimpulan pada penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik dengan menggunakan desain studi *case-control*, antara lain: adanya penyakit komorbid dan tingkat keparahan penyakit. Adanya penyakit komorbid atau meningkatnya keparahan penyakit dapat meningkatkan resiko pasien terinfeksi bakteri yang resisten. Selain itu, penggunaan antibiotik dalam jangka waktu yang panjang juga dapat terjadi pada pasien dengan penyakit komorbid. Faktor pengganggu tersebut dapat dikontrol untuk meminimalkan bias hasil dengan cara melakukan multivariat analisis untuk melihat pengaruh faktor pengganggu dan menggunakan sistem “*matching*” (Alnajjar *et al.*, 2019; Chaname Pinedo *et al.*, 2020; Steinke, 2019; Strom *et al.*, 2020a).

Tabel 1. Karakteristik literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari enam database yang termasuk kriteria inklusi dan sesuai tujuan penelitian. Keterangan: MRGN = *Multidrug-resistant Gram-negative*, TMP = Trimetoprim, ARS = *Antimicrobial resistances*, CRE = Carbapenemases, *E. coli* K1 = *Escherichia coli* antigen K1, ESBL = *Extended-spectrum b-lactamase*, ESBL-E = *Extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae*, ESBL-PE = *Extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae*, CIP-RE = *Ciprofloxacin-resistant*, ICU = *Intensive Care Unit*, CIVHD = *Continuous IV high-dose vancomycin infusion*, PHI = *Prosthetic Hip Infections*, MR = *Methicillin-resistant*, MRSA = *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*, SSI = *Surgical Site Infection*, TJA = *Total Joint Arthroplasty*, MDRO = *multidrug resistant organism*, VRE = *vancomycin-resistant Enterococcus*, OPAT = *Outpatient parenteral antimicrobial therapy*, VFs = *Virulence factors*, DM = Diabetes Mellitus, CoNS = *Coagulase-Negative Staphylococci*.

No	Referensi	Tujuan	Desain studi	Negara	Sumber isolat	
1	(Alnajjar <i>et al.</i> , 2019)	Untuk mengeksplorasi dampak dari penggunaan antibiotik pada perawatan sebelumnya dengan tingkat kejadian multidrug-resistant Gram-negative (MRGN) yang terdeteksi di rumah sakit.	<i>Case control</i>	Irlandia	Isolat	Rumah Sakit
2	(Chaname Pinedo <i>et al.</i> , 2020)	Untuk menyelidiki apakah paparan antibiotik non-fluoroquinolone sebelumnya meningkatkan risiko resistensi fluoro kuinolon pada <i>Escherichia coli</i> .	<i>Case control</i>	Belgia	Isolat	Rumah Sakit
3	(Rottier <i>et al.</i> , 2020)	Untuk mengetahui kematian yang disebabkan oleh resistensi antibiotik pada infeksi Gram-negatif di Belanda	<i>Cohort retrospective</i>	Belanda	Isolat	Rumah Sakit
4	(Bryce <i>et al.</i> , 2018)	Untuk menilai faktor risiko pembawa resistensi antibiotik pada <i>E. coli</i> patogen dan kontaminan urin anak pra-sekolah, menggunakan data yang sebelumnya dikumpulkan dari studi Diagnosis Infeksi Saluran Kemih pada Anak-anak	<i>Cohort prospective</i>	Inggris	Isolat	Rumah Sakit
5	(Klingeberg <i>et al.</i> , 2018)	Untuk mempelajari sensitivitas <i>E. coli</i> terhadap trimetoprim (TMP) dan kotrimoksazol pada infeksi saluran kemih pada masyarakat dan membandingkan temuan tersebut dengan data resistensi dari Sistem Pengawasan Resistensi Antimikroba (ARS).	<i>Cohort prospective</i>	Jerman	Isolat	Komunitas
6	(Lyu <i>et al.</i> , 2020)	Untuk mempelajari prevalensi resistensi antibiotik sekunder <i>Helicobacter pylori</i> di Cina selatan dan faktor risikonya, terutama faktor geografis dan sosial ekonomi.	<i>Cohort prospective</i>	Cina	Isolat	Rumah Sakit
7	(Knudsen <i>et al.</i> , 2017)	Untuk mengetahui apakah prevalensi <i>Enterobacteria</i> resisten antibiotik yang ditemukan pada feses anak dengan <i>cystic fibrosis</i> atau kanker lebih tinggi dibandingkan pada anak sehat dengan paparan antibiotik rendah di Norwegia.	<i>Cohort prospective</i>	Norwegia	Isolat	Rumah Sakit
8	(Reuland <i>et al.</i> , 2016)	Untuk melihat tingkat dan faktor risiko akuisisi dari spektrum luas b-laktamase yang memproduksi <i>Enterobacteriaceae</i> (ESBL-E),	<i>Cohort prospective</i>	Belanda	Isolat	Komunitas

No	Referensi	Tujuan	Desain studi	Negara	Sumber isolat	
9	(Stewardson et al., 2018)	<i>Enterobacteriaceae</i> yang resisten terhadap <i>ciprofloxacin</i> (CIPR-E) atau karbapenem (CR-E) pada saat <i>travel</i> ke daerah sub-tropis (Asia). Untuk mengukur pengaruh antibiotik yang diresepkan dalam perawatan primer ISK pada kolonisasi usus oleh <i>ciprofloxacin-resistant</i> (CIP-RE) dan <i>extended-spectrum b-lactamase</i> -memproduksi <i>Enterobacteriaceae</i> (ESBL-PE).	<i>Cohort prospective</i>	Belgia, Polandia, Swiss	Isolat Sakit	Rumah
10	(Bouihat et al., 2017)	Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi prevalensi resistensi bakteri <i>H. Pylori</i> terhadap laritromisin, metronidazol, amoksisilin, levofloxacin, tetrasiklin, dan rifamycin.	<i>Cohort prospective</i>	Morocco	Isolat Sakit	Rumah
11	(Munck et al., 2020)	Untuk menentukan bagaimana pemberian antibiotik jangka pendek mempengaruhi fenotipe dan genotipe resistensi antibiotik pada bakteri usus yang berkoloni di ICU.	<i>Cohort prospective</i>	Newyork	Isolat Sakit	Rumah
12	(Kung et al., 2015)	Untuk mengetahui epidemiologi dan faktor risiko <i>Enterobacteriaceae</i> penghasil ESBL, yang diuji dengan metode fenotipik dan dengan metode genotipik pada infeksi saluran kemih di Taiwan utara.	<i>Cohort prospective</i>	Taiwan	Isolat Komunitas	
13	(Chirouze et al., 2013)	Untuk menganalisis karakteristik dan faktor prognostik IE <i>enterococcal</i> di International Kolaborasi pada Endokarditis	<i>Cohort prospective</i>	28 Negara di Amerika Selatan	Isolat Komunitas	
14	(Dubée et al., 2013)	Untuk mengevaluasi keamanan dan kelayakan vankomisin dosis tinggi pada terapi kombinasi infus CIVHD dalam mengobati infeksi PHI akibat resistensi bakteri MR <i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Cohort prospective</i>	Prancis	Isolat Sakit	Rumah
15	(Vanderhelst et al., 2013)	Untuk menentukan apakah mungkin untuk memberantas MRSA dari saluran nafas pasien <i>cystic fibrosis</i> menggunakan terapi kombinasi antibiotik oral dan tindakan dekolonisasi topikal.	<i>Cohort prospective</i>	Belgia	Isolat Sakit	Rumah
16	(Rao et al., 2011)	Untuk mengevaluasi efek skrining pra operasi untuk <i>S aureus</i> diikuti dengan dekolonisasi selektif dengan mupirocin dan klorheksidin pada SSI setelah TJA	<i>Cohort prospective</i>	Pennsylvania	Isolat Sakit	Rumah
17	(Schoevaerdt et al., 2012)	Untuk menentukan prevalensi dan faktor risiko potensial yang terkait dengan kolonisasi asimtomatik oleh tiga MDRO penting, yaitu: ESBL, MRSA dan VRE.	<i>Cohort prospective</i>	Belgia	Isolat Sakit	Rumah
18	(Liu et al., 2018)	Untuk mengevaluasi tingkat pengendalian infeksi akibat bakteri <i>P. aeruginosa</i> , yang menyebabkan resistensi obat secara ekstensif (XDR) dan MDR	<i>Cohort retrospective</i>	Cina	Isolat Sakit	Rumah
19	(Pulcini et al., 2019)	Untuk menilai apakah tinggal di panti jompo, dibandingkan dengan tempat tinggal di komunitas, mempengaruhi kejadian resistensi	<i>Cohort retrospective</i>	Prancis	Isolat Sakit	Rumah

No	Referensi	Tujuan	Desain studi	Negara	Sumber isolat	
		antibiotik dari <i>Enterobacteriaceae</i> utama yang menyebabkan infeksi saluran kemih pada pasien lansia Prancis.				
20	(Naylor <i>et al.</i> , 2019)	Untuk mengetahui resistensi antibiotik terhadap bakteri <i>E. coli</i> terkait dalam perawatan sekunder.	<i>Cohort retrospective</i>	Inggris	Isolat Sakit	Rumah
21	(Salles <i>et al.</i> , 2020)	Mengidentifikasi faktor-faktor yang terkait dengan masuk rumah sakit dan kematian dalam 30 hari pertama setelah pendaftaran dalam program terapi antimikroba parenteral rawat jalan (OPAT)	<i>Cohort retrospective</i>	Brazil	Isolat Sakit	Rumah
22	(Macías-García <i>et al.</i> , 2017)	Untuk untuk menentukan tingkat resistensi primer strain <i>H. pylori</i> di Barat Laut Spanyol.	<i>Cross-sectional</i>	Spanyol	Isolat Sakit	Rumah
23	(Khazaei <i>et al.</i> , 2020)	Untuk menyelidiki prevalensi dan risiko terkait faktor kolonisasi rektovaginal <i>E. coli</i> K1 pada ibu hamil serta VF dan resistensi antimikroba sifat-sifat strain.	<i>Cross-sectional</i>	Iran	Isolat Sakit	Rumah
24	(Mascaro <i>et al.</i> , 2019)	Untuk mengukur prevalensi <i>methicillin-resisten Staphylococcus aureus</i> (MRSA) kolonisasi, dengan fokus khusus pada hidup-stok berasosiasi (LA) -MRSA pada peternak yang bekerja bersentuhan dengan ternak (domba) dalam satu Wilayah Italia.	<i>Cross-sectional</i>	Italia Selatan	Isolat Komunitas	
25	(Norafika <i>et al.</i> , 2020)	Untuk mengevaluasi prevalensi infeksi saluran kemih dan resisten terhadap antibiotik bakteri yang ditemukan dalam kultur urin dari pasien DM di Surabaya, Indonesia.	<i>Cross-sectional</i>	Indonesia	Isolat Sakit	Rumah
26	(Solomon <i>et al.</i> , 2017)	Untuk menilai isolat bakteri di udara yang resisten terhadap antibiotik.	<i>Cross-sectional</i>	Etiopia Selatan	Isolat Sakit	Rumah
27	(Mannan <i>et al.</i> , 2014)	Untuk menyelidiki dan membandingkan resistensi <i>Salmonella typhi</i> di Bangladesh.	<i>Cross-sectional</i>	Banglades	Isolat Sakit	Rumah
28	(Yang <i>et al.</i> , 2020)	Untuk membahas hubungan antara nilai resistansi bakteri gram negatif terhadap fluoroquinolones dan intensitas konsumsi antibiotik dari 145 rumah sakit di Cina pada tahun 2014.	<i>Cross-sectional</i>	Cina	Isolat Sakit	Rumah
29	(Huynh <i>et al.</i> , 2020)	Untuk menentukan prevalensi, resistensi antimikroba, genomic, dan potensi virulensi <i>Klebsiella pneumonia</i> pada wanita hamil dari tiga <i>Low-Income Countries</i> .	<i>Cross-sectional</i>	Madagas-kar, Kamboja dan Senegal	Isolat Komunitas	
30	(Meriyani <i>et al.</i> , 2021)	Untuk melihat hubungan antara penggunaan antibiotik dengan resistensi 3 spesies CoNS selama 3 tahun.	<i>Ecological study</i>	Indonesia	Isolat Sakit	Rumah



Gambar 1. Alur pencarian artikel sesuai panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).

Tabel 2. Kelebihan dan kekurangan desain studi yang dapat digunakan untuk mengetahui kejadian resistensi bakteri terhadap suatu antibiotik.

Desain Studi	Kelebihan	Kekurangan	Referensi
<i>Case-control</i>	1. Waktu penelitian relatif singkat, dapat digunakan untuk mempelajari beberapa paparan dalam hasil yang sama, 2. Dapat digunakan untuk mempelajari hubungan faktor risiko dan hasil dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik seperti faktor demografi.	1. Memerlukan kumpulan dan rentang data yang besar dan luas jika ingin menyelidiki pengaruh paparan atau faktor risiko terkait masalah resistensi bakteri, 2. Tidak dapat digunakan untuk mempelajari eksposur yang jarang terjadi, 3. Tidak dapat memperkirakan insiden atau prevalensi ditingkat populasi karena alokasi kelompok control dan kelompok paparan ditetapkan berdasarkan sampel yang diperoleh.	(Alnajjar <i>et al.</i> , 2019; Chaname Pinedo <i>et al.</i> , 2020)
<i>Cohort prospective</i>	1. Dapat digunakan untuk menjelaskan suatu insiden (resistensi bakteri) dan mampu menjelaskan hubungan temporal. 2. Dapat meminimalisir terjadinya bias dengan didukung perincian data yang lengkap. 3. Dapat mempelajari sejumlah efek/<i>outcome</i> secara serentak (<i>multiple outcome</i>) dalam sekali penumpukan data. 4. Karena waktu pengamatan relative panjang memungkinkan untuk pengamatan yang lebih akurat terutama pada pengamatan <i>outcome</i> dalam penelitian	1. Waktu yang diperlukan relatif lama. 2. Memerlukan biaya yang lebih besar 3. Status keterpaparan individu dapat berubah dari waktu ke waktu yang menyebabkan kesulitan dalam analisis dan interpretasi data. 4. Studi jangka panjang memerlukan komitmen yang besar dan memungkinkan adanya <i>lost of follow up</i>. 5. Memerlukan sampel yang besar terutama untuk <i>outcome</i> yang bersifat jarang	(Bouihat <i>et al.</i> , 2017; Bryce <i>et al.</i> , 2018; Chirouze <i>et al.</i> , 2013; Dubée <i>et al.</i> , 2013; Klingeberg <i>et al.</i> , 2018; Knudsen <i>et al.</i> , 2017; Kung <i>et al.</i> , 2015; Lyu <i>et al.</i> , 2020; Munck <i>et al.</i> , 2020; Rao <i>et al.</i> , 2011; Reuland <i>et al.</i> , 2016; Schoevaerds <i>et al.</i> , 2012; Stewardson <i>et al.</i> , 2018; Vanderhelst <i>et al.</i> , 2013)
<i>Cohort retrospective</i>	1. Memerlukan waktu yang relatif singkat jika dibandingkan dengan <i>cohort prospective</i>. 2. Dapat digunakan sebagai penelitian mengenai masalah kesehatan yang jarang terjadi (prevalensi rendah) seperti	1. Tidak dapat digunakan untuk menentukan angka insidensi penyakit, data biasanya tidak lengkap jika ingin mengungkap faktor pendukung penyebab penyakit atau masalah utama yang diteliti karena data faktor risiko	(Liu <i>et al.</i> , 2018; Naylor <i>et al.</i> , 2019; Pulcini <i>et al.</i> , 2019; Rottier <i>et al.</i> , 2020; Salles <i>et al.</i> , 2020)

Desain Studi	Kelebihan	Kekurangan	Referensi
	pada resistensi bakteri dengan kejadian khusus dan penyakit penyerta. 3. Dapat memberikan informasi lain berupa faktor- faktor yang berkaitan dengan risiko penyakit, dengan informasi yang diperoleh dari basis individu.	disimpulkan setelah penyakit terjadi dan memungkinkan terjadi penyimpangan. 2. Dapat berpotensi menghasilkan bias seleksi karena populasi berasal dari dua kelompok berbeda sehingga akan berdampak juga pada sulitnya memilih kelompok kontrol yang tepat.	
Cross-sectional	1. Sangat baik untuk digunakan menggambarkan suatu prevalensi masalah tertentu (resistensi bakteri). 2. Data penelitian dapat dikumpulkan dengan mudah karena biasanya menggunakan batasan prevalensi pada suatu wilayah dan waktu tertentu. 3. Relatif cepat dan efisien.	1. Hubungan temporal tidak dapat dibuat, karena data tentang keterpaparan dan hasil yang diperoleh pada saat yang sama, 2. Subjek penelitian hanya diobservasi sekali saja dan diwaktu yang sama sehingga ketika penelitian diulang kembali kemungkinan hasilnya berbeda.	(Huynh <i>et al.</i> , 2020; Khazaei <i>et al.</i> , 2020; Macías-García <i>et al.</i> , 2017; Mannan <i>et al.</i> , 2014; Mascaro <i>et al.</i> , 2019; Norafika <i>et al.</i> , 2020; Solomon <i>et al.</i> , 2017; Yang <i>et al.</i> , 2018)
Desain Ekologikal	1. Digunakan pada penelitian dengan sample sampel yang besar. 2. Dapat menggambarkan data penggunaan antibiotik pada tingkat populasi.	1. Rancangan penelitian ini dapat menggambarkan data pada tingkat populasi, namun tidak dapat merefleksikan secara akurat data penggunaan antibiotik pada tingkat individu.	(Meriyani <i>et al.</i> , 2021)

Desain studi *case-control* tidak memerlukan banyak waktu untuk menunggu dampak dari paparan. Pengumpulan data dimulai dengan *outcome* dan kemudian melihat ke belakang untuk mengamati paparan yang terjadi sebelumnya secara retrospektif. Dengan rancangan ini peneliti dapat mengamati beberapa paparan dan dapat dengan mudah mengamati paparan yang terjadi sebelumnya selama paparan terjadi sebelum *outcome*.

3.2. Cohort study

Desain studi *cohort* dapat digunakan untuk mengetahui insiden resistensi bakteri terhadap antibiotik pada setiap kelompok subjek yang terpapar antibiotik dan subjek yang tidak terpapar antibiotik. Dua jenis desain studi *cohort* yang paling umum digunakan dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik, yaitu *cohort* prospektif dan *cohort* retrospektif. Pada *cohort* prospektif, penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data dan informasi secara prospektif sepanjang pelaksanaan penelitian. Namun, dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik, penggunaan desain studi *cohort* prospektif membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk memperoleh hasil, sehingga desain penelitian *cohort* retrospektif dapat menjadi alternatif untuk mempersingkat waktu penelitian (Steinke, 2019; Strom *et al.*, 2020a; Schechner *et al.*, 2013).

Desain studi *cohort* dapat memberikan gambaran yang lebih akurat terkait data dan hasil penelitian. Dalam melakukan penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik dengan menggunakan desain *cohort*, hasil yang dapat diamati dapat berupa persentase resistensi dan angka kejadian infeksi. Selain itu, kelebihan desain studi *cohort* jika digunakan dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik, yaitu dapat menganalisis pola resistensi bakteri terhadap antibiotik. Artikel dengan desain studi *cohort* menggunakan data resistensi hanya dari satu fasilitas kesehatan mengakibatkan adanya kemungkinan bias seleksi, namun pengambilan data seperti ini dapat merepresentasikan dengan baik profil resistensi bakteri terhadap antibiotik pada praktek klinis yang sebenarnya (Chirouze *et al.*, 2013).

Kelompok subjek yang terpapar antibiotik merupakan kelompok kasus yang diamati dan kelompok subjek yang tidak terpapar antibiotik merupakan kelompok kontrol dalam penelitian resistensi bakteri dengan desain studi *cohort*. Kelompok kasus dan kelompok kontrol tidak dilakukan secara acak, sehingga karakteristik subjek menjadi tidak homogen. Dalam identifikasi dan pemilihan subjek pada kelompok kasus dan kelompok kontrol, faktor perancu seperti usia, jenis kelamin, penyakit komorbid, dan tingkat keparahan penyakit menjadi salah satu hambatan. Model regresi dapat digunakan untuk mengontrol faktor perancu (Bouihat *et al.*, 2017; Bryce *et al.*, 2018; Chirouze *et al.*, 2013; Dubée *et al.*, 2013; Klingeberg *et al.*, 2018; Knudsen *et al.*, 2017; Kung *et al.*, 2015; Lyu *et al.*, 2020; Munck *et al.*, 2020; Rao *et al.*, 2011;

Reuland *et al.*, 2016; Schoevaerds *et al.*, 2012; Stewardson *et al.*, 2018; Vanderhelst *et al.*, 2013).

3.3. *Cross-sectional*

Studi *cross-sectional* adalah studi observasional di mana pemaparan dan hasil ditentukan pada titik waktu yang sama untuk setiap subjek. Studi *cross-sectional* berupa observasi tingkat individu yang paling sederhana dan biasanya relatif murah dan mudah dilakukan dibandingkan dengan studi *case-control* atau *cohort*. Rancangan ini banyak digunakan dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik (Tadesse *et al.*, 2019). Studi *cross sectional* ditandai dengan adanya pengukuran variabel bebas (faktor risiko) dan variabel tergantung (efek) dilakukan secara simultan atau pada saat yang bersamaan. Variabel-variabel yang termasuk faktor risiko dan efek diobservasi sekaligus pada saat yang sama yaitu pada satu saat observasi dilakukan pada semua subjek untuk semua variabel, tetapi tiap subjek hanya diobservasi satu kali saja, dan faktor risiko dan efek diukur menurut keadaan atau status waktu diobservasi (Zangirolami-Raimundo *et al.*, 2018). Dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik, rancangan *cross-sectional* merupakan rancangan studi yang sering digunakan untuk melihat pola kepekaan bakteri terhadap antibiotik dan prevalensi resistensi bakteri terhadap antibiotik. Rancangan ini dapat menggambarkan prevalensi dengan baik karena pengukuran dilakukan secara serentak (Macías-García *et al.*, 2017; Mascaro *et al.*, 2019; Norafika *et al.*, 2020; Solomon *et al.*, 2017). Rancangan ini juga kerap digunakan untuk melihat hubungan antara faktor-faktor yang berhubungan dengan resistensi (misalnya penggunaan antibiotik, jenis antibiotik, keparahan infeksi dll) dengan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik (misalnya persentase resistensi, *resistant rate* dll). Beberapa jenis analisis statistik yang digunakan untuk analisis hubungan tersebut pada rancangan *cross-sectional* diantaranya: *Pearson's Correlation*, *Spearman Correlation*, Regresi Logistik (untuk menetapkan OR), *Chisquare* dan *Fisher exact test* (Huynh *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2018; Zangirolami-Raimundo *et al.*, 2018)

Desain studi *cross-sectional* dapat digunakan untuk survei berbasis populasi. Adapun kelebihan dari desain studi *cross-sectional* dalam penelitian terkait resistensi bakteri terhadap antibiotik yaitu sangat baik untuk digunakan menggambarkan suatu prevalensi misalnya prevalensi bakteri yang resisten terhadap suatu antibiotik maupun prevalensi bakteri dengan karakteristik khusus seperti penghasil ESBL dan bakteri yang resisten pada methisilin. Data penelitian dapat dikumpulkan dengan mudah karena biasanya menggunakan batasan prevalensi pada suatu wilayah dan waktu tertentu relatif cepat dan efisien (Steinke, 2019). Studi *cross-sectional* memiliki beberapa

keterbatasan seperti dalam menginterpretasikan faktor risiko perlu dilakukan dengan hati-hati karena rentan terhadap *recall bias* (Huynh *et al.*, 2020).

3.4. Ecological study

Ecological study merupakan rancangan penelitian yang digunakan untuk mengamati paparan dan luaran pada tingkat kelompok (*group level*). Penelitian ini memiliki beberapa kelebihan seperti lebih mudah dilakukan karena pengumpulan data dilakukan pada tingkat grup atau kelompok, biaya yang diperlukan lebih murah, apabila dilakukan ditingkat geografi tertentu dapat menggambarkan variasi dalam penggunaan antibiotik dan cenderung *reproducible*. Akan tetapi desain ini juga memiliki beberapa kekurangan seperti tidak dapat melihat perbedaan atau hubungan sebab akibat pada level individu (Meriyani *et al.*, 2021). Selain itu ada analisis di tingkat kelompok, sebaiknya pengamatan terhadap hubungan temporal tidak dilakukan karena dapat menimbulkan “*temporal ambiguity*”. Misalnya pada pengamatan hubungan temporal antara penggunaan antibiotik dari waktu ke waktu dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik, dalam pengamatan ini dapat menimbulkan ambiguitas karena peningkatan penggunaan antibiotik dari waktu ke waktu mungkin saja merupakan dampak dari, atau bukan merupakan penyebab dari peningkatan insiden resistensi bakteri terhadap antibiotik. Temporal ambiguity dapat diatasi dengan pengukuran resistensi bakteri terhadap antibiotik berdasarkan seri waktu (Schechner *et al.*, 2013)

Jenis desain studi (*case control*, *cohort (prospective dan retrospective)*, *cross sectional dan ecological*), masing – masing memiliki keunggulan dan keterbatasannya masing – masing. Pemilihan jenis desain studi didasarkan pada tujuan penelitian dan *outcome* yang diinginkan oleh peneliti tersebut (Steinke, 2019). Dalam penelitian mengenai resistensi bakteri, jika peneliti bertujuan untuk mendapatkan *outcome* berupa gambaran atau hubungan antara suatu kelompok antibiotik tertentu terhadap kejadian resistensi dengan waktu penelitian yang relatif singkat dapat menggunakan desain studi *case control*. Namun, pada desain studi ini perlu diperhatikan ada bias yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Bila peneliti bertujuan untuk mengetahui hubungan paparan suatu penyakit dengan antibiotik yang mengintervensi dan kejadian resistensi yang ditimbulkan, dapat dipilih desain studi kohort. Desain studi ini mampu memberikan gambaran hubungan sebab akibat suatu penyakit dengan penyebabnya dan akibat yang ditimbulkan dari hubungan tersebut. Namun, karena penelitian ini bersifat observasional prospektif (temuan atau kejadian terjadi selama proses penelitian dan tidak menggunakan data dimasa lampau), maka penelitian dengan desain ini memerlukan waktu yang lama sehingga biaya penelitian juga meningkat. Selain itu, ada pula kohort retrospektif, untuk penelitian mengenai resistensi bakteri, desain studi ini dapat menggambarkan prevalensi dan faktor –

faktor terkait yang berkaitan dengan risiko penyakit. Penelitian restrospektif adalah penelitian yang mempelajari atau menguji kejadian atau temuan dimasa lampau. Pada penelitian resistensi bakteri, jenis desain studi ini dapat memberikan *outcome* penelitian berupa hubungan suatu kejadian dan intervensi yang diperoleh sehingga dari data tersebut dapat digunakan sebagai suatu evaluasi atas intervensi suatu pengobatan dan dapat digunakan untuk tujuan membuat pedoman tindakan preventif dari kejadian yang diteliti tersebut. Namun, karena penelitian ini menggunakan data dimasa lampau, maka desain penelitian ini berpotensi menimbulkan bias seleksi karena populasi berasal dari populasi berbeda sehingga berdampak terhadap pemilihan kelompok kontrol yang tepat. Kemudian desain studi yang terakhir dibahas dalam artikel ini yaitu, studi *cross sectional* sering digunakan dalam penelitian mengenai resistensi bakteri karena studi ini bersifat observasional dimana pengukuran variabel bebas dan variabel tergantung diukur pada satu waktu saja, sederhana dan biasanya relatif murah dan mudah untuk dilakukan. Studi ini dapat memperkirakan pravalensi suatu kejadian resistensi bakteri. Namun, penelitian ini tidak dapat menggambarkan hubungan temporal (sebab akibat) karena data atau variabel diukur pada satu waktu (Schechner *et al.*, 2013; Strom *et al.*, 2020b).

4. Kesimpulan

Rancangan penelitian yang dapat digunakan pada studi resistensi bakteri terhadap antibiotik yaitu *case-control*, *cohort*, *cross-sectional* dan *ecological study*. Masing-masing rancangan memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Pemilihan desain studi dalam penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik dilakukan sesuai dengan tujuan penelitian. Pemilihan desain studi juga dipengaruhi oleh jenis paparan yang diamati, jenis *outcome* serta tipe penelitian (*comparative*, *correlative study*) serta ketersediaan sumber daya dalam melakukan penelitian resistensi bakteri terhadap antibiotik.

Ucapan Terimakasih

-

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Abbara, S., Guillemot, D., Brun-Buisson, C., dan Watier, L. (2022). From Pathophysiological Hypotheses to Case-Control Study Design: Resistance from Antibiotic Exposure in Community-Onset Infections. *Antibiotics*, 11(2), 201.
- Alnajjar, M. S., Aldeyab, M. A., Scott, M. G., Kearney, M. P., Fleming, G., Glimore, F., Farren, D., dan McElnay, J. C. (2019). Influence Of Primary Care Antibiotic Prescribing On Incidence Rates Of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria In Hospitalised Patients. *Infection*, 47(5), 781–791. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01305-6>
- Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M. K. F., dan Baloch, Z. (2018).

- Antibiotic Resistance: A Rundown Of A Global Crisis. *Infection and Drug Resistance*, 11, 1645–1658. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
- Bouihat, N., Burucoa, C., Benkirane, A., Seddik, H., Sentissi, S., Al Bouzidi, A., Elouennas, M., dan Benouda, A. (2017). *Helicobacter pylori* Primary Antibiotic Resistance in 2015 in Morocco: A Phenotypic and Genotypic Prospective and Multicenter Study. *Microbial Drug Resistance*, 23(6), 727–732. <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0264>
- Bryce, A., Costelloe, C., Wootton, M., Butler, C. C., dan Hay, A. D. (2018). Comparison Of Risk Factors For, and Prevalence Of, Antibiotic Resistance In Contaminating and Pathogenic Urinary *Escherichia coli* In Children In Primary Care: Prospective Cohort Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(5), 1359–1367.
- CDC. (2019). *Antibiotic Resistance Threats in The United States*, Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
- Chaname Pinedo, L. E., Bruyndonckx, R., Catry, B., Latour, K., Goossens, H., Abrams, S., dan Coenen, S. (2020). Fluoroquinolone Resistance in *Escherichia coli* Isolates After Exposure to Non-Fluoroquinolone Antibiotics: A Retrospective Case-Control Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(7), 1985–1992.
- Chirouze, C., Athan, E., Alla, F., Chu, V. H., Ralph Corey, G., Selton-Suty, C., Erpelding, M. L., Miro, J. M., Olaison, L., dan Hoen, B. (2013). Enterococcal Endocarditis In The Beginning Of The 21st Century: Analysis From The International Collaboration On Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(12), 1140–1147. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12166>
- Dubée, V., Zeller, V., Lhotellier, L., Kitzis, M. D., Ziza, J. M., Mamoudy, P., dan Desplaces, N. (2013). Continuous High-Dose Vancomycin Combination Therapy For *Methicillin*-Resistant *Staphylococcal* Prosthetic Hip Infection: A Prospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(2). <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12071>
- Farida, Y., Putri, V. W., Hanafi, M., dan Herdianti, N. S. (2020). Profil Pasien dan Penggunaan Antibiotik pada Kasus Community-Acquired Pneumonia Rawat Inap di Rumah Sakit Akademik Wilayah Sukoharjo. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(2), 151–164.
- Fatmah, S., Aini, S. R., dan Pratama, I. S. (2019). Tingkat Pengetahuan Mahasiswa Tahun Pertama Bersama (TPB) tentang Penggunaan Antibiotik dalam Swamedikasi. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 200. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.3.200-205.2019>
- Friedman, N. D., Temkin, E., dan Carmeli, Y. (2016). The Negative Impact of Antibiotic Resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(5), 416–422. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.002>
- Gupta, R., Malik, A., Rizvi, M., Ahmed, M., dan Singh, A. (2017). Epidemiology Of Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens Isolated From Ventilator-Associated Pneumonia In ICU Patients. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 9, 47–50.
- Huynh, B. T., Passet, V., Rakotondrasoa, A., Diallo, T., Kerleguer, A., Hennart, M., Lauzanne, A. De, Herindrainy, P., Seck, A., Bercion, R., Borand, L., Pardos de la Gandara, M., Delarocque-Astagneau, E., Guillemot, D., Vray, M., Garin, B., Collard, J. M., Rodrigues, C., dan Brisse, S. (2020). *Klebsiella pneumoniae* Carriage In Low-Income Countries: Antimicrobial Resistance, Genomic Diversity and Risk Factors. *Gut Microbes*, 11(5), 1287–1299. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1748257>
- Khazaei, Z., Ghorbani, P., Namaei, M. H., Rezaei, Y., dan Yousefi, M. (2020). Prevalence of *Escherichia coli* K1 Rectovaginal Colonization among Pregnant Women in Iran: Virulence Factors and Antibiotic Resistance Properties. *Microbial Drug Resistance*, 26(10), 1201–1207. <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0006>
- Klingeberg, A., Noll, I., Willrich, N., Feig, M., Emrich, D., Zill, E., Krenz-Weinreich, A., Kalka-Moll, W., Oberdorfer, K., dan Schmiemann, G. (2018). Antibiotic-Resistant *E. coli* in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infection: A Prospective Cohort

- Study from 2015/16 (the SARHA Study) Compared With Data From the Antimicrobial Resistance Surveillance System (ARS). *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(29–30), 494.
- Knudsen, P. K., Brandtzaeg, P., Høiby, E. A., Bohlin, J., Samuelsen, Ø., Steinbakk, M., Abrahamsen, T. G., Müller, F., dan Gammelsrud, K. W. (2017). Impact of Extensive Antibiotic Treatment on Faecal Carriage of Antibiotic-Resistant Enterobacteria in Children in a Low Resistance Prevalence Setting. *PLoS ONE*, 12(11), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187618>
- Kung, C. H., Ku, W. W., Lee, C. H., Fung, C. P., Kuo, S. C., Chen, T. L., dan Lee, Y. T. (2015). Epidemiology and Risk Factors of Community-Onset Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae in a Medical Center in Taiwan: A Prospective Cohort Study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 48(2), 168–174. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.08.006>
- Liu, Z., Zhu, M., Chen, X., Yang, G., Yang, T., Yu, L., Hui, L., dan Wang, X. (2018). Expression and Antibacterial Activity Of Hybrid Antimicrobial Peptide CecropinA-thaenatin in *Pichia pastoris*. *Frontiers in Laboratory Medicine*, 2(1), 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.flm.2018.04.001>
- Lyu, T., Cheung, K. S., Ni, L., Guo, J., Mu, P., Li, Y., Yang, Q., Yu, X., Lyu, Z., Wu, J., Guo, H., Leung, W. K., dan Seto, W. K. (2020). High Prevalence And Risk Factors Of Multiple Antibiotic Resistance In Patients Who Fail First-Line *Helicobacter pylori* Therapy In Southern China: A Municipality-Wide, Multicentre, Prospective Cohort Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(11), 3391–3394. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa315>
- Macías-García, F., Llovo-Taboada, J., Díaz-López, M., Bastón-Rey, I., dan Domínguez-Muñoz, J. E. (2017). High Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* strains Isolated From Dyspeptic Patients: A Prevalence Cross-Sectional Study in Spain. *Helicobacter*, 22(6), 1–8. <https://doi.org/10.1111/hel.12440>
- Mannan, A., Shohel, M., Rajia, S., Mahmud, N. U., Kabir, S., dan Hasan, I. (2014). A Cross Sectional Study On Antibiotic Resistance Pattern Of *Salmonella typhi* Clinical Isolates From Bangladesh. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine* 4(4), 306–311. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C770>
- Mascaro, V., Squillace, L., Nobile, C. G. A., Papadopoli, R., Bosch, T., Schouls, L. M., Casalnuovo, F., Musarella, R., dan Pavia, M. (2019). Prevalence of *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage and pattern of antibiotic resistance among sheep farmers from Southern Italy. *Infection and Drug Resistance*, 12, 2561–2571. <https://doi.org/10.2147/IDR.S211629>
- Meriyani, H., Sanjaya, D. A., dan Adrianta, K. A. (2021). Antibiotic Consumption and Resistance Pattern of 3 Coagulase-Negative Staphylococci Species: An Ecological Study. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 251–257.
- Munck, C., Sheth, R. U., Cuaresma, E., Weidler, J., Stump, S. L., Zachariah, P., Chong, D. H., Uhlemann, A. C., Abrams, J. A., Wang, H. H., dan Freedberg, D. E. (2020). The Effect Of Short-Course Antibiotics On The Resistance Profile Of Colonizing Gut Bacteria In The ICU: A Prospective Cohort Study. *Critical Care*, 24(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03061-8>
- Naylor, N. R., Pouwels, K. B., Hope, R., Green, N., Henderson, K. L., Knight, G. M., Atun, R., Robotham, J. V., dan Deeny, S. R. (2019). The Health And Cost Burden Of Antibiotic Resistant And Susceptible *Escherichia coli* Bacteraemia In The English Hospital Setting: A National Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*, 14(9), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221944>
- Norafika, Arbianti, N., Prihatiningsih, S., Indriani, D. W., dan Indriati, D. W. (2020). A Retrospective Cross-Sectional Study Of Urinary Tract Infections And Prevalence Of Antibiotic Resistant Pathogens In Patients With Diabetes Mellitus From A Public

- Hospital In Surabaya, Indonesia. *Germes*, 10(3), 157–166. <https://doi.org/10.18683/germes.2020.1201>
- Pulcini, C., Clerc-Urmes, I., Attinsounon, C. A., Fougnot, S., dan Thilly, N. (2019). Antibiotic Resistance of Enterobacteriaceae Causing Urinary Tract Infections in Elderly Patients Living in The Community and in The Nursing Home: A Retrospective Observational Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(3), 775–781. <https://doi.org/10.1093/jac/dky488>
- Rao, N., Cannella, B. A., Crossett, L. S., Yates, A. J., McGough, R. L., dan Hamilton, C. W. (2011). Preoperative Screening/Decolonization for *Staphylococcus aureus* to Prevent Orthopedic Surgical Site Infection. Prospective Cohort Study With 2-Year Follow-Up. *Journal of Arthroplasty*, 26(8), 1501–1507. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.03.014>
- Reuland, E. A., Sonder, G. J. B., Stolte, I., al Naiemi, N., Koek, A., Linde, G. B., van de Laar, T. J. W., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E., dan van Dam, A. P. (2016). Travel To Asia And Traveller's Diarrhoea With Antibiotic Treatment Are Independent Risk Factors For Acquiring Ciprofloxacin-Resistant And Extended Spectrum B-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae—A Prospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(8), 731.e1-731.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.003>
- Rottier, W. C., Deelen, J. W. T., Caruana, G., Buiting, A. G. M., Dorigo-Zetsma, J. W., Kluytmans, J. A. J. W., Linden, P. D. van der, Thijsen, S. F. T., Vlamincx, B. J. M., Weersink, A. J. L., Ammerlaan, H. S. M., dan Bonten, M. J. M. (2020). Attributable Mortality Of Antibiotic Resistance In Gram-Negative Infections In The Netherlands: A Parallel Matched Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(xxxx), 742–749. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.014>
- Salles, T. C. G., Cerrato, S. G., Santana, T. F., dan Medeiros, E. A. (2020). Factors Associated With Successful Completion of Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy in an Area With A High Prevalence of Multidrug-Resistant Bacteria: 30-Day Hospital Admission And Mortality Rates. *PLoS ONE*, 15(11), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241595>
- Sanjaya, D. A., Meriyani, H., Juanita, R. R. A., dan Siada, N. B. (2022). Kajian Literatur: Profil Resistensi *Salmonella typhi* dan Pemilihan Antibiotik Pada Demam Tifoid. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(2), 107–121. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i2.56656>
- Schechner, V., Temkin, E., Harbarth, S., Carmeli, Y., dan Schwaber, M. J. (2013). Epidemiological Interpretation Of Studies Examining The Effect of Antibiotic Usage on Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(2), 289–307. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-13>
- Schoevaerds, D., Verroken, A., Huang, T. D., Frennet, M., Berhin, C., Jamart, J., Bogaerts, P., Swine, C., dan Glupczynski, Y. (2012). Multidrug-Resistant Bacteria Colonization Amongst Patients Newly Admitted To A Geriatric Unit: A Prospective Cohort Study. *Journal of Infection*, 65(2), 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.02.004>
- Schweitzer, V. A., van Werkhoven, C. H., Baño, J. R., Bielicki, J., Harbarth, S., Hulscher, M., Huttner, B., Islam, J., Little, P., dan Pulcini, C. (2020). Optimizing Design Of Research To Evaluate Antibiotic Stewardship Interventions: Consensus Recommendations Of A Multinational Working Group. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.017>
- Solomon, F. B., Wadilo, F. W., Arota, A. A., dan Abraham, Y. L. (2017). Antibiotic Resistant Airborne Bacteria and Their Multidrug Resistance Pattern at University Teaching Referral Hospital In South Ethiopia. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0204-2>
- Steinke, D. T. (2019). Essentials of Pharmacoepidemiology. In *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814276-9.00014-3>

- Stewardson, A. J., Vervoort, J., Adriaenssens, N., Coenen, S., Kowalczyk, A., Huttner, B. D., Lammens, C., Goossens, H., Harbarth, S., Study, W. P., Godycki-Cwirko, M., Kowalczyk, A., Huttner, B. D., Lammens, C., Malhotra-Kumar, S., Goossens, H., Harbarth, S., Brossier, C., Delémont, C., dan Żebrowska, L. (2018). Effect Of Outpatient Antibiotics For Urinary Tract Infections On Antimicrobial Resistance Among Commensal Enterobacteriaceae: A Multinational Prospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(9), 972–979. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.026>
- Strom, B. L., Kimmel, S. E., dan Hennessy, S. (2020a). *Pharmacoepidemiology sixth edition*. USA: Wiley.
- Strom, B. L., Kimmel, S. E., dan Hennessy, S. (2020b). *Textbook of Pharmacoepidemiology*. USA: Wiley.
- Trevisan, M., Fu, E. L., Xu, Y., Jager, K., Zoccali, C., Dekker, F. W., dan Carrero, J. J. (2021). Pharmacoepidemiology for Nephrologists (Part 1): Concept, Applications and Considerations For Study Design. 14(5), 1307–1316. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa244>
- Vanderhelst, E., De Wachter, E., Willekens, J., Piérard, D., Vincken, W., dan Malfroot, A. (2013). Eradication of Chronic Methicillin-Resistant *staphylococcus aureus* Infection In Cystic Fibrosis Patients. An Observational Prospective Cohort Study Of 11 Patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 12(6), 662–666. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.009>
- Yang, P., Chen, Y., Jiang, S., Shen, P., Lu, X., dan Xiao, Y. (2018). Association Between Antibiotic Consumption And The Rate of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria From China Based on 153 Tertiary Hospitals Data In 2014. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 1–7.
- Yang, P., Chen, Y., Jiang, S., Shen, P., Lu, X., dan Xiao, Y. (2020). Association Between The Rate of Fluoroquinolones-Resistant Gram-Negative Bacteria And Antibiotic Consumption From China Based on 145 Tertiary Hospitals Data In 2014. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-04981-0>
- Zangirolami-Raimundo, J., Echeimberg, J. de O., dan Leone, C. (2018). Research Methodology Topics: Cross-sectional Studies. *Journal of Human Growth and Development*, 28(3), 356–360.
- Ziółkowski, G., Pawłowska, I., Krawczyk, L., dan Wojkowska-Mach, J. (2018). Antibiotic Consumption Versus The Prevalence Of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* And *Clostridium difficile* Infections at an ICU from 2014–2015. *Journal of Infection and Public Health*, 11(5), 626–630. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.02.003>





Potensi Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Kapur Sirih Sebagai Anti Inflamasi dan Penyembuh Luka Sayat

Yuliet Susanto^{1*}, Fitri Anggun Solehah², Andi Fadya² dan Khildah Khaerati¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tadulako, Jl. Soekarno Hatta KM 9, Palu-Sulawesi Tengah, Indonesia, 94148.

²Laboratorium Farmakologi Biofarmasi, Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tadulako, Jl. Soekarno Hatta KM 9, Palu-Sulawesi Tengah, Indonesia, 94148.

*email korespondensi: yuliet_susanto@yahoo.com

Diterima 28 Maret 2022, Disetujui 27 Februari 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: Rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) merupakan tanaman tradisional yang telah dikenal berkhasiat dalam menyembuhkan luka. Kapur sirih (CaCO_3) telah terbukti memiliki khasiat sebagai antiinflamasi. Kombinasi keduanya secara empiris diketahui mempunyai efek dalam penyembuhan luka. Penelitian bertujuan untuk mengkaji potensi kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kapur sirih sebagai antiinflamasi dan menyembuhkan luka sayat serta menentukan komposisi yang efektif. Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang dibagi dalam 5 kelompok uji. Kelompok 1 sebagai kontrol negatif, kelompok 2 sebagai kontrol positif, kelompok 3, 4 dan 5 diberi sediaan kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kapur sirih dengan komposisi masing-masing 1:1, 1:2, dan 2:1. Uji aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan metode *paw edema* induksi λ karagenan 1% sebanyak 0,1 ml. Pengukuran volume udem dilakukan setiap jam selama 6 jam menggunakan pletismometer sedangkan untuk metode luka sayat dilakukan dengan membuat sayatan pada bagian punggung hewan uji dengan panjang 2 cm dan kedalaman 2 mm. Parameter penyembuhan luka adalah rerata panjang luka. Pengukuran luka sayat menggunakan jangka sorong digital yang dilakukan selama 12 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kapur sirih memiliki potensi antiinflamasi dan penyembuhan luka sayat. Komposisi yang paling efektif dalam menyembuhkan luka sayat yaitu komposisi 2:1 sedangkan komposisi yang efektif sebagai antiinflamasi adalah 1:2.

Kata kunci: Anti inflamasi; *Curcuma longa* L; kapur sirih; luka sayat

Abstract. Potential Combination of Turmeric (*Curcuma longa* L.) Rhizome Extract and Whiting as Anti-Inflammatory and Incision Wound Healing. Turmeric rhizome (*Curcuma longa* L.) is a traditional plant that has been known to be efficacious in healing wounds. Whiting (CaCO_3) has been shown to have anti-inflammatory properties. The combination of the two is empirically known to affect wound healing. This study examined the potential of the combination of turmeric rhizome extract and whiting as anti-inflammatory and wound healing and determined the effective composition. The test animals used in this study were white male rats (*Rattus norvegicus*) divided into 5 test groups. Group 1 as a negative control, group 2 as a positive control, groups 3, 4, and 5 were given a combination preparation of turmeric rhizome extract and whiting with a 1:1, 1:2, and 2:1, respectively. Paw edema method induced lambda carrageenan 1% as much as 0.1 ml. The volume of edema was measured every hour for 6 hours using a pletismometer, while for the incision method, an incision was made on the back with a length of 2 cm and a depth of 2 mm. The wound healing parameter is the average length of the wound. Measurement of the cut using a digital caliper was carried out for 12 days. Research results showed that combining turmeric rhizome extract and whiting had potential anti-inflammation and wound healing. The composition that was most effective in wound healing

was a composition of 2:1, while the composition that was effective as an anti-inflammatory was 1:2.

Keywords: Anti-inflammatory; *Curcuma longa* L; incision wound, whitening

1. Pendahuluan

Luka sayat merupakan luka yang terjadi ketika adanya trauma atau kontak langsung dengan benda-benda tajam yang mengenai tubuh (Federal Bureau of Prisons, 2014). Prevalensi luka di Indonesia hampir setiap tahun mengalami peningkatan. Hasil Riset Kesehatan Dasar 2018 menyatakan prevalensi pasien cedera/luka meningkat sebesar 9,2% dibandingkan tahun 2013 sebesar 8,2%. Provinsi Sulawesi Tengah menempati peringkat tertinggi untuk angka kejadian luka yaitu 13,8% dengan luka akut diantaranya yaitu luka lecet (65,4%), luka iris (25,8%), dan luka bakar (1,5%) (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Pengobatan luka terbuka merupakan hal yang cukup penting, karena jika seseorang terkena luka maka terganggunya fungsi kulit dan jaringan, jika tidak diobati luka dapat semakin parah dan dapat berpotensi untuk mengalami infeksi seperti gangren dan tetanus. Jika infeksi dibiarkan, dapat menyebabkan terjadinya kelumpuhan, infeksi kronik, infeksi tulang, bahkan sampai kematian. Oleh karena itu, pengobatan yang tepat diperlukan untuk mengurangi terjadinya infeksi dan mempercepat proses penyembuhan pada suatu luka (Sjamsuhidajat *et al.*, 2017). Tubuh manusia memiliki mekanisme khusus untuk penutupan luka sehingga dapat menghindari kerusakan yang lebih lanjut. Peradangan atau inflamasi merupakan proteksi pertama yang tersedia di dalam tubuh yang mengawali terjadinya pemulihan luka (Abdulrahmat, 2014).

Ketersediaan obat yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka masih terbatas meskipun perkembangan industri obat saat ini sudah sangat maju. Penelitian mengenai zat yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka merupakan salah satu hal yang sedang berkembang saat ini. Sediaan herbal merupakan pilihan alternatif dalam proses inflamasi dan penutupan luka karena efek samping yang relatif lebih kecil serta ketersediaan yang melimpah. Kunyit merupakan tanaman yang memiliki banyak manfaat untuk pengobatan, salah satunya digunakan untuk penyembuhan luka karena aktivitas anti inflamasi dan antimikrobanya (Sharifi-Rad *et al.*, 2020). Ekstrak etanol rimpang kunyit dengan dosis 600 mg/kg BB menunjukkan efek antiinflamasi pada tikus yang diinduksi dengan karagenan 1%, yang tidak berbeda jauh dengan suspensi indometasin dengan dosis 100 mg/kg BB (Meilina & Mukhtar, 2019). Salep ekstrak kunyit 10% juga dapat berpengaruh terhadap kecepatan penyembuhan luka sayat pada tikus (Milasari *et al.*, 2019). Kapur sirih (CaCO_3) juga memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Febrianti & Musiam, (2019) menyatakan bahwa kombinasi ekstrak daun kumpai mahung dan kapur sirih dengan komposisi 1:3 memiliki daya anti inflamasi sebesar 14,91%

yang lebih besar apabila diberikan kombinasi dengan kapur sirih dibandingkan dengan pemberian tunggal. Pemanfaatan kapur sirih yang dikombinasikan dengan bahan lainnya dapat digunakan untuk mengatasi beberapa masalah kesehatan seperti daun *Stachytarpetta jamaecensis* yang dicampur dengan kapur sirih dapat mengatasi luka bengkak setelah jatuh. Studi etnofarmasi pada suku Dayak mengenai pemanfaatan kombinasi kapur sirih untuk mengatasi permasalahan kesehatan seperti, seluruh bagian *Ageratum conyzoides* ditumbuk dan ditambahkan kapur sirih dapat sebagai obat luka dan bisul (Murti, 2010). Kombinasi dua atau lebih jenis antiinflamasi dimungkinkan dapat menghasilkan potensi aktivitas antiinflamasi yang lebih tinggi. Penelitian antiinflamasi dan penyembuhan luka dengan mengkombinasi tanaman telah dilakukan untuk meningkatkan potensi antiinflamasi dan penyembuhan luka agar penggunaannya optimal (Nugroho *et al.*, 2020). Oleh karena belum adanya penelitian mengenai penggunaan kombinasi ekstrak rimpang kunyit (ERK) dan kapur sirih (KS), maka peneliti tertarik melakukan penelitian ini untuk melihat adanya potensi kombinasi ERK dan KS dalam menyembuhkan luka sayat dan sebagai antiinflamasi.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Rimpang kunyit yang diperoleh dari desa Palolo, Sigi-Sulawesi Tengah, kapur sirih (CaCO_3) yang diperoleh dari pasar tradisional Masomba, Palu-Sulawesi Tengah, aquades, ketamin (Ketamine Hameln), salep Povidone iodine 10% (Betadine), vaselin album (Brataco), etanol 70% (Brataco), etanol 96% (Brataco), serbuk Mg, asam klorida, FeCl_3 , reagen Dragendorff, Lieberman Buchard, Wagner, Mayer, H_2SO_4 pekat, NaOH 10%, HCl 2 M (Sigma Aldrich), natrium diklofenak (Voltaren gel), dan λ -karagenan (Sigma Aldrich).

Alat yang digunakan jangka sorong (Carbon Fiber Digital Caliper), blender (National), Vacuum rotary evaporator (Eyela), labu alas (Schott Duran), oven (poL-Eko Aparatura), pisau bedah, pisau cukur, timbangan hewan (Ohaus), plestimometer, dan kandang tikus.

Hewan uji yang digunakan pada pengujian luka sayat yaitu tikus putih dengan usia 2-4 bulan dan berat badan 200-250 g sebanyak 20 ekor sedangkan untuk uji antiinflamasi digunakan sebanyak 15 ekor. Kriteria inklusi tingkah laku dan aktivitas normal, tidak ada kelainan anatomi yang tampak dan belum pernah mengalami perlakuan dan pengujian lain, sedangkan kriteria eksklusi tikus tampak sakit (ciri-cirinya yaitu bulu berdiri, kurang aktif dan mata tidak jernih). Pengujian yang dilakukan telah mendapatkan persetujuan Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako dengan Nomor: 5318/UN 28.1.30/KL/2021 (uji aktivitas antiinflamasi) dan 5319/UN 28.1.30/KL/2021 (uji aktivitas penyembuhan luka sayat).

2.2. Metode

2.2.1. Pembuatan ekstrak rimpang kunyit

Sampel yang digunakan adalah rimpang kunyit yang diperoleh dari Pasar Tradisional Masomba, Palu, Sulawesi Tengah dan telah diidentifikasi di UPT. Sumber Daya Hayati Sulawesi (*Herbarium Celebence*) Universitas Tadulako Palu (No. 212/UN.28.UPT-SDHS/LK/2021). Penyiapan sampel dilakukan dengan cara rimpang kunyit dibersihkan dari tanah yang menempel kemudian dicuci dengan air hingga bersih, setelah itu dipotong kecil-kecil lalu dikeringkan. Sampel dikeringkan dengan pemanasan menggunakan oven pada suhu 50°C selama ± 3 hari. Sampel yang telah kering kemudian dihaluskan menggunakan blender dan diayak agar terbentuk serbuk yang seragam. Serbuk rimpang kunyit yang telah halus siap untuk diekstraksi (Suparmajid *et al.*, 2017). Serbuk simplisia rimpang kunyit 500 g diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 6 liter (5x24 jam), diperoleh ekstrak kental sebanyak 100,67 g dengan hasil rendemen sebesar 20,13%.

2.2.2. Skrining fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan terhadap ekstrak rimpang kunyit dengan reaksi warna dan atau pengendapan meliputi uji golongan flavonoid, alkaloid, saponin, tanin dan steroid/triterpenoid (Tiwari *et al.*, 2011).

- Uji flavonoid

Ekstrak 0,5 g ditambahkan 0,2 g serbuk, lalu ditambahkan 5 mL asam klorida pekat, jika terbentuk warna merah atau jingga menunjukkan adanya flavonoid.

- Uji alkaloid

Ekstrak sebanyak 0,5 g masing-masing dimasukkan dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 2 mL etanol 70%, kemudian diaduk dan ditambahkan 5 mL HCl 2 N, dipanaskan pada penangas air, setelah dingin, campuran tersebut disaring dan diperoleh filtrat pada masing-masing tabung. Tabung pertama ditambahkan pereaksi Mayer, tabung kedua ditambah pereaksi Wagner, dan tabung ketiga ditambahkan pereaksi Dragendorff. Hasil positif adanya alkaloid apabila pada tabung pertama terbentuk endapan putih, tabung kedua terbentuk endapan coklat dan tabung ketiga terbentuk endapan jingga.

- Uji saponin

Ekstrak sebanyak 0,5 g dalam tabung reaksi ditambahkan 2 mL etanol 70%, lalu diaduk, ditambahkan 20 mL aquadest dan dikocok kuat, diamati selama 15-20 menit, jika terbentuk buih, menunjukkan adanya saponin.

- Uji tanin

Ekstrak sebanyak 0,5 g ditambahkan dengan aquadest 10 mL, kemudian dipanaskan selama 15 menit, didinginkan, lalu disaring, setelah itu ditetaskan FeCl₃ 1%, jika terbentuk warna hijau kehitaman menunjukkan adanya tanin.

- Uji steroid/triterpenoid

Ekstrak sebanyak 0,5 g ditambahkan 5 mL etanol, lalu dipanaskan dan disaring. Filtrat diuapkan, lalu ditambahkan eter. Lapisan eter dipipet dan diuji pada *spot plate*, ditambahkan pereaksi Lieberman Buchard sebanyak 3 tetes dan terbentuk warna merah/ungu menunjukkan positif mengandung triterpenoid, jika terbentuk warna hijau, menunjukkan positif mengandung steroid.

2.2.3. Pembuatan kombinasi ekstrak rimpang kunyit (ERK) dan kapur sirih (KS)

Pengujian aktivitas penyembuhan luka sayat dilakukan dengan membuat kombinasi ERK dan KS dibuat dengan komposisi 1:1, 1:2, dan 2:1 yang ditambahkan dengan basis salep vaselin album hingga 5 g. Pengujian aktivitas anti inflamasi dilakukan dengan membuat kombinasi ERK dan KS dalam bentuk gel dengan basis HMPC.

2.2.4. Induksi luka sayat

Tikus diberi induksi luka sayat dengan cara yaitu rambut pada punggung tikus dicukur kemudian dibersihkan dengan etanol 70% sebelum diberi perlakuan. Setelah itu tikus dianestesi menggunakan ketamin dengan dosis 8,19 mg/200 g BB tikus. Punggung tikus diberi perlakuan dengan membuat dua sayatan bagian kiri dan kanan sepanjang 2 cm dengan kedalaman 2 mm dengan menggunakan pisau bedah steril (*surgical blade steril*) (Kenisa *et al.*, 2012). Kombinasi ERK dan KS dilakukan dengan cara mengoleskan obat pada luka sebanyak 2 kali sehari pada pagi dan sore hari, dengan dosis pemberian 0,2 g setiap sekali oles dari hari ke-1 hingga hari ke-12 (Andrie & Sihombing, 2017). Kelompok 1 diberikan basis vaselin album (kontrol negatif), kelompok 2 diberikan salep Povidon Iodine sebagai kontrol positif, kelompok 3, 4 dan 5 masing-masing diberikan kombinasi ERK dan KS dengan komposisi 1:1; 1:2; dan 2:1.

Tingkat penyembuhan luka dapat diamati dengan cara luka diukur setiap hari menggunakan jangka sorong. Dimulai dari hari pertama sampai dengan hari ke-12, kemudian dihitung persentase penyembuhan luka menggunakan Persamaan 1 (Nuralifah *et al.*, 2022).

$$\%P = \frac{(do-dx)}{do} \times 100\%$$

Persamaan 1. Persentase penyembuhan luka sayat pada tikus yang diukur setiap hari mulai hari pertama hingga hari ke-12. Keterangan: %P = persentase penyembuhan luka; do = panjang luka pada hari 0; dx = panjang luka pada hari pengamatan tertentu.

2.2.5. Pengujian aktivitas anti inflamasi

Larutan karagenan 1% dibuat dengan menggunakan pelarut NaCl 0,9%. Pada hari pengujian, masing-masing hewan ditimbang dan diberi tanda pada kaki kirinya. Kemudian diukur volume dengan menggunakan pletismometer. Data yang diperoleh dicatat sebagai volume awal (V_0) yaitu volume kaki sebelum diinduksi dengan λ karagenan 1%. Masing-masing tikus diberi perlakuan dengan diolesi gel, dengan masing-masing kelompok perlakuan yaitu kelompok 1 merupakan kontrol negatif yang diberi basis gel HPMC, kelompok 2 merupakan kelompok kontrol positif yang diberi Voltaren gel, kelompok 3, 4 dan 5 merupakan kelompok uji yang diberi gel kombinasi ERK dan KS dengan komposisi 1:1, 1:2 dan 2:1, kemudian diinduksi dengan λ karagenan 1% dengan volume 0,1 ml dengan cara disuntikkan secara intraplantar. Volume udem/radang diukur setelah 60 menit pada kaki tikus dengan pletismometer. Volume kaki tikus (V_t) dicatat sebagai volume radang setelah diberi gel dan diinduksi karagenan. Volume diukur setiap 60 menit selama 360 menit (Zouari Bouassida *et al.*, 2018). Volume radang adalah selisih volume telapak kaki tikus setelah dan sebelum disuntikkan karagenan. Data volume udem yang didapatkan, kemudian dihitung menggunakan Persamaan 2 (Sarkhel, 2016). Persentase inhibisi radang atau penghambatan radang dapat dihitung menggunakan Persamaan 3 (Rahman & Jahan, 2021).

$$\% R = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100\%$$

Persamaan 2. Persentase volume udem yang diukur setelah 60 menit pada kaki tikus dengan pletismometer. Keterangan: V_0 = volume kaki mula-mula; V_t = volume udem kaki pada waktu ke-t.

$$\text{Penghambatan inflamasi (\%)} = \frac{(\%R_0 - X)_0 - (\%R_0 - X)_n}{(\%R_0 - X)_0} \times 100\%$$

Persamaan 3. Persentase penghambatan inflamasi pada kaki tikus. Keterangan: $(\%R_0 - X)_0$ = persentase volume udem kelompok kontrol negative; $(\%R_0 - X)_n$ = persentase volume udem masing-masing hewan uji yang diberi kontrol positif dan atau senyawa uji dosis sebesar n.

2.2.6. Analisis Data

Data yang diperoleh pada penelitian berupa luka dan persentase inhibisi radang dianalisis secara statistik dengan metode *One way Anova*. Perbedaan dikatakan signifikan jika $\alpha < 0,05$ (taraf kepercayaan 95%), dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Duncan* untuk melihat perbedaan yang bermakna antar tiap kelompok perlakuan.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Hasil skrining fitokimia

Skrining fitokimia pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui golongan senyawa yang terdapat di dalam ekstrak rimpang kunyit yang diduga berperan dalam penyembuhan luka

dan antiinflamasi. Hasil skrining fitokimia menunjukkan adanya golongan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin dan triterpenoid seperti yang disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia ekstrak rimpang kunyit yang diduga berperan dalam penyembuhan luka dan antiinflamasi.

Golongan senyawa	Hasil	Keterangan
Flavonoid	Berwarna merah	Positif
Alkaloid	Terbentuk endapan putih dengan pereaksi Mayer, endapan coklat dengan pereaksi Wagner dan endapan jingga dengan pereaksi Dragendorff	Positif
Saponin	Terbentuk buih yang stabil selama 10 menit	Positif
Tanin	Terbentuk warna hijau kehitaman	Positif
Steroid/Triterpenoid	Terbentuk warna merah	Positif triterpenoid

3.2. Pengaruh kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kapur sirih terhadap perubahan panjang luka sayat

Potensi penyembuhan luka sayat pada tikus diuji dengan mengoleskan salep kombinasi ERK dan KS komposisi 1:1, 1:2, dan 2:1, salep povidone iodine sebagai kontrol positif dan vaselin album sebagai kontrol negatif sebanyak 0,2 g secara merata pada luka dengan pemberian 2x sehari setiap pagi dan sore hari selama 12 hari. Salep kombinasi ERK dan KS dibuat dengan menggunakan basis vaselin album. Basis yang digunakan termasuk jenis basis salep hidrokarbon atau dikenal basis salep berlemak. Keuntungan penggunaan basis ini yaitu dapat memperpanjang kontak bahan obat dengan kulit, dan sebagai emolien yang mampu mempertahankan kelembaban kulit. Waktu kontak sediaan dengan permukaan kulit juga berpengaruh pada absorpsi obat melalui kulit. Semakin besar waktu kontak obat pada kulit maka konsentrasi obat yang diabsorpsi oleh kulit juga meningkat. Dasar salep berlemak memiliki waktu kontak yang lebih lama karena sifat dari dasar salep berlemak sebagai penutup yang baik pada kulit. Juga dasar salep berlemak yang dapat menarik lebih banyak air sehingga luka cepat kering, tidak membusuk dan menutupi luka (Purnamawati *et al.*, 2017).

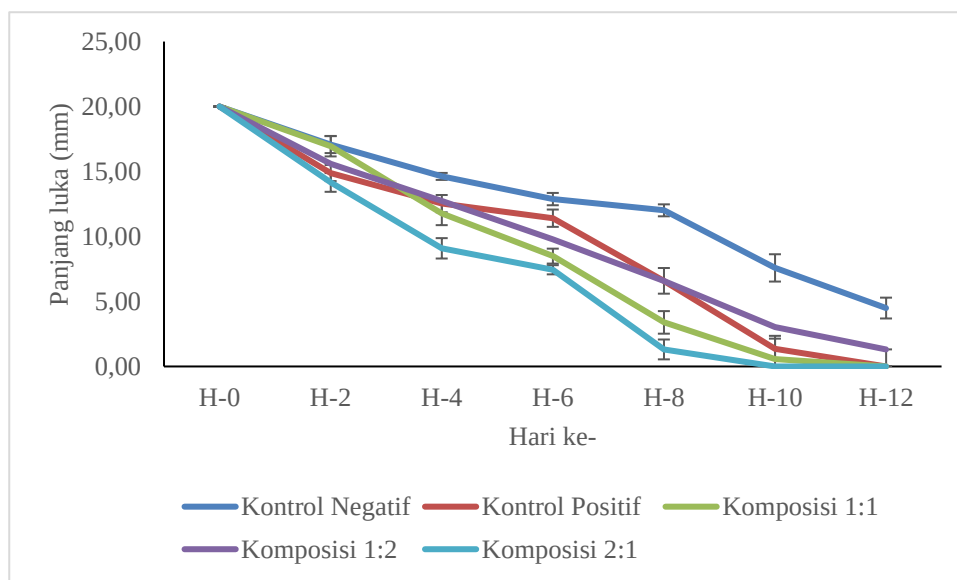
Tabel 2. Rerata pengurangan panjang luka sayat pada pemberian kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kapur sirih. Keterangan: Huruf superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya perbedaan signifikan $p < 0,05$.

Kelompok (n=4)	Pengurangan panjang luka sayat (mm) selama 12 hari
Kontrol negative	8,02 ± 0,11a
Kontrol positif	11,00 ± 0,44b
Komposisi 1:1	12,27 ± 0,77b
Komposisi 1:2	10,97 ± 0,58b
Komposisi 2:1	13,88 ± 0,10c

Panjang luka diukur secara visual menggunakan jangka sorong digital. Hasil rerata pengurangan panjang luka sayat hingga menutup sempurna baik pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, komposisi 1:1, komposisi 1:2, maupun komposisi 2:1 sesuai dengan Tabel 2.

Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kelompok perlakuan yang diberikan kombinasi ERK dan KS dengan komposisi 2:1 memberikan pengurangan panjang luka yang terbesar dan

berbeda signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan komposisi 1:1 dan 1:2. Luka paling cepat sembuh pada hari ke-10 yaitu pada pemberian kombinasi ERK dan KS komposisi 2:1 dengan kondisi luka yang telah kering dan menutup sempurna. Kontrol negatif menunjukkan pengurangan panjang luka yang terkecil dengan menyisakan rerata panjang luka sebesar 4,49 mm pada hari ke-12 serta penyembuhan luka yang lebih lambat dibandingkan kelompok perlakuan lainnya.



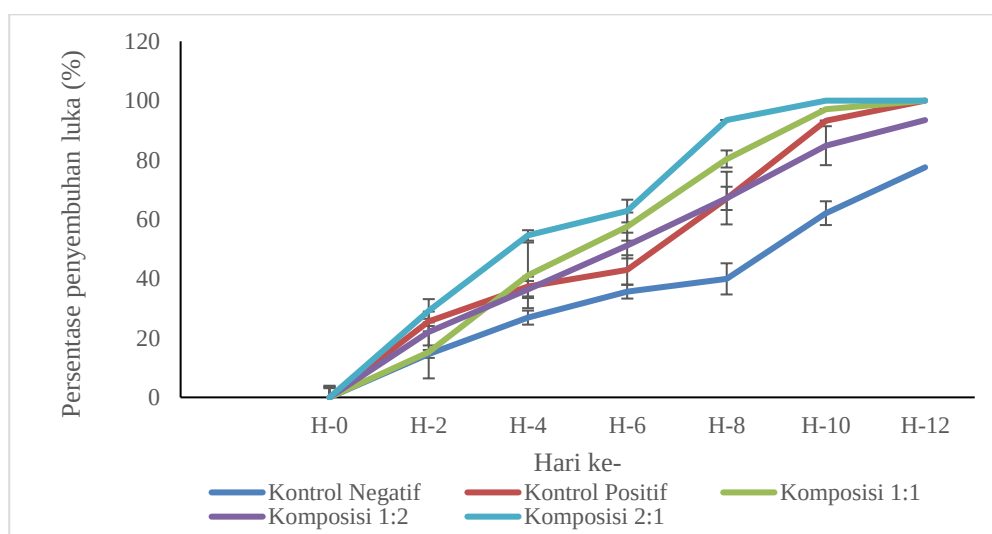
Gambar 1. Profil panjang luka sayat pada pemberian kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kapur sirih.

Rerata penutupan panjang luka sayat pada komposisi 2:1 memiliki efek penutupan luka yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya, sedangkan rata-rata penutupan panjang luka yang terlama yaitu pada kontrol negative (Gambar 1). Hasil perhitungan persentase penyembuhan luka menunjukkan kombinasi dengan komposisi 2:1 memiliki tingkat kesembuhan tercepat dibandingkan kelompok perlakuan lainnya yaitu sebesar 100% pada hari ke-10 (Gambar 2). Pada penelitian sebelumnya oleh Miladiyah & Prabowo (2012) menunjukkan penggunaan ekstrak kunyit tunggal dengan konsentrasi 10% penutupan luka mulai terjadi pada hari ke-12. Oleh karena itu, pemberian salep kombinasi ERK dan KS dengan komposisi 2:1 mampu mempercepat penyembuhan luka sayat. Hal ini diduga karena pemberian salep kombinasi ERK dan KS dapat mengurangi lamanya fase inflamasi yang terjadi pada luka sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka dan juga dapat berkhasiat sebagai antimikroba yang dapat mencegah terjadinya infeksi pada luka.

3.3. Pengaruh kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kapur sirih terhadap aktivitas anti inflamasi

Pengujian aktivitas anti inflamasi dapat diukur dari besarnya volume udem/radang yang terjadi setelah diinduksi dengan karagenan yang merupakan turunan polisakarida sehingga akan dikenali tubuh sebagai substansi asing yang akan memicu terjadinya udem dengan 3 fase, yaitu

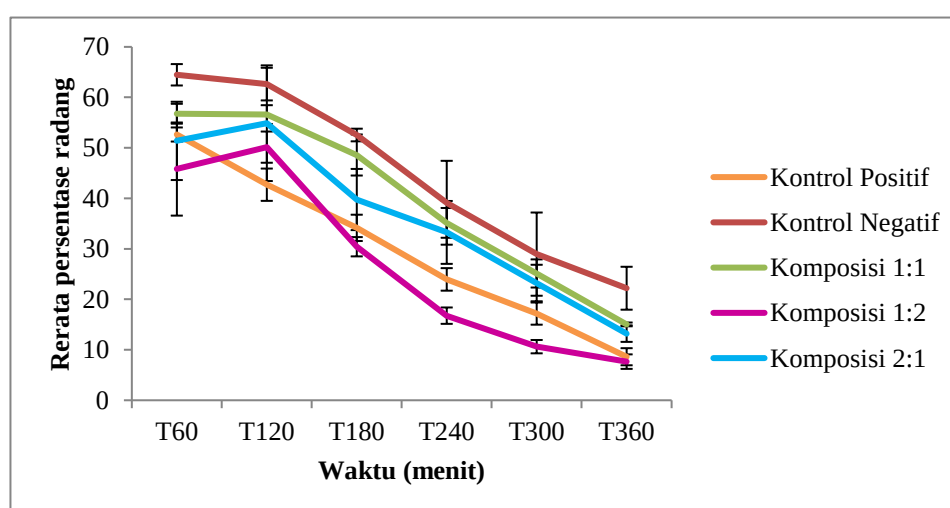
fase pertama terjadi dreganulasi pada sel mast sehingga adanya pelepasan histamine dan serotonin pada jam pertama, fase kedua yaitu terjadinya pelepasan bradikinin pada 1-2,5 jam, dan fase ketiga produksi eicosanoid pada jam ke 3-4. Karagenan akan merangsang fosfolipid membrane sel mast yang terjadi di jaringan ikat di sekitar telapak kaki tikus untuk mengeluarkan asam arakidonat dengan bantuan enzim fosfolipase A2 sehingga akan menghasilkan berbagai macam mediator inflamasi. Penggunaan karagenan sebagai penginduksi inflamasi memiliki keuntungan dimana karagenan tidak menimbulkan kerusakan jaringan, tidak menimbulkan bekas, dan memberikan respon yang lebih peka terhadap obat antiinflamasi (Yuda *et al.*, 2022). Penelitian ini menggunakan basis HPMC sebagai kontrol negatif untuk membuktikan bahwa pembawa yang digunakan tidak memiliki efek terhadap penurunan volume radang pada telapak kaki tikus. HPMC merupakan gelling agent yang memiliki daya sebar paling besar, dikarenakan HPMC merupakan gelling agent yang termasuk ke dalam golongan polisakarida sehingga mudah mengembang dan viskositasnya lebih kecil (Ermawati & Prilantari, 2019). Sediaan yang memiliki viskositas lebih rendah (lebih encer) menghasilkan diameter penyebaran yang lebih besar karena lebih mudah mengalir. Disamping karena viskositas yang lebih rendah, maka diameter penyebarannya semakin luas, suatu sediaan lebih disukai bila dapat menyebar dengan mudah di kulit, karena pemakaiannya lebih mudah dan lebih nyaman (Fujiastuti & Sugihartini, 2015). Kontrol positif yang digunakan adalah gel Natrium diklofenak. Pengukuran volume kaki tikus, kemudian dihitung rerata persentase radang dan persentase inhibisi radang rata-rata kaki tikus (Gambar 3).



Gambar 1. Persentase penyembuhan luka sayat pada pemberian kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kapur sirih.

Persentase radang kelompok kontrol positif dan kombinasi ERK dan KS lebih kecil dibandingkan kontrol negative (Gambar 3). Hal ini menunjukkan bahwa kontrol positif Na diklofenak dan kombinasi ERK dan KS mampu menekan radang yang disebabkan oleh induksi

λ -karagenan. Kombinasi ERK dan KS dengan komposisi 1:2 memiliki persentase radang yang paling kecil dibandingkan komposisi lainnya. Berdasarkan hasil perhitungan persen inhibisi radang pada Tabel 3 menunjukkan kontrol positif yang diberikan Na diklofenak memberikan hasil persentase terbesar yaitu 37,63%, diikuti oleh kelompok kombinasi ERK dan KS 1:2 dengan hasil persentase 43,08%, komposisi 2:1 dengan persentase 22,05% dan 1:1 dengan persentase 14,14%. Persentase inhibisi radang menunjukkan kemampuan setiap kelompok perlakuan dalam menghambat radang yang ditimbulkan akibat inflamasi. Berdasarkan hasil analisis statistik menunjukkan kombinasi ERK dan KS pada komposisi 1:2 memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan komposisi lainnya sedangkan dengan kontrol positif berbeda tidak signifikan. Persentase inhibisi radang menunjukkan kemampuan dari setiap kelompok dalam menghambat radang yang ditimbulkan akibat proses inflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi ERK dan KS pada komposisi 1:2 memiliki kemampuan untuk menghambat radang akibat inflamasi yang setara dengan kontrol positif yang mengandung natrium diklofenak. Kelompok yang diberikan kombinasi ERK dan KS dengan komposisi masing-masing 1:1 dan 2:1 juga memberikan kemampuan untuk menghambat radang namun daya antiinflamasinya masih rendah dibandingkan dengan komposisi 1:2. Kombinasi ERK dan KS pada komposisi 1:2 ini juga memiliki daya antiinflamasi yang lebih besar dibandingkan kombinasi pada penelitian sebelumnya yang menggunakan kombinasi kapur sirih dan ekstrak daun kumpai mahung (*Eupatorium inulifolium* H.B.&K) sebesar 14,91% (Febrianti & Musiam, 2019). Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa kombinasi ERK dan KS pada komposisi 1:2 merupakan komposisi yang efektif sebagai antiinflamasi.



Gambar 3. Persentase radang rata-rata telapak kaki tikus tiap waktu pengamatan pada pemberian kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kapur sirih.

Hasil skrining fitokimia yang diperoleh menunjukkan bahwa ERK mengandung golongan senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, dan triterpenoid. Adanya aktivitas untuk mempercepat

penyembuhan luka sayat dan antiinflamasi diduga karena adanya metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya. Flavonoid, alkaloid dan triterpenoid memiliki efek antiinflamasi dan juga memberikan kontribusi perlawanan terhadap infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme yang dapat membantu mencegah terjadinya infeksi pada luka dan mempercepat penyembuhan luka. Mekanisme kerja flavonoid dan alkaloid sebagai antibakteri yaitu dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel bakteri tersebut (Cushnie *et al.*, 2014; Farhadi *et al.*, 2019). Sebagai antiinflamasi flavonoid dan alkaloid bekerja dengan mengurangi penghambatan migrasi leukosit dan pengurangan aktivitas enzim proinflamasi dan sitokin proinflamasi (Serafini *et al.*, 2010; Souto *et al.*, 2011). Saponin dapat menyembuhkan luka karena dapat memacu proliferasi fibroblas dan pembentukan kolagen, yang berperan penting dalam proses penutupan luka dan meningkatkan epitelisasi jaringan (Miladiyah & Prabowo, 2012). Triterpenoid membantu menguatkan struktur kulit, meningkatkan konsentrasi antioksidan pada luka dan mengembalikan jaringan inflamasi atau yang meradang dengan meningkatkan suplai darah ke daerah luka, dan membantu mempercepat proses penutupan luka (Agra *et al.*, 2015).

Tabel 3. Persentase inhibisi radang pada pemberian kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kapur sirih. Keterangan: Abjad yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan signifikan ($p < 0,05$).

Kelompok	Persentase inhibisi radang
Kontrol Positif	37,63±13,97bc
Komposisi 1:1	14,14±9,11a
Komposisi 1:2	43,08±23,30c
Komposisi 2:1	22,05±9,98ab

Mekanisme golongan senyawa tersebut ditingkatkan dengan penambahan kapur sirih dimana kandungan kalsium pada kapur sirih bekerja dengan mengurangi jumlah monosit yang bersirkulasi dan juga memblokir aksi makrofag untuk menekan peradangan, kalsium bekerja ekstraseluler untuk mengendapkan zat endotel atau menghasilkan hiperpolarisasi sel vaskular dan sel lain yang melepaskan inflamogen (Karnad *et al.*, 2006). Selain itu mampu secara signifikan menekan sitokin dan mediator pro-inflamasi (Jung *et al.*, 2021).

4. Kesimpulan

Kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kapur sirih pada komposisi 1:1; 2:1 dan 1:2 dapat mempercepat penyembuhan luka dan memiliki aktivitas antiinflamasi. Kombinasi dengan komposisi ekstrak rimpang kunyit 1 bagian dan kapur sirih 2 bagian merupakan komposisi yang paling efektif terhadap penyembuhan luka dan menghambat peradangan dengan efek yang setara dengan natrium diklofenak sehingga berpotensi untuk dikembangkan menjadi sediaan

yang dapat digunakan dalam pengobatan luka. Namun demikian perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme kerjanya sebagai agen anti inflamasi dan penyembuh luka.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Farmakologi-Biofarmasi Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Tadulako yang telah menyediakan fasilitas untuk penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Abdulrahmat, A. S. (2014). Luka, Peradangan dan Pemulihan. *Jurnal Entropi*, 9(1), 729-738.
- Agra, L. C., Ferro, J. N. S., Barbosa, F. T., dan Barreto, E. (2015). Triterpenes with healing activity: A systematic review. *Journal of Dermatological Treatment*, 26(5), 465-470. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1021663>.
- Andrie, M., dan Sihombing, D. (2017). Efektivitas Sediaan Salep yang Mengandung Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Proses Penyembuhan Luka Akut Stadium II Terbuka pada Tikus Jantan Galur Wistar The Effectiveness of Snakehead (*Channa striata*) Extract Containing Ointment on Healing Proce. *Pharm Sci Res ISSN Pharm Sci Res*, 4(2), 88-101. psr.ui.ac.id/index.php/journal/article/download/3602/644.
- Cushnie, T. P. T., Cushnie, B., dan Lamb, A. J. (2014). Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44(5), 377-386. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001>.
- Ermawati, D. E., dan Prilantari, H. U. (2019). Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(2), 109. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v4i2.34525>.
- Federal Bureau of Prisons (2014). Prevention and Management of Acute and Chronic Wounds. *Clinical Practice Guidelines*, March, 82: 10-24.
- Farhadi, F., Khameneh, B., Iranshahi, M., dan Iranshahy, M. (2019). Antibacterial activity of flavonoids and their structure-activity relationship: An update review. *Phytotherapy Research*, 33(1), 13-40. <https://doi.org/10.1002/ptr.6208>.
- Febrianti, D. R., dan Musiam, S. (2019). Potensi Kombinasi Kapur Sirih dan Daun Kumpai Mahung (*Eupatorium inulifolium* H.BdanK.) Sebagai Alternatif Salep Anti Inflamasi Alami. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 4(2), 323-330. <https://doi.org/10.36387/jiis.v4i2.339>.
- Fujiastuti, T., dan Sugihartini, N. (2015). Physical properties and irritation degree of ethanolic extract gel of *Centella asiatica* L. with variation of type of gelling agent. *Pharmacy Medical*, 12(01), 11-20.
- Jung, S. Y., Hwang, H., Jo, H. S., Choi, S., Kim, H. J., Kim, S. E., dan Park, K. (2021). Tannylated calcium carbonate materials with antacid, anti-inflammatory, and antioxidant effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094614>.
- Karnad, A. S., Patil, P. A., dan Majagi, S. I. (2006). Calcium enhances antiinflammatory activity of aspirin in albino rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 38(6), 397-402. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.28205>.
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). In *Riset Kesehatan Dasar RI*. 44(8). Kementerian Kesehatan RI. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>.

- Kenisa, Y. P., Istiati, I., dan J. W. S. (2012). Effect of *Robusta coffee* beans ointment on full thickness wound healing. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 45(1), 52. <https://doi.org/10.20473/j.djmkkg.v45.i1.p52-57>.
- Meilina, R., dan Mukhtar, R. (2019). Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) pada Tikus Putih yang Diinduksi Karagenan. *Journal of Healthcare Technology and Medicine*, 4(1), 111-117.
- Miladiyah, I., dan Prabowo, B. R. (2012). Ethanolic Extract of *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis Leaves Improved Wound Healing in Guinea Pigs. *Universa Medicina*, 31(1), 4-11.
- Milasari, M., Jamaluddin, A. W., dan Adikurniawan, Y. M. (2019). Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Kunyit Kuning (*Curcuma longa* Linn) terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 4(1), 186-202.
- Murti, S. F. (2010). Etnofarmakologi dan Pemakaian Tanaman Obat Suku Dayak Tunjung di Kalimantan Timur. *Media Litbang Kesehatan Volume*, XX, 104-112.
- Nugroho, A. A., Adianto, C., dan Patria, Y. (2020). Nano-Androcerum: Inovasi Wound Healing Gel Dari Nanopartikel Daun Binahong dan Kayu Manis Sebagai Akselerator Regenerasi Sel Pada Luka Kronis. *Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI)*, 7(1), 026-042. <https://doi.org/10.48177/bimfi.v7i1.11>.
- Nuralifah, Akib, N. I., Mahmudah, R., Armadany, F. I., Parwansah, dan Lestari, I. A. (2022). Aktivitas Penyembuhan Luka Sayatan Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Patiwala (*Lantana camara* L.). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*, 3(4), 702-710.
- Purnamawati, S., Indrastuti, N., Danarti, R., dan Saefudin, T. (2017). The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis : A Review. *CMR: Clinical Medicine & Research*. 15(3), 75-87. <https://doi.org/10.3121/cmr.2017.1363>.
- Rahman, S., dan Jahan, N. (2021). Anti-inflammatory Activity Of Crude And Detoxified Leaves of *Daphne oleoides* Schreb. on carrageenan-Induced Paw Edema In Wistar Rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 12(3), 500-505. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2021.04.016>.
- Sarkhel, S. (2016). Evaluation of The Anti-Inflammatory Activities of *Quillaja saponaria* Mol. saponin Extract In Mice. *Toxicology Reports*, 3, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.11.006>.
- Serafini, M., Peluso, I., dan Raguzzini, A. (2010). Flavonoids as Anti-Inflammatory Agents. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 273-278. <https://doi.org/10.1017/S002966511000162X>.
- Sharifi-Rad, J., Rayess, Y. El, Rizk, A. A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., Sestito, S., Rapposelli, S., Neffe-Skocińska, K., Zielińska, D., Salehi, B., Setzer, W. N., Dosoky, N. S., Taheri, Y., El Beyrouthy, M., Martorell, M., Ostrander, E. A., Suleria, H. A. R., Cho, W. C., dan Martins, N. (2020). Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Frontiers in Pharmacology*, 11(September), 1-23. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01021>.
- Sjamsuhidajat R., Karnadihardja W, Prasetyono T.O.H, Rudiman R. (2017). *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Edisi ke-4 Volume 3. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran. EGC.
- Souto, A. L., Tavares, J. F., Da Silva, M. S., De Diniz, M. F. F. M., De Athayde-Filho, P. F., & Barbosa Filho, J. M. (2011). Anti-inflammatory activity of alkaloids: An update from 2000 to 2010. *Molecules*, 16(10), 8515-8534. <https://doi.org/10.3390/molecules16108515>.
- Suparmajid, A. H., Sabang, S. M., dan Ratman, R. (2017). Pengaruh Lama Penyimpanan Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Vahl) Terhadap Daya Hambat Antioksidan. *Jurnal Akademika Kimia*, 5(1), 1-7. <https://doi.org/10.22487/j24775185.2016.v5.i1.7921>.

- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G., dan Kaur, H. (2011). Phytochemical Screening and Extraction: A Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia*, 1(1), 98–106. <https://doi.org/10.1002/hep.29375>.
- Yuda, P. E. S. K., Mahardika, I. M. A., Cahyaningsih, E., Sasadara, M. M. V., Nayaka, N. M. D. M. W., dan Dewi, N. L. K. A. A. (2022). Aktivitas Anti-Inflamasi Minyak Herbal Tradisional Dari Bahan Usada Bali Pada Mencit Inflamasi Yang Diinduksi Karagenan. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(3), 319. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i3.60529>.
- Zouari Bouassida, K., Makni, S., Tounsi, A., Jlaiel, L., Trigui, M., dan Tounsi, S. (2018). Effects of *Juniperus phoenicea* Hydroalcoholic Extract on Inflammatory Mediators and Oxidative Stress Markers in Carrageenan-Induced Paw Oedema in Mice. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3785487>.



© 2023 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 Antioksidan dan Karakterisasi Minyak Atsiri dari Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* D. C)

Fadzil Latifah^{1*}, Hudan Taufiq² dan Nur Maulida Fitriyana³

¹Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Prodi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Jl Raya Kaligawe KM 4, Kota Semarang, Indonesia, 50112.

²Laboratorium Farmakokimia, Prodi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Jl Raya Kaligawe KM 4, Kota Semarang, Indonesia, 50112.

³Prodi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Jl Raya Kaligawe KM 4, Kota Semarang, Indonesia, 50112.

*email korespondensi: fadzillatifah@unissula.ac.id

Diterima 16 November 2022, Disetujui 23 Februari 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: Minyak atsiri banyak digunakan sebagai bahan baku kosmetik, salah satunya minyak atsiri kulit jeruk purut sebagai antioksidan. Berkembangnya pasar minyak atsiri menjadi faktor pendorong pemalsuan karena hasil produksi rendah, tidak adanya standar kualitas minyak atsiri yang diproduksi ditandai dengan sulitnya dalam mengidentifikasi produk yang dipalsukan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antioksidan (nilai IC₅₀) dan karakteristik minyak atsiri kulit jeruk purut sebagai acuan standar kualitas. Kulit buah jeruk purut disuling menggunakan metode penyulingan uap dan air. Aktivitas antioksidan sampel minyak atsiri kulit jeruk purut dan trolox diuji menggunakan metode CUPRAC. Persen rendemen, total minyak, kecerahan, berat jenis, indeks bias, rotasi optik, bilangan asam, kelarutan dalam alkohol, bilangan ester, dan analisis senyawa dengan GC-MS. Hasil aktivitas antioksidan minyak atsiri kulit jeruk purut dan kontrol positif trolox terdapat perbedaan signifikan ($p \leq 0,05$), dengan nilai IC₅₀ 23,4182 ppm dan 53,8605 ppm. Minyak atsiri kulit jeruk purut memiliki persen rendemen 1,86045%, tidak berwarna, berat jenis 0,84028 g/ml pada suhu 25°C, nilai indeks bias 1,4710, rotasi optik +12,70, bilangan asam 0,8415, larut dalam 1:6 bagian alkohol 90%, bilangan ester 19,635 serta mengandung 25 senyawa dengan tiga senyawa tertinggi β -pinene, limonene, sabinene. Aktivitas antioksidan minyak atsiri kulit jeruk purut tergolong sangat kuat dan karakteristik sesuai standar.

Kata kunci: CUPRAC; GC-MS; IC₅₀; minyak jeruk purut; trolox

Abstract. Antioxidant Assay and Characterization of Essential Oil from Kaffir Lime (*Citrus hystrix* D. C) Peel. Essential oils have been widely used as cosmetic raw materials, one of them is kaffir lime peel for antioxidants. Low production yields, and no quality standards lead to fabrication, be marked difficulty in identifying counterfeit products. This study aimed to identify the antioxidant activity (IC₅₀ value) and the characteristics of kaffir lime peel essential oil. The kaffir lime peel was distilled using the steam and water distillation method. Its antioxidant activity and positive controls were tested using CUPRAC. The percentage of yield, total oil, brightness, specific gravity, refractive index, optical rotation, acid number, solubility in alcohol, ester number, and GC-MS compound analysis. The antioxidant activity and positive control Trolox showed a significant difference ($p \leq 0,05$) with IC₅₀ values of 23,4182 ppm and 53,8605 ppm. Kaffir lime peel essential oil showed a yield of 1,86045%, colorless, specific gravity of 0,84028 g/ml at 25°C, refractive index value of 1,4710, optical rotation of +12,70, acid number of 0,8415, soluble in 1:6 of 90% alcohol, ester number of 19,635 and 25 compounds with the three highest compounds of β -pinene, limonene, and sabinene. Antioxidant activity this essential oil is very strong and its characteristics of meet the standard.

Keywords: CUPRAC; GC-MS; IC₅₀; kaffir lime peel essential oil; trolox

1. Pendahuluan

Minyak *kaffir lime* (*Citrus hystrix* D.C) banyak digunakan untuk perlengkapan mandi seperti pasta gigi, perawatan kulit dan rambut sebanyak 25% seperti *hair conditioning*, *shampoo*, disusul oleh parfum dan produk kecantikan sebesar 15% dan 10% (Besar RI di Bern Switzerland Swiss, 2020). Minyak atsiri kulit jeruk juga digunakan oleh industri kimia parfum, sebagai penambah aroma atau perasa jeruk pada minuman dan makanan, dan pada bidang kesehatan sebagai antioksidan dan antikanker (Muhtadin *et al.*, 2013). Data Kedutaan Besar RI di Bern Switzerland Swiss (2020), pasar minyak atsiri di Eropa berkembang pesat, diperkirakan nilai perdagangannya pada tahun 2024 akan mencapai USD 2,7 milyar dengan kenaikan sebesar 9,5% per tahun. Bulan Maret tahun 2020 di masa pandemic Covid 19, nilai ekspor minyak atsiri Indonesia ke Swiss naik lebih dari 300%. *Trend* pasar minyak atsiri di Swiss dan Eropa, diantaranya unsur kesehatan dan natural. Konsumen di Swiss dan Eropa beranggapan bahwa unsur natural lebih sehat dibandingkan bahan sintetis, maka banyak produk kesehatan yang mengganti bahan aktifnya dengan bahan yang natural. *Trend* yang kedua adalah *traceability* atau sumber produksi yang dapat dilacak. Aspek ini penting karena salah satu tuntutan konsumen yang harus dibuktikan dengan sertifikasi untuk menghindari terjadinya pemalsuan minyak atsiri. Minyak atsiri kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* D. C) belum memiliki Standar Nasional Indonesia (SNI) sebagai acuan kualitas minyak atsiri yang diproduksi, sehingga mudah terjadinya pemalsuan (Badan Standarisasi Nasional, 2019).

Pasar minyak atsiri yang berkembang pesat, menjadikan salah satu faktor pendorong terjadinya pemalsuan minyak atsiri. Pemalsuan terjadi jika zat murni secara sengaja diubah dengan menambahkan zat atau bahan asing, atau terjadi pencemaran oleh lingkungan yang menyebabkan perubahan pada zat murni tersebut. Hal yang mendasari terjadinya pemalsuan diantaranya, hasil produksi rendah dibandingkan dengan biaya produksi minyak berkualitas tinggi, pengadaan bahan baku yang kurang baik, belum terdapatnya standar kualitas minyak atsiri yang diproduksi, ditandai dengan tantangan sulinya dalam mengidentifikasi produk jadi yang dipalsukan (Beale *et al.*, 2017). Maka perlu dilakukan karakterisasi minyak atsiri yang belum memiliki standar kualitas, sehingga dilakukan penelitian ini sebagai dasar acuan penelitian selanjutnya tentang kualitas minyak atsiri kulit jeruk purut.

Penelitian Warsito *et al.* (2017), minyak atsiri kulit jeruk purut memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat, yang dibuktikan dengan hasil uji antioksidan menggunakan metode DPPH dengan nilai IC₅₀ sebesar 6,43 ppm. Menurut Warsito *et al.* (2018), aktivitas antioksidan dalam minyak atsiri kulit jeruk purut berkaitan dengan senyawa antioksidan yang berasal dari

golongan monoterpene hidrokarbon (MH). Yamunadevi *et al.* (2011), secara fisika golongan terpenoid bersifat larut dalam lemak atau non polar dan terdapat di dalam sitoplasma sel tumbuhan. Minyak atsiri terdiri dari senyawa volatil yang berasal dari terpenoid dan non terpenoid (Agouillal *et al.*, 2017), minyak atsiri berupa cairan hidrofobik yang mudah menguap (Kementerian Perdagangan RI, 2011).

Metode DPPH memiliki kekurangan yaitu hanya dapat dilarutkan dalam pelarut organik, terutama alkohol, dan terbatas dalam media air, untuk itu metode DPPH dapat digunakan dalam uji antioksidan senyawa polar dan semipolar (Karadag *et al.*, 2009). Selain metode DPPH terdapat metode CUPRAC (*Cupric ion reducing antioxidant capacity*) yang juga dapat digunakan untuk uji aktivitas antioksidan senyawa yang bersifat hidrofilik dan lipofilik secara bersamaan, dan dapat bekerja dalam keadaan pH fisiologis (Özyürek *et al.*, 2011). Disamping itu metode CUPRAC memiliki beberapa keuntungan diantaranya reagen CUPRAC cukup cepat mengoksidasi antioksidan tipe tiol, reagen lebih stabil dan mudah diterapkan di laboratorium. Metode ini dapat mengukur antioksidan hidrofilik dan lipofilik secara bersamaan. Oleh karena itu peneliti menggunakan metode CUPRAC (Karadag *et al.*, 2009). Kelebihan metode CUPRAC tersebut maka peneliti menggunakannya dalam penentuan aktivitas antioksidan pada sampel minyak atsiri dari kulit jeruk purut. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui aktivitas antioksidan dan karakteristik minyak atsiri dari kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* D. C) yang mana hasil akhir dari penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan standar kualitas dari minyak atsiri kulit jeruk purut untuk mengurangi terjadinya pemalsuan karena belum terdapatnya SNI minyak atsiri kulit jeruk purut.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Minyak atsiri kulit jeruk purut yang diperoleh dari kulit buah jeruk purut segar yang sudah cukup tua (berwarna hijau tua), dipetik di pagi hari jam 05.30 WIB pada bulan Oktober tahun 2021, dan diperoleh dari Desa Dukuhkembar, Kecamatan Dukun, Kabupaten Magelang, Jawa Tengah, akuades (teknis), etanol absolut for analysis (Merck; Germany), Na₂SO₄ anhidrat for analysis (Merck; Germany), KOH for analysis (Merck; Germany), HCl 37% for analysis (Merck; Germany), indikator fenolfthalein 1% for analysis (Merck; Germany), CuCl₂·2H₂O 99,1% for analysis (Merck; Germany), Dapar ammonium asetat for analysis (CH₃COONH₄) 98,9% (Merck; Germany), Larutan neokuproin ≥98% for analysis (Sigma-aldrich; St. Louis, MO), Trolox 97% for analysis (Sigma-aldrich; St. Louis, MO).

2.2. Metode

2.2.1. Penyulingan minyak atsiri

Bahan baku kulit jeruk purut segar disiapkan, kemudian dilakukan perajangan dan segera dimasukkan ke dalam labu ekstraktor rangkaian alat destilasi gelas (Schott Duran; Germany). Penyulingan menggunakan metode penyulingan air dan uap (water and steam distillation), dilakukan sebanyak 2 kali penyulingan terhadap 1,670 kg kulit jeruk purut yang berasal dari 6 kg jeruk purut yang masih segar. Kulit jeruk purut disuling dengan suhu 100°C selama 7 jam (Hidayati, 2012). Minyak atsiri yang diperoleh dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrat untuk mengurangi kadar air dalam minyak atsiri, dan Na₂SO₄ anhidrat dipisahkan dengan minyak atsiri dengan cara disaring (Anggraini *et al.*, 2018).

2.2.2. Pembuatan larutan

Larutan CuCl₂·2H₂O konsentrasi 0,01 M dibuat dengan cara menimbang sebanyak 0,1704 g dan dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml, kemudian CuCl₂·2H₂O dilarutkan menggunakan akuades sampai tanda batas. Dapar ammonium asetat (CH₃COONH₄) 1M pH 7,0 dibuat dengan menimbang 7,7082 g dan dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml, kemudian dapar ammonium asetat dilarutkan menggunakan akuades sampai tanda batas. Larutan neokuproin dengan konsentrasi 0,0075 M dibuat dengan menimbang sebanyak 0,0780 g neokuproin dalam 50 ml etanol 96% (Apak *et al.*, 2007). Trolox digunakan sebagai kontrol positif, larutan seri trolox dan larutan seri minyak atsiri kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* D. C) dibuat dalam konsentrasi 10, 20, 30, 40, dan 50 ppm dan dilarutkan menggunakan alkohol 96%, sampai tanda batas dan direplikasi sebanyak 3 kali (Awaluddin & Sri, 2019).

2.2.3. Penentuan panjang gelombang

Penentuan panjang gelombang dilakukan terhadap blanko yang terdiri dari 1 ml larutan CuCl₂·2H₂O 0,01 M, kemudian ditambah 1 ml dapar ammonium asetat (CH₃COONH₄) 1M pH 7,0, lalu ditambah 1 ml larutan neokuproin dengan konsentrasi 0,0075 M dan 0,6 ml akuades, tanpa sampel minyak atsiri maupun larutan troloks (Maryam *et al.*, 2016). Blanko dimasukkan dalam tabung reaksi dalam keadaan tanpa terkena cahaya dan pada suhu kamar (Awaluddin & Sri, 2019). Absorbansi blanko diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Agilent Carry 60) dengan panjang gelombang 400-600 nm untuk mendapatkan panjang gelombang maksimum (Ramadhan *et al.*, 2020).

2.2.4. Penentuan waktu inkubasi

Larutan kontrol positif troloks 0,5 ml dengan konsentrasi 10 ppm direaksikan dengan 1 ml larutan CuCl₂·2H₂O 0,01 M, 1 ml dapar ammonium asetat (CH₃COONH₄) 1M pH 7,0, lalu ditambah 1 ml larutan neokuproin dengan konsentrasi 0,0075 M dan ditambahkan 0,6 ml

akuades. Didiamkan dalam keadaan tanpa cahaya pada suhu ruang dan diamati absorbansinya menggunakan spektrofotometer uv-vis (Agilent Carry 60) dengan panjang gelombang maksimumnya mulai menit ke 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, dan 60 (Widyowati *et al.*, 2014).

2.2.5. Penentuan aktivitas antioksidan (IC₅₀) larutan troloks dan sampel minyak atsiri

Larutan CuCl₂.2H₂O 0,01 M sebanyak 1 ml dimasukkan kedalam tabung reaksi, ditambah 1 ml dapar ammonium asetat (CH₃COONH₄) 1M pH 7,0, ditambah 1 ml larutan neokuproin dengan konsentrasi 0,0075 M, dan ditambah 0,5 ml larutan seri masing – masing konsentrasi dari larutan seri troloks maupun sampel minyak atsiri, serta ditambahkan 0,6 ml akuades (total larutan 4,1 ml) dimasukkan dalam tabung reaksi yang ditutup dengan aluminium foil (Maryam *et al.*, 2016). Larutan didiamkan selama beberapa waktu sesuai dengan hasil penentuan waktu inkubasi dalam keadaan tanpa terkena cahaya pada suhu kamar (Awaluddin & Sri, 2019). Absorbansi larutan seri troloks maupun larutan sampel minyak atsiri diukur dengan panjang gelombang maksimum yang sudah didapatkan, kemudian hitung persen inhibisi dan nilai IC₅₀.

2.3. Karakterisasi

2.3.1. Persen rendemen dan total minyak

Rendemen adalah persentase perbandingan antara bahan yang dihasilkan dengan berat bahan baku utuh (Hafiluddin, 2012). Perhitungan persen rendemen dilakukan karena persen rendemen menunjukkan kadar dari minyak atsiri (Anggraini *et al.*, 2018). Hasil minyak atsiri kulit jeruk purut yang sudah terkumpul, kemudian dihitung persen rendemen menggunakan Persamaan 1 dan total minyak yang dihasilkan.

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{minyak atsiri yang dihasilkan (ml)}}{\text{bobot bahan baku yang digunakan (gr)}} \times 100\%$$

Persamaan 1. Persentase rendemen hasil minyak atsiri kulit jeruk purut (Anggraini *et al.*, 2018).

2.3.2. Kecerahan atau warna minyak atsiri

Warna atau kecerahan minyak atsiri merupakan salah satu parameter kualitas dari minyak atsiri. Minyak atsiri dipipet sebanyak 10 ml, dan dimasukkan kedalam tabung reaksi, lalu disandarkan pada kertas karton putih dan dilakukan pengamatan secara langsung dengan jarak 30 cm. Hasil dinyatakan sesuai dengan warna sampel minyak atsiri yang diamati (Rahman *et al.*, 2019).

2.3.3. Uji berat jenis.

Berat jenis merupakan parameter penting untuk menentukan kualitas dan kemurnian minyak atsiri. Tingkat kejenuhan dan berat molekul komponen minyak atsiri merupakan salah

satu faktor yang dapat mempengaruhi berat jenis. Semakin berat molekul senyawa penyusun minyak atsiri dan ikatan rangkap, maka semakin bertambah berat jenisnya (Yanti *et al.*, 2017). Pengujian berat jenis mengacu pada SNI 06-2385-2006 (Badan Standarisasi Nasional, 2006).

2.3.4. Uji indeks bias

Pengujian menggunakan refractometer abbe digital. Alat ditempatkan pada tempat yang memiliki pencahayaan yang bagus, air bersuhu 20°C dialirkan ke dalam refraktometer, lalu dibersihkan dengan menggunakan alkohol dan eter. Sampel minyak atsiri dimasukkan kedalam refraktometer, sampel minyak atsiri harus bersuhu 20°C, lalu dilakukan gerakan maju mundur sampai bayangan bidang berubah dari terang menjadi gelap, kemudian dilakukan pembacaan (Anggraini *et al.*, 2018). Pengujian dilakukan di CEOS UII.

2.3.5. Uji rotasi optik

Pengujian menggunakan alat polarimeter (Atago Polax-2L; Japan). Sumber cahaya dinyalakan, kemudian tabung polarimeter 100 mm yang berisi sampel minyak atsiri yang sebelumnya telah bersuhu 25°C ditempatkan di bawah alat polaliser dan analiser. Perlahan analiser diputar sampai setengahnya dapat dilihat melalui teleskop, lalu dilakukan pengamatan pada arah rotasi, jika analiser berputar berlawanan arah dengan jarum jam dari titik nol disebut levorotatory (-), dan jika searah dengan jarum jam disebut dextrorotatory (+) (Anggraini *et al.*, 2018).

2.3.6. Penetapan bilangan asam

Minyak atsiri ditimbang sebanyak 4 g dan dimasukkan kedalam erlenmeyer 100 ml, lalu ditambahkan dengan etanol 96% 5 ml dan 5 tetes indikator fenolfthalein 1%, kemudian dititrasi menggunakan larutan standar KOH 0,1 N sampai titrat berwarna merah muda yang pertama kali muncul dan tidak hilang dalam 10 detik, yang berarti menunjukkan akhir titrasi (Rahman *et al.*, 2019). Bilangan Asam dihitung menggunakan Persamaan 2.

$$\text{Bilangan asam} = \frac{56,1 \times V \times N}{m}$$

Persamaan 2. Penetapan bilangan asam dari minyak atsiri kulit jeruk purut (Rahman *et al.*, 2019). Keterangan: 56,1 = bobot setara KOH; V = volume larutan KOH yang dibutuhkan (ml); N = normalitas larutan KOH (N); m = berat sampel minyak yang digunakan (g).

2.3.7. Uji kelarutan dalam alkohol

Minyak atsiri sebanyak 1 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang ditutup dengan aluminium foil, kemudian perlahan alkohol dengan konsentrasi tertentu ditambahkan kedalam tabung reaksi tetes demi tetes kemudian dikocok, lalu dicatat volume dimana terjadi perubahan larutan menjadi jernih, jika sampai volume 10 ml tidak terjadi perubahan maka dapat digunakan konsentrasi alkohol yang lebih tinggi (Rahman *et al.*, 2019).

2.3.8. Penetapan bilangan ester

Pengujian blanko dilakukan dengan menyiapkan batu didih, lalu dimasukkan kedalam labu penyabunan, kemudian etanol 5 ml dan 25 ml larutan KOH 0,5 N ditambahkan, lalu direfluks selama 1 jam menggunakan penangas air, dan didiamkan hingga dingin, selanjutnya kondensor refluks dilepas dan 5 tetes indikator fenolftalein ditambahkan, kemudian dilakukan titrasi dengan larutan HCl 0,5 N hingga terjadi perubahan warna. Minyak atsiri ditimbang sebanyak 4 g dan dimasukkan kedalam labu penyabunan untuk pengujian sampel, lalu beberapa batu didih dan 25 ml larutan KOH 0,5 N ditambahkan kedalam labu penyabunan dan refluks selama 1 jam menggunakan penangas air. Labu penyabunan didiamkan hingga dingin, kemudian kondensor refluks dilepas dan 5 tetes indikator fenolftalein ditambahkan dan dititrasi dengan larutan HCl 0,5 N hingga terjadi perubahan warna (Rahman *et al.*, 2019). Bilangan ester dihitung menggunakan Persamaan 3.

$$\text{Bilangan ester} = \frac{56,1 (V_1 - V_0)N}{m}$$

Persamaan 3. Penetapan bilangan ester minyak atsiri kulit jeruk purut. (Rahman *et al.*, 2019). Keterangan: 56,1 = bobot setara KOH; V_1 = volume larutan HCl yang dibutuhkan dalam penentuan blanko (ml); V_0 = volume larutan HCl yang dibutuhkan dalam penentuan sampel (ml); N = normalitas larutan HCl (N); m = berat sampel minyak yang digunakan (g).

2.3.9. Analisis komponen minyak atsiri kulit jeruk purut

Analisis komponen minyak atsiri yang diperoleh dari kulit jeruk purut dilakukan di Laboratorium Terpadu Universitas Islam Indonesia Yogyakarta dengan menggunakan instrumen GC-MS tipe (Shimadzu QP2010 SE; Japan) dengan kondisi Tabel 1. Sampel diinjeksikan, kemudian sampel berpindah melalui kolom yang berisi fase diam, dan terelusi oleh fase gerak dari ujung kolom kemudian menuju ke detektor dan hasil pemisahan dalam bentuk kromatogram. Kromatogram yang dihasilkan kemudian di *scanning* menggunakan detektor MS untuk memperoleh data spectra massa, lalu dibandingkan dengan database pada *library wiley* untuk analisis struktur kimia (Warsito *et al.*, 2017)

Tabel 1. Kondisi instrument GC-MS tipe (Shimadzu QP2010 SE; Japan) untuk analiis komponen minyak atsiri kulit jeruk purut.

Komponen	Kondisi
Kolom	Rtx-5MS (5% diphenyl / 95% dimethyl polysiloxane)
Panjang	30m
Diameter	0,25 mm
Tebal	0,25 μ m
Gas pembawa	Helium
Suhu kolom maksimal	330°C

2.3.10. Analisis hasil

Data karakteristik minyak atsiri kulit jeruk purut secara deskriptif dengan membandingkan dengan literatur standar (ISO). Data aktivitas antioksidan dianalisis secara

statistik. Nilai IC_{50} dari sampel minyak atsiri dan trolox yang didapatkan kemudian diuji normalitas dan homogenitasnya dengan *Shapiro-Wilk* dan *Levene Test* karena hasil tidak terdistribusi normal dan homogen, dilanjutkan uji analisis non parametrik yaitu *Mann Whitney* dengan tingkat kepercayaan $p \leq 0,05$ (95%).

3. Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui nilai IC_{50} menggunakan metode CUPRAC dan karakteristik dari minyak atsiri kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* D. C), yang meliputi beberapa tahap, yaitu determinasi tanaman jeruk purut, pengukuran kadar air kulit jeruk segar, penyulingan, perhitungan persen rendemen dan total minyak, uji kecerahan atau warna minyak atsiri, uji berat jenis, uji indeks bias, uji rotasi optik, penetapan bilangan asam, kelarutan dalam alkohol, penetapan bilangan ester, analisis komponen minyak atsiri kulit jeruk purut dengan GC-MS, dan uji antioksidan metode CUPRAC, yang mana hasil akhir dari penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan standar kualitas dari minyak atsiri kulit jeruk purut untuk mengurangi terjadinya pemalsuan karena belum terdapatnya SNI.

3.1. Pembacaan panjang gelombang dan waktu inkubasi

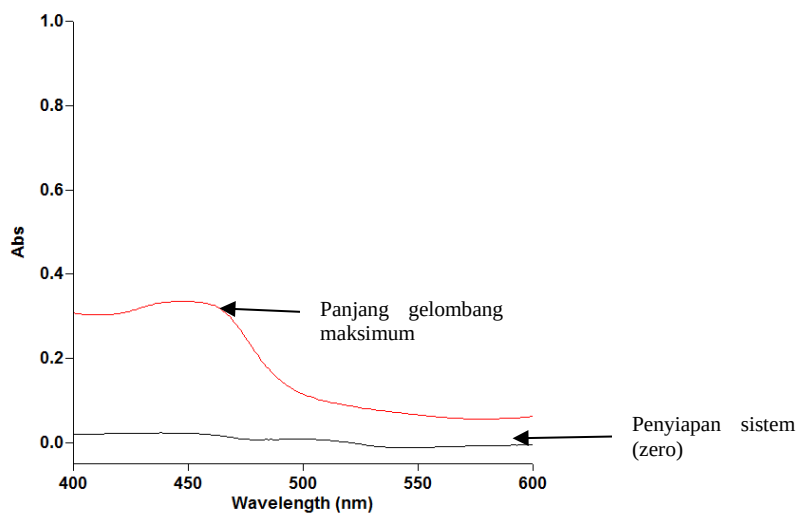
Hasil pengujian panjang gelombang maksimum minyak atsiri kulit jeruk purut dengan metode CUPRAC menunjukkan nilai panjang gelombang (λ) sebesar 447 nm (Gambar 1). Penelitian Awaluddin & Sri (2019) menunjukkan panjang gelombang maksimum metode CUPRAC yang didapatkan adalah 452 nm. Pengujian pada penelitian ini digunakan Trolox sebagai kontrol positif dan minyak atsiri kulit jeruk purut sebagai sampel. Trolox adalah antioksidan derivat vitamin E, dimana berupa serbuk putih yang mempunyai aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dari BHT, BHA, dan α -tokoferol, serta sering digunakan sebagai pembanding kontrol positif (Haeria *et al.*, 2018).

Penentuan waktu inkubasi dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui waktu maksimal saat nilai absorbansi stabil dari reaksi antara reagen dengan sampel (Isnindar *et al.*, 2017). Waktu inkubasi yang diperoleh yaitu selama 45 menit (Gambar 2), sedangkan menurut penelitian Awaluddin & Sri (2019), waktu inkubasi yang didapatkan adalah selama 1 jam. Reagen CUPRAC dengan sampel akan berubah warna dari biru menjadi kuning jika sampel memiliki aktivitas antioksidan (Ramadhan *et al.*, 2020).

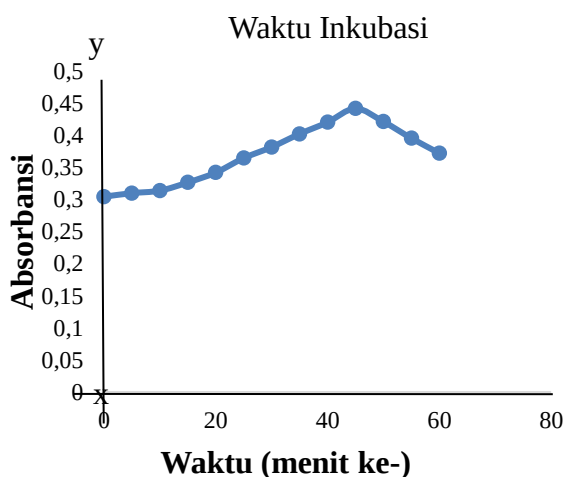
3.2. Uji antioksidan

Hasil uji antioksidan minyak atsiri kulit jeruk purut dan kontrol positif trolox dapat dilihat pada Tabel 2. Pengujian aktivitas antioksidan metode CUPRAC, nilai IC_{50} trolox pengujian dari replikasi 1 sampai 3 dengan literatur sama – sama dalam kategori kuat secara berturut – turut yaitu sebesar 52,9741 ppm; 54,3463 ppm; 54,2613 ppm (rata – rata 53,8605 ppm) dan 97,8 ppm

(Awaluddin & Sri, 2019). Nilai IC_{50} minyak atsiri kulit jeruk purut dengan pengujian dari replikasi 1 sampai 3 juga dalam kategori yang sama yaitu sangat kuat dengan nilai IC_{50} berturut – turut 21,5250 ppm; 24,3846 ppm; 24,3452 ppm (rata – rata 23,4182 ppm) dan 6,43 ppm dengan metode DPPH (Warsito *et al.*, 2017). IC_{50} kurang dari 50 ppm dapat dikategorikan sebagai antioksidan sangat kuat, 50-100 ppm kategori antioksidan kuat, 101-150 ppm kategori antioksidan sedang, dan lebih dari 150-200 ppm kategori antioksidan lemah dan dinyatakan lemah jika > 200 ppm (Antarti & Lisnasari, 2018).



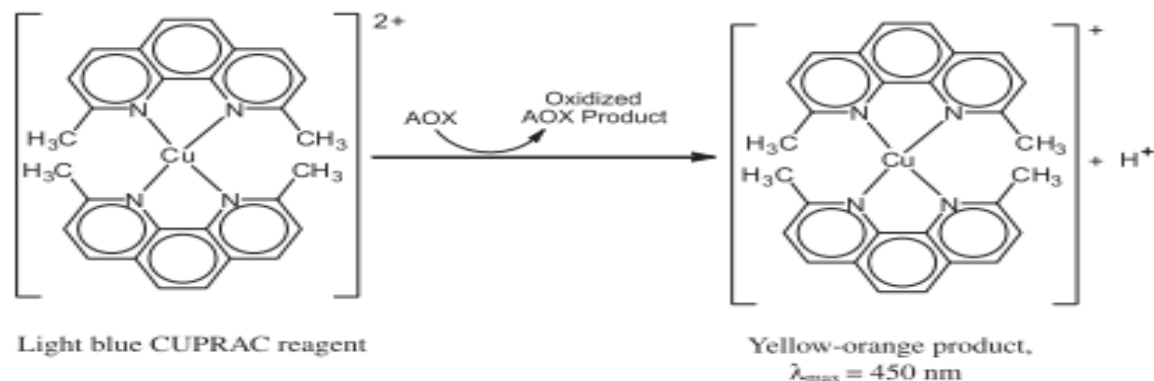
Gambar 1. Grafik panjang gelombang minyak atsiri kulit jeruk purut dengan menggunakan metode CUPRAC.



Gambar 2. Waktu inkubasi reagen CUPRAC dengan sampel minyak atsiri kulit jeruk purut.

Mekanisme antioksidan metode CUPRAC yaitu dengan kemampuan antioksidan dalam mereduksi kompleks Cu^{2+} menjadi Cu^{+} (Ramadhan *et al.*, 2020). Mekanisme metode CUPRAC yaitu terjadi reaksi antara bis (neokuproin) tembaga (II) ($Cu(Nc)_2^{2+}$) sebagai pereaksi kromogenik dengan antioksidan (AOX) reduktan n-elektron sebagai pendonor elektron (Özyürek *et al.*, 2011). Berdasarkan mekanisme, maka tiga kandungan tertinggi yang berperan

sebagai antioksidan adalah Citronellal, Terpinene-4-ol, α -Terpineol, karena melakukan donor elektron. Reaksi kimia antara bis (neokuproin) tembaga (II) ($\text{Cu}(\text{Nc})_2^{2+}$) sebagai pereaksi kromogenik dengan Citronellal, Terpinene-4-ol, α -Terpineol sebagai pendonor elektron. Berikut mekanisme reaksi kimia metode CUPRAC yang dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Reaksi antara bis (neokuproin) tembaga (II) ($\text{Cu}(\text{Nc})_2^{2+}$) dengan antioksidan (AOX) reduktan n-elektron (Özyürek et al., 2011).

Tabel 2. Aktivitas antioksidan minyak atsiri kulit jeruk purut dan trolox. *Rata-rata menunjukkan ada perbedaan signifikan secara statistik ($p \leq 0,05$).

Nilai IC_{50}		
Replikasi	Minyak Atsiri Kulit Jeruk Purut (ppm)	Trolox (ppm)
1	21,5250	52,9741
2	24,3846	54,3463
3	24,3452	54,2613
Rata-rata	23,4182*	53,8605*

3.3. Persen rendemen dan organoleptis minyak atsiri kulit jeruk purut

Penyulingan dilakukan selama 7 jam dengan suhu 100°C . Rata – rata persen rendemen yang memenuhi parameter acuan yaitu 1,86045%. Parameter acuan dari minyak atsiri daun jeruk purut yaitu nilai rendemen minimal 1,42% (Badan Standarisasi Nasional, 2014). Semakin lama kulit jeruk purut yang kontak dengan uap air maka semakin lama penyulingan, sehingga semakin tinggi persen rendemen dan minyak yang dihasilkan (Hidayati, 2012). Minyak atsiri kulit jeruk purut memiliki aroma khas aromatik kulit jeruk purut dan tidak berwarna. Hal ini sesuai atau terstandar dengan parameter minyak atsiri lada hitam yaitu tidak berwarna atau berwarna (kuning, hijau biru). Parameter minyak atsiri lada hitam dapat digunakan karena memiliki kandungan yang hampir sama dengan minyak atsiri kulit jeruk purut yaitu sabinen (6,62%), 2- β -pinene (9,54%), β -myrcene (2,62%), 1-phellandrene (2,83%), Limonene (18,20%) dan Linalool (0,12%) (International Organization for Standardization, 2008). Hasil karakteristik minyak atsiri kulit jeruk purut dapat dilihat pada Tabel 3.

3.4. Uji berat jenis

Hasil dan parameter acuan, didapatkan hasil sebesar 0,84029 g/ml pada suhu 25°C . Berat jenis minyak atsiri daun jeruk purut dapat digunakan sebagai parameter acuan, karena masih

dalam satu taksonomi. Minyak atsiri daun jeruk purut memiliki berat jenis sebesar 0,837 – 0,845 g/ml (Khasanah *et al.*, 2015). Hasil pengujian dikatakan sesuai atau terstandar, dikarenakan memasuki rentang dari parameter acuan. Seiring bertambahnya konsentrasi komponen penyusun minyak atsiri dan ikatan rangkap, maka nilai berat jenisnya semakin tinggi (Yanti *et al.*, 2017). Penelitian Warsito *et al.* (2017), tiga komponen utama minyak atsiri kulit jeruk purut adalah β -pinene, citronellal dan limonene, berbeda dengan hasil penelitian yaitu β -pinene, limonene, dan sabinene. Ditinjau dari jumlah ikatan rangkap diantara keduanya yaitu pada β -pinene (1 ikatan rangkap), citronellal (2 ikatan rangkap), limonene (2 ikatan rangkap). Hasil penelitian β -pinene (1 ikatan rangkap), limonene (2 ikatan rangkap), dan sabinene (1 ikatan rangkap), maka dapat dikatakan jika minyak atsiri kulit jeruk purut dari penelitian Warsito *et al.* (2017) nilai berat jenisnya semakin tinggi.

Tabel 3. Hasil analisis karakteristik dari minyak atsiri kulit jeruk purut.

No.	Jenis Uji	Hasil	Parameter Acuan	Sumber Parameter Acuan	Memenuhi Syarat	
					Ya	Tidak
1	Persen Rendemen	1,8604%	Minimal 1,42%	Parameter minyak atsiri daun jeruk purut (Badan Standarisasi Nasional, 2014).	Ya	
2	Kecerahan atau Warna	Tidak Berwarna	tidak berwarna atau berwarna kuning, hijau, biru	Parameter dari minyak atsiri lada hitam (International Organization for Standardization, 2008).	Ya	
3	Berat Jenis	0,84028 g/ml pada suhu 25°C	0,837-0,845 g/ml	Parameter minyak atsiri daun jeruk purut (Khasanah <i>et al.</i> , 2015).	Ya	
4	Indeks Bias	1,4710 pada suhu 20°C	1,4686-1,4763	Rata – rata tiga senyawa minyak atsiri kulit jeruk purut tertinggi (Roth, 2015; Essence, 2014; Moellhausen, 2009).	Ya	
5	Rotasi Optik	+12,70	+9° sampai +17°	Rata – rata tiga senyawa minyak atsiri kulit jeruk purut tertinggi (Moellhausen, 2008; Essence, 2014; Moellhausen, 2009).	Ya	
6	Bilangan Asam	0,8415	0,82-2,39	Parameter minyak atsiri daun jeruk purut (Wijaya <i>et al.</i> , 2000).	Ya	
7	Kelarutan dalam Alkohol	larut 1:6 Alkohol 90%	larut 1:6 dalam alkohol 90%	Parameter dari kelarutan kandungan senyawa tertinggi (β -pinene) (Moellhausen, 2008).	Ya	
8	Bilangan Ester	19,635	18,09-33,77	Parameter minyak atsiri daun jeruk purut (Wijaya <i>et al.</i> , 2000).	Ya	

3.5. Uji indeks bias

Hasil pengujian indeks bias pada minyak atsiri kulit jeruk purut didapatkan hasil 1,4710; 1,4710; 1,4711 dengan rata – rata indeks bias 1,4710 pada suhu 20°C. Parameter acuan yang digunakan adalah rata – rata dari tiga senyawa tertinggi pada minyak atsiri pada suhu 20°C yaitu 1,4686 – 1,4763. Tiga senyawa tertinggi berturut – turut yaitu β -pinene (1,47-1,48) (Roth, 2015). Limonene (1,471-1,474) (Essence, 2014). Sabinene (1,465-1,475) (Moellhausen, 2009). Hal ini dikatakan sesuai atau terstandar, karena nilai sesuai rentang parameter acuan. Nilai indeks bias dapat dipengaruhi oleh banyaknya komponen senyawa minyak atsiri yang terkandung didalamnya. Tiga senyawa terbesar dalam minyak atsiri kulit jeruk purut memiliki panjang rantai karbon 5 dan 1 ikatan rangkap pada β -pinene, limonene (panjang rantai karbon 6 dan 2 ikatan rangkap, sabinene (panjang rantai karbon 4 dan 1 ikatan rangkap). Semakin panjang rantai karbon dan banyak ikatan rangkap, maka semakin tinggi kerapatan minyak atsiri, sehingga semakin sukar dalam membiaskan sinar datang dan nilai indeks bias semakin besar (Hidayati, 2012).

3.6. Uji rotasi optik

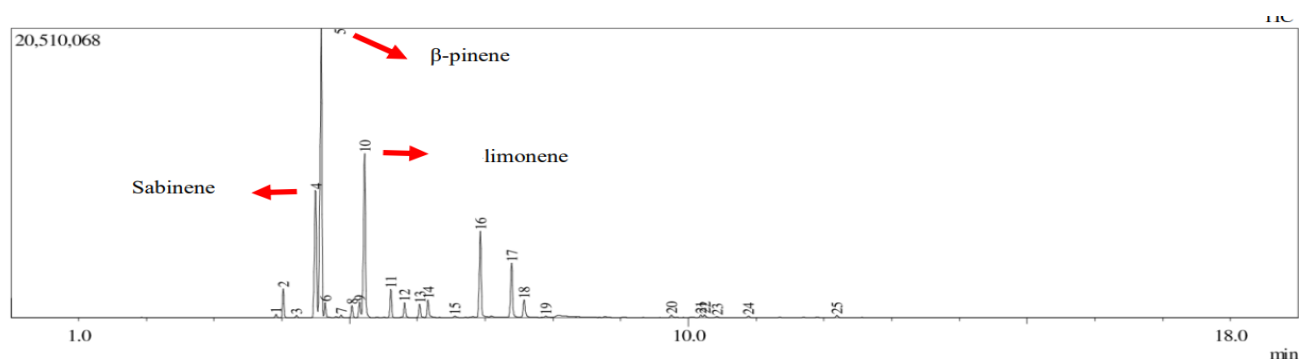
Hasil pengujian rotasi optik pada minyak atsiri kulit jeruk purut didapatkan hasil sebesar +12,70 pada suhu 25°C, yang berarti minyak atsiri kulit jeruk purut memutar bidang polarisasi ke kanan. Parameter yang digunakan adalah rata – rata dari tiga senyawa tertinggi pada minyak atsiri kulit jeruk purut yaitu +9° sampai +17°. Tiga senyawa berturut – turut ialah β -pinene (-20° sampai -16°) (Moellhausen, 2008). Limonene (+96° sampai +104°) (Essence, 2014). Sabinene (-72° sampai -62°) (Moellhausen, 2009). Hasil dikatakan sesuai atau terstandar, karena nilai rotasi optiknya sesuai dengan rentang parameter. Besarnya nilai rotasi optik bergantung dengan jenis minyak atsiri, konsentrasi senyawa, dan suhu (Wibowo & Komarayati, 2015). Penelitian Ikarini *et al.* (2021) menyatakan bahwa nilai rotasi optik dari minyak atsiri kulit jeruk purut dengan metode penyulingan dengan air yaitu sebesar 11,463, hasil ini tidak jauh berbeda dengan hasil pengujian (Ikarini *et al.*, 2021). Khasanah *et al.* (2015) menyatakan bahwa semakin kecil angka rotasi optik, maka menunjukkan minyak atsiri punya kualitas baik, namun hal ini memiliki batasan tertentu, karena memungkinkan jika semakin kecil angka rotasi optik dapat disebabkan zat pengotor pada minyak atsiri. Nilai rotasi optik dan arah putar sangat penting dalam menentukan standar kemurnian minyak. Minyak yang telah terkontaminasi baik sengaja atau tidak dengan bahan lain akan memiliki nilai rotasi optik yang berbeda dengan minyak asli, seperti minyak yang seharusnya memiliki nilai rotasi optik positif, tetapi berubah menjadi negatif jika mengalami kontaminasi (Wibowo & Komarayati, 2015).

3.7. Penentuan bilangan asam

Hasil pengujian didapatkan bilangan asam minyak atsiri kulit jeruk purut sebesar 0,8415. Hasil pengujian, dapat dikatakan sesuai atau terstandar karena hasil sesuai dengan rentang parameter yaitu 0,82 – 2,39 (Wijaya *et al.*, 2000). Semakin besar nilai bilangan asam maka semakin besar pula resiko dalam mempengaruhi mutu minyak atsiri yaitu dengan mengubah aroma khas minyak atsiri. Komponen senyawa minyak atsiri akan meningkatkan bilangan asam ketika terjadi proses oksidasi khususnya dari golongan aldehid yang membentuk asam karboksilat (Wibowo *et al.*, 2015). Berdasarkan hasil penelitian kandungan senyawa minyak atsiri yang diteliti mengandung golongan aldehid sebesar 9,70%, terdapat pada senyawa citronellal dan cyclopentyl acetone.

3.8. Uji kelarutan dalam alkohol

Hasil pengujian menunjukkan hasil bahwa minyak atsiri kulit jeruk purut larut 1:6 dalam alkohol 90%, hasil dikatakan sesuai atau terstandar dengan parameter yaitu larut 1:6 dalam alkohol 90% (Moellhausen, 2008). Semakin tinggi persentase senyawa polar minyak atsiri, semakin mudah pula minyak atsiri larut dalam alkohol (Khasanah *et al.*, 2015). Umumnya minyak atsiri terdiri dari komponen senyawa terpen teroksigenasi dan terpen tak teroksigenasi. Kelarutan terpen teroksigenasi mudah larut dalam pelarut polar yaitu alkohol, dibanding dengan terpen tak teroksigenasi. Semakin banyak senyawa terpen tak teroksigenasi dalam minyak atsiri maka semakin sukar atau rendah kemampuan larut dalam pelarut polar (alkohol) (Wibowo *et al.*, 2015). Kandungan terpen teroksigenasi dalam sampel minyak atsiri kulit jeruk purut yaitu sebesar 22,21% dan terpen tak teroksigenasi sebesar 77,79%.



Gambar 4. Hasil spektrum analisis minyak atsiri kulit jeruk purut dengan alat GC-MS.

3.9. Penetapan bilangan ester

Hasil pengujian bilang ester minyak atsiri kulit jeruk purut adalah 19,635. Menurut hasil percobaan dikatakan sesuai atau terstandar karena sesuai rentang parameter yaitu 18,09 – 33,77 (Wijaya *et al.*, 2000). Semakin tinggi bilangan ester, maka tidak mudah minyak atsiri mengalami oksidasi dan aroma minyak semakin kuat dan bertahan lebih lama (Rahman *et al.*,

2019). Berdasarkan hasil yang diteliti kandungan ester dalam minyak atsiri kulit jeruk purut sebesar 0,57% yang terdapat pada senyawa citronellyl acetate dan geranyl acetate.

Tabel 4. Komponen minyak atsiri kulit jeruk purut dengan GC-MS. Keterangan: Monoterpen Hidrokarbon (MH) = 77,79%; Monoterpen Oksigenasi (MO) = 22,21%; Total tiga senyawa tertinggi (sabinene, β -pinene, limonene) = 65,56%.

No.	Nama Senyawa	Rumus Molekul	% Area	R. Time	Golongan
1	α -Thujene	C ₁₀ H ₁₆	0,28	3,911	MH
2	α -Pinene	C ₁₀ H ₁₆	2,52	4,018	MH
3	Camphene	C ₁₀ H ₁₆	0,22	4,212	MH
4	Sabinene	C₁₀H₁₆	15,17	4,497	MH
5	β-Pinene	C₁₀H₁₆	32,04	4,582	MH
6	β -Myrcene	C ₁₀ H ₁₆	1,22	4,638	MH
7	l-Phellandrene	C ₁₀ H ₁₆	0,25	4,875	MH
8	α -Terpinene	C ₁₀ H ₁₆	1,17	5,032	MH
9	β -Cimene	C ₁₀ H ₁₄	1,58	5,146	MH
10	Limonene	C₁₀H₁₆	18,35	5,220	MH
11	γ -Terpinene	C ₁₀ H ₁₆	2,69	5,606	MH
12	Linalool Oxide	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	1,47	5,807	MO
13	Allo ocimene	C ₁₀ H ₁₆	1,42	6,033	MH
14	Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	1,92	6,155	MO
15	Cis-Sabinene hydrate	C ₁₀ H ₁₈ O	0,18	6,550	MO
16	Citronellal	C ₁₀ H ₁₈ O	9,55	6,927	MO
17	Terpinene-4-ol	C ₁₀ H ₁₈ O	6,30	7,392	MO
18	α -Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	2,07	7,575	MO
19	Cyclopentyl acetone	C ₈ H ₁₄ O	0,15	7,894	MO
20	Citronellyl acetate	C ₁₂ H ₂₂ O ₂	0,29	9,748	MO
21	Geranyl acetate	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	0,28	10,181	MO
22	α -Copaene	C ₁₅ H ₂₄	0,30	10,239	MH
23	Germacrene –D	C ₁₅ H ₂₄	0,12	10,420	MH
24	γ -Caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	0,19	10,886	MH
25	δ -Cadinene	C ₁₅ H ₂₄	0,27	12,191	MH
Total			100,00		

3.10. Analisis komponen minyak atsiri kulit jeruk purut

Analisis komponen minyak atsiri dengan GC-MS menyatakan bahwa minyak atsiri kulit jeruk purut mengandung sekitar 25 komponen yang telah diinterpretasikan berdasarkan Standart Library Wiley yang dapat dilihat pada Tabel 4 dan Gambar 4. Hasil dari tiga kandungan senyawa tertinggi pengujian dengan literatur hampir sama, namun jumlah senyawa yang terdeteksi jauh lebih banyak dibandingkan dengan penelitian Warsito *et al.* (2018), sehingga kandungan minyak atsiri yang tersuling lebih lengkap. Penyulingan minyak atsiri dari bahan baku yang sama dapat mempunyai kandungan senyawa yang berbeda, hal ini tergantung dari jenis tanaman, faktor lingkungan pada saat proses pembentukan metabolit sekunder seperti iklim, tanah, umur panen (Jailani *et al.*, 2015).

4. Kesimpulan

Minyak atsiri kulit jeruk purut memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat dengan nilai IC₅₀ rata – rata 23,4182 ppm (kurang dari 50 ppm (sangat kuat)) menggunakan metode

CUPRAC dan terdapat perbedaan signifikansi antara IC50 Minyak atsiri kulit jeruk purut dengan kontrol positif. Tiga senyawa tertinggi yang terkandung dalam minyak atsiri kulit jeruk purut yaitu β -Pinene, Limonene, Sabinene. Karakteristik minyak atsiri kulit jeruk purut dapat dikatakan sudah sesuai parameter, sehingga dapat digunakan sebagai standar acuan.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih disampaikan untuk Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan dana pada penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

“Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini”.

Daftar Pustaka

- Agouillal, F., M. Taher, Z., Moghrani, H., Nasrallah, N., dan El Enshasy, H. (2017). A Review of Genetic Taxonomy, Biomolecules Chemistry and Bioactivities of *Citrus hystrix* DC. *Biosciences, Biotechnology Research Asia*, 14(1), 285–305. <https://doi.org/10.13005/bbra/2446>
- Anggraini, R., Jayuska, A., dan Alimuddin, A. H. (2018). Isolasi dan Karakterisasi Minyak Atsiri Lada Hitam (*Piper nigrum* L.) Asal Sajingan Kalimantan Barat. *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, 7(4), 124–133.
- Antarti, A. N., dan Lisnasari, R. (2018). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Ethanol Daun Family Solanum Menggunakan Metode Reduksi Radikal Bebas DPPH. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(2), 62. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i2.15378>
- Apak, R., Güçlü, K., Demirata, B., Özyürek, M., Çelik, S. E., Bektaşoğlu, B., Berker, K. I., dan Özyurt, D. (2007). Comparative Evaluation of Various Total Antioxidant Capacity Assays Applied to Phenolic Compounds with the CUPRAC Assay. *Molecules*, 12(7), 1496–1547. <https://doi.org/10.3390/12071496>
- Awaluddin, N., dan Sri, W. (2019). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Methanol Klika Anak Dara (*Croton oblongus* Burm) Menggunakan Metode DPPH. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 7(2), 38–45.
- Badan Standarisasi Nasional. (2006). *Minyak Nilam*. SNI 06-2385-2006. Jakarta: Badan Standardisasi Nasional.
- Badan Standarisasi Nasional. (2014). *Alat Penyuling Minyak Atsiri - Bagian 1: Sistem Kukus - Syarat Mutu Dan Metode Uji*. SNI 8028-1:2014. Jakarta: Badan Standardisasi Nasional.
- Badan Standarisasi Nasional. (2019). *Peraturan Badan Standardisasi Nasional Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2019 Tentang Skema Penilaian Kesesuaian Terhadap Standar Nasional Indonesia Sektor Kimia*. Jakarta : Badan Standardisasi Nasional.
- Beale, D. J., Morrison, P. D., Karpe, A. V., dan Dunn, M. S. (2017). Chemometric Analysis Of Lavender Essential Oils Using Targeted and Untargeted GC-MS Acquired Data for the Rapid Identification and Characterization of Oil Quality. *Molecules*, 22(8), 1339. <https://doi.org/10.3390/molecules22081339>
- Besar RI di Bern Switzerland Swiss, K. (2020). Informasi Pasar Swiss Peluang Ekspor Minyak Atsiri ke Swiss. In *Www.Akses.Ksei.Go.Id* (Edisi Juni, pp. 1–8). Kedutaan Besar RI. <https://akses.ksei.co.id/pusatinformasi/informasipasar>
- Essence, L. (2014). *Safety Data Sheet limonene dextro*. 5(1907), 1–7.
- Haeria, H., Tahar, N., dan Munadiah, M. (2018). Penentuan Kadar Flavonoid dan Kapasitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor (*Moringa oleifera* L) dengan Metode DPPH, CUPRAC dan FRAP. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 6(2), 88–97.

- Hafiluddin. (2012). Analisa Kandungan Gizi dan Senyawa Bioaktif Keong Bakau (*Telescopium*) di Sekitar Perairan Bangkalan. *Jurnal Rekayasa*, 5, 37–39.
- Hidayati, H. (2012). Destilasi Minyak Atsiri dari Kulit Jeruk Pontianak dan Pemanfaatannya dalam Pembuatan Sabun Aromaterapi. *Biopropal Industri*, 3(2), 39–49.
- Ikarini, I., Harwanto, dan Yunimar. (2021). Karakteristik Fisik dan Identifikasi Senyawa pada Minyak Atsiri dari Limbah Kulit Jeruk. *Agriprima : Journal of Applied Agricultural Sciences*, 5(2), 131–137. <https://doi.org/10.25047/agriprima.v5i2.436>.
- Isnindar, I., Wahyuono, S., dan Widayarni, S. (2017). Aktivitas Antioksidan Buah Kopi Hijau Merapi. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2(02), 130. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v2i02.11040>
- International Organization for Standardization. (2008). *ISO 3061:2008. International Standard - ISO. Iso, 2012(second edition)*. www.iso.org
- Jailani, A., Sulaeman, R., dan Sribudiani, E. (2015). Karakteristik Minyak Atsiri Daun Kayu Manis (*Cinnamomom burmanii* (Nees & Th. Nees)). *Jurnal Online Mahasiswa (JOM) Bidang Pertanian*, 2(2), 1–12.
- Karadag, A., Ozcelik, B., dan Saner, S. (2009). Review of Methods to Determine Antioxidant Capacities. *Food Analytical Methods*, 2, 41–60. <https://doi.org/10.1007/s12161-008-9067-7>
- Kementerian Perdagangan RI. (2011). Indonesian Essential Oils : The Scents of Natural Life. In *Handbook of Commodity Profile* (Vol. 1st). Jakarta: Indonesian Essential oil
- Khasanah, L. U., Kawiji, K., Utami, R., dan Aji, Y. M. (2015). Pengaruh Perlakuan Pendahuluan terhadap Karakteristik Mutu Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC). *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 4(2), 48–55.
- Maryam, S., Pratama, R., Effendi, N., dan Naid, T. (2016). Dengan Metode CUPRIC Ion Reducing Antioxidant Capacity Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia , Makassar. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 2(1), 90–93.
- Moellhausen. (2008). *Technical Datasheet Beta Pinene L-*. Available at <https://www.moellhausen.com/>
- Moellhausen. (2009). *Technical Data Sheet Sabinene*. Available at <https://www.moellhausen.com/>
- Muhtadin, A. F., Wijaya, R., Prihatini, P., dan Mahfud, M. (2013). Pengambilan Minyak Atsiri dari Kulit Jeruk Segar dan Kering dengan Menggunakan Metode Steam Distillation. *Jurnal Teknik ITS*, 2(1), F98–F101.
- Özyürek, M., Güçlü, K., dan Apak, R. (2011). The Main and Modified CUPRAC Methods of Antioxidant Measurement. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 30(4), 652–664. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.11.016>
- Rahman, A., Rudi, L., dan Wati, M. E. (2019). Analisis Kualitas Minyak Nilam Asal Kolaka Utara sebagai Upaya Meningkatkan dan Mengembangkan Potensi Tanaman Nilam (*Pogostemon* sp.) di Sulawesi Tenggara. *Akta Kimia Indonesia*, 4(2), 133–144.
- Ramadhan, H., Baidah, D., Lestari, N. P., dan Yuliana, K. A. (2020). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 96% Daun, Buah dan Kulit Terap (*Artocarpus odoratissimus*) Menggunakan Metode CUPRAC. *Farmasains : Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian*, 7(1), 7–12. <https://doi.org/10.22236/farmasains.v7i1.4331>
- Roth. (2015). *Safety Data Sheet β -Pinene Pure*. 2006(1907), Available <https://www.carlroth.com>.
- Warsito, W., Noorhamdani, N., Sukardi, S., dan Suratmo, S. (2017). Aktivitas Antioksidan dan Antimikroba Minyak Jeruk Purut. *Journal of Environmental Engineering and Sustainable Technology*, 4(1), 13–18.
- Warsito, W., Noorhamdani, N., Sukardi, S., dan Suratmo, S. (2018). Assessment of Antioxidant Activity of Citronellal Extract and Fractions of Essential Oils of *Citrus hystrix* DC. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17(6), 1119–1125.

<https://doi.org/10.4314/tjpr.v17i6.19>

- Wibowo, D. P., Rustamsyah, A., dan Kurniawan, Y. (2015). Karakterisasi Dan Aktivitas Repelen Minyak Atsiri (*Cymbopogon nardus* L.), Akar Wangi (*Vetiveria zizanoides* L.), Nilam (*Pogestemon cablin*), Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) Asal Kabupaten Garut Terhadap Nyamuk *Aedes aegypti* Betina. *Makara Sains*, 2(1), 1–6.
- Wibowo, S., dan Komarayati, S. (2015). Sifat Fisiko Kimia Minyak Cupresus (*Cupressus benthamii*) Asal Aek Nauli, Parapat Sumatera Utara. *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*, 33(2), 93–103.
- Widyowati, H., Ulfah, M., dan Sumantri. (2014). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanolik Herba Alfalfa (*Medicago sativa* L.) dengan Metode DPPH (1,1-Diphenyl-2 Picrylhidrazyl). *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 11(1), 25–33.
- Wijaya, C. H., Sudiaman, S., dan Hidayat, F. K. (2000). Ekstraksi Minyak Astiri dari Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* D. C.) Pada Skala Pilot-Plant. *Journal Teknik Industri Pertanian*, 9, 164–171.
- Yamunadevi, M., Wesely, E. G., dan Johnson, M. (2011). Phytochemical Studies on the Terpenoids of Medicinally Important Plant *Aerva lanata* L. Using HPTLC. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1(2), S220–S225. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(11\)60159-7](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60159-7)
- Yanti, R., Wulandari, P., Pranoto, Y., dan Cahyanto, M. N. (2017). Karakterisasi, Identifikasi dan Uji Aktivitas Anti Jamur Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) terhadap *Aspergillus*. *Jurnal Teknologi Pertanian*, 8(2), 8–15.



© 2023 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/>).

Narrative Review: Herbal Nanocosmetics for Anti Aging

Prilyano Garcella, Triyadi Hendra Wijaya and Dhadhang Wahyu Kurniawan*

Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Soeparno, Purwokerto, Indonesia, 53122.

*correspondence email: dhadhang.kurniawan@unsoed.ac.id

Received 02 August 2022, Accepted 17 March 2023, Published 30 March 2023

Abstract: Skin aging is a complex biological process caused by intrinsic and extrinsic factors. There are various approaches to preventing skin aging, one of which is using herbal nanocosmetics. This narrative review aims to determine the natural ingredients, type of nanoformulations, and its effects of herbal nanocosmetics to prevent skin aging. The method used in this study was searching for articles related to herbal nanocosmetics to avoid aging skin through Google Scholar, PubMed, and Science Direct with the keywords herbal plants, anti-aging, herbal cosmetics, cosmetics, nanocosmetics, nanoformulations, nanoparticles, nanomaterials, and topical delivery. The inclusion criteria were research articles or review articles about herbal plants made into herbal nanocosmetics to prevent skin aging with the topical route of administration published between 2010-2021 in full text. The articles that have been obtained are then selected, reviewed, and analyzed. Herbal plants made into herbal nanocosmetics contain phenolic compounds for nanoformulations used, namely silver nanoparticles, solid lipid nanoparticles (SLN), nanostructured lipid carriers (NLC), nanoemulsions, liposomes, niosomes, ethosomes, and transfersomes. These nanocosmetics herbs affect skin aging, including UV protection, preventing wrinkles and dark spots, moisturizing and brightening the skin. The herbal nanocosmetics prevent the effects of skin aging through some mechanisms such as anti-oxidant, photoprotective agents, modulators of collagen or elastin synthesis, and inhibitors of melanin synthesis.

Keywords: Anti aging; cosmetics; herbal nanocosmetics; herbal plants; nanotechnology

1. Introduction

Reaching old age or having the opportunity to live a long life is a hope for all human beings. According to the Indonesian Health Profile, in 2010, the percentage of the elderly population had reached 7.6%, and it is predicted that this figure will double to 15.77% in 2035. This increase occurs in line with the increasing age of life from 69.8 years in 2010 and is estimated to be 72.4 years in 2035 (Kemenkes RI, 2019). Thus, the increase will also improve the quality of human life, prolonging their life span.

In addition, increasing age also has implications for skin aging, which is a biological process that involves a decrease in skin function. Among all the parts of the body, the skin is the most visible part, and aging of the skin directly impacts the well-being of the individual. The reality on the ground also shows that people think that skin beauty is an indicator of well-being. The aging process of the skin is associated with signs of aging, including wrinkles,

sagging, age spots and, dryness, loss of elasticity in the skin, and the skin tends to become thinner (Shanbhag *et al.*, 2019).

Therefore, efforts are needed to prevent and inhibit the occurrence of skin aging, one of which is cosmetic products. Using cosmetic products is an option to avoid aging skin because it can improve skin texture and function (Souto *et al.*, 2020). The addition of herbal plants in cosmetic products has become a popular trend among the public because it is believed that herbal plants can provide nutritional value to the skin with minimal risk of side effects (Ahmed *et al.*, 2020).

The trend of using cosmetics is currently quite lively in various countries, including Indonesia. This encourages experts to continue developing cosmetic products to be used according to consumer needs. The technology used to formulate cosmetic products is also growing, one of which is nanotechnology. The nanotechnology approach in the cosmetic field can overcome limitations in conventional products, such as being easily absorbed by the skin, increasing the efficacy of better products, and providing long-lasting effects (Aziz *et al.*, 2019). One example of a cosmetic product that is already on the market is Viterol A from DS Laboratories brand, which contains *Ginkgo biloba extract*, almond, lavender oil, and other natural ingredients formulated in nanosomes to reduce wrinkles and fine lines on the skin (Souto *et al.*, 2020).

Meanwhile, research by Mahdi *et al.*, (2011) showed that 30% ethanol extract of *Phyllanthus urinaria* in nanoemulsion could produce good penetration when applied to the skin as anti-aging. Another study from Baitariza *et al* (2014) also showed that *Oryza sativa* extract with anti-oxidant content had greater anti-aging effectiveness when formulated in microemulsion than in ordinary emulsion. Based on the results of existing research shows that herbal plants modified using a nanotechnology approach produce better anti-aging activity than those only in the form of extracts. Therefore, in this study, researchers conducted a study on the anti-aging effect of herbal plants made into herbal nanocosmetics to prevent skin aging in the form of a narrative review.

2. Material and Methods

The method used in this study was searching for articles related to herbal nanocosmetics to prevent skin aging through *Google Scholar*, *PubMed*, and *Science Direct*. The keywords are herbal plants, anti aging, herbal cosmetics, cosmetics, nanocosmetics, nanoformulations, nanoparticles, nanomaterials, and topical delivery. The inclusion criteria were research articles or review articles about herbal plants made into herbal nanocosmetics to prevent skin aging

with the topical route of administration published between 2010-2021 in full text. The articles that have been obtained are then selected, reviewed, and analyzed.

3. Results and Discussion

3.1. Skin aging

Skin aging is a complex biological process caused by intrinsic (chronological) and extrinsic factors (smoking, pollution, lifestyle, and UV exposure). These factors can cause changes in the structure and function of the skin, one of which is wrinkles. Wrinkles are one of the most visible signs of skin aging due to reduced collagen levels and the breakdown of collagen. During aging, collagen fibers are broken down by matrix metalloproteinase (MMPs), which can be induced by UV exposure. Skin aging results from the formation of reactive oxygen species (ROS) and the induction of MMPs leading to the accumulation of collagen fibers, thereby preventing normal collagen formation (Amer *et al.*, 2021; Campa & Baron, 2018).

In addition to a decrease in collagen fibers, aging skin can also lose its function as a strong and flexible barrier. As much as 80% of skin aging is thought to be caused by UV exposure, and overexposure significantly affects the appearance of aging skin (Baumann, 2018). Exposure to UV radiation can increase ROS and cause oxidative stress in skin tissue, which then causes the degradation of extracellular matrix (ECM) (Khare *et al.*, 2019). ECM degradation is directly related to skin aging and is responsible for the increased activity of collagenase, elastase, and tyrosinase (Hwang *et al.*, 2012).

Activation of these three enzymes causes a decrease in elastin and collagen levels, resulting in the skin losing elasticity, and strength, and causing wrinkles (Hwang *et al.*, 2012). In addition, exposure to UV radiation can also cause dark spots on the skin. Both intrinsic and extrinsic aging are affected by ROS-induced oxidative stress. Oxidative stress occurs when the body's supply of anti-oxidants is unmet. If left unchecked, ROS can increase skin pigmentation (Campa & Baron, 2018).

3.2. Natural ingredients that have anti aging content

Most natural ingredients for anti-aging contain phenolic compounds. These phenolic compounds are used for skin care products and cosmetics mainly based on their anti-oxidant activity (de Lima Cherubim *et al.*, 2020). Natural ingredients that have anti aging content are shown in Table 1.

Table 1. Study outcome of herbal plants to prevent skin aging with the topical route of administration that published between 2010-2021.

Natural ingredients	Plant part used	Active compound	Test subject	Study outcome	References
Marigolds (<i>Tagetes erecta</i>)	Flower	Syringic acid, β -amyrin	In vitro	<i>T. erecta</i> showed an effective inhibitory activity against hyaluronidase, elastase, and MMP-1 enzymes that play a role in the process of wrinkling so that <i>T. erecta</i> have a potential as anti wrinkle.	(Maity <i>et al.</i> , 2011)
Sage (<i>Salvia officinalis</i>)	Leaf	Glycosides, alkaloids, flavonoids, triterpenoids, saponins, dan phenolic compounds	In vitro In vivo: swiss albino rat	<i>S. officinalis</i> can reduce the thickness of the epidermis and increase skin elasticity through the inhibitory activity of the enzymes collagenase, elastase, and hyaluronidase so as to slow down the formation of wrinkles. In addition, this plant also provides a protective effect on the skin against UV exposure.	(Khare <i>et al.</i> , 2019)
Basil (<i>Ocimum sanctum</i>)	Flower, stem, leaf	Rosmarinic acid	In vitro	<i>O. sanctum</i> acts as an inhibitor of hyaluronidase and collagenase enzymes.	(Chaiyana <i>et al.</i> , 2019)
Rosmary (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	Flower, stem, leaf	Phenolic acids, flavonoids (glycosides quercetin, luteolin), diterpenoid (carnosic acid, carnosol)	In vitro	The active ingredients of <i>R. officinalis</i> are able to inhibit the activity of elastase, collagenase, and tyrosinase enzymes in the skin aging process.	(Salem <i>et al.</i> , 2020)
Patchouli (<i>Pogostemon cablin</i>)	Leaf	β -gurjunene, β -guaiene, β -patchoulene, α -patchoulene, Δ -patchoulene (terpenoids)	In vivo: female kunming rat	Hydrodistillation of dried <i>P. cablin</i> leaves produces an essential oil known as patchouli oil. Patchouli oil is able to inhibit the formation of wrinkles, reduce the decrease in skin elasticity, increase collagen content, and maintain the integrity of the skin structure exposed to UV radiation so that it is useful for preventing photoaging	(Lin <i>et al.</i> , 2014)
Temu giring (<i>Curcuma heyneana</i>)	Rhizome	Curcumin, demethoxycurcumin, bis-demethoxycurcumin (curcuminoids)	In vivo: male rat	Temu giring provides a repair effect on damaged skin structures exposed to sunlight so as to prevent skin aging.	(Kusumawati <i>et al.</i> , 2018)
Tumeric (<i>Curcuma longa</i>)	Rhizome	Curcuminoids	volunteers (usia 25-30 tahun)	The curcuminoid compounds present in the tumeric improve skin properties such as hydration and sebum content.	(Kaur & Saraf, 2011)

Natural ingredients	Plant part used	Active compound	Test subject	Study outcome	References
Malacca (<i>Phyllanthus emblica</i>), sapodilla (<i>Manilkara zapota</i>)	Fruit	Galic acid	In vitro	Both plants showed anti-oxidant activity and inhibition of collagenase and elastase enzymes. <i>M. zapota</i> showed better collagenase and elastase enzymes inhibitory activity than <i>P. emblica</i> .	(Pientaweeratch <i>et al.</i> , 2016)
Pegagan (<i>Centella asiatica</i>), <i>Meum athamanticum</i> , <i>Aegopodium podagraria</i>	Herbs	Flavonoids, phenolic compounds	In vitro	Of the three plants, <i>A. podagraria</i> had the best anti-oxidant activity and inhibition of collagenase and elastase enzymes. Good anti-oxidant activity can prevent oxidative damage, thereby delaying skin aging.	(Zofia <i>et al.</i> , 2020)
Rice plant (<i>Oryza sativa</i>)	Seed	Anthocyanin, γ -oryzanol	volunteers (age 24-56 years)	The active ingredients contained in the purple seed rice plant can increase hydration of the skin so that the skin becomes more moist, reduces skin roughness, and increases skin elasticity.	(Manosroi <i>et al.</i> , 2020)
Oats (<i>Avena sativa</i>)	Seed	Flavonoids, phenol	volunteers (age 20-25 years)	<i>A. sativa</i> also has the potential to increase skin hydration and collagen synthesis so that it can be usefull for anti aging skin.	(Muhammad <i>et al.</i> , 2019)
Tengguli (<i>Cassia fistula</i>)	Flower	Phenolic compounds (protocatecheuic acid, vanilic acid, chlorogenic acid, ferulic acid), flavonoids	In vitro: skin fibroblast	The tengguli flower significantly induces collagen synthesis, inhibits the collagenase enzyme, increases skin moisture through increasing hyaluronic acid synthesis, and reduces dark spots on the skin.	(Limtrakul <i>et al.</i> , 2016)
Avocado (<i>Persea americana</i>)	Avocado peel	Alkaloids, flavonoids, phenols, tannins, glycosides	In vivo: male rat	Avocado peel extract can increase hydration, collagen, and skin elasticity compared to the control group.	(Lister <i>et al.</i> , 2021)

Table 2. Study outcome of herbal nanocosmetics to prevent skin aging that published between 2010-2021.

Herbal plants	Active compound	Test subject	Nanoformulation	Dosage form	Study outcome	References
<i>Achyrocline satureioides</i>	Quercetin, luteolin, 3-O-methylquercetin (flavonoids)	In vitro	Nanoemulsion	Gel	<i>A. satureioides</i> gel provides a protective effect on the skin against UVA/UVB radiation so as to prevent oxidative damage.	(Balestrin <i>et al.</i> , 2016)
Meniran (<i>Phyllanthus urinaria</i>)	Gallic acid, corilagin, geraniin, ellagic acid	In vitro	Nanoemulsion	Cream	<i>P. urinaria</i> cream can neutralize ROS so as to prevent oxidative damage caused by UV radiation.	(Mahdi <i>et al.</i> , 2011)
Marigolds (<i>Tagetes erecta</i>)	Quercetagenin (flavonoids)	volunteers (usia 30-55 tahun)	Nanoemulsion	Gel	Gel containing marigold flower extract can increase hydration and reduce wrinkles on the skin.	(Leelapornpisid <i>et al.</i> , 2014)
Orange (<i>Citrus sinensis</i>)	Hesperidin	In vitro, In vivo: female albino swiss rat	NLC	Cream	The hesperidin compound in the cream can increase collagen and decrease elastin in UV-exposed skin, thereby preventing the formation of wrinkles.	(Amer <i>et al.</i> , 2021)
Galangal male (<i>Alpinia zerumbet</i>)	Phenolic compounds	In vitro	NLC	-	<i>A. zerumbet</i> acts as an inhibitor of the hyaluronidase enzyme so as to prevent the appearance of wrinkles on the skin.	(Noor <i>et al.</i> , 2020)
Peaches (<i>Prunus persica</i>)	Flavonoids	In vitro, In vivo: male rat	SLN	Cream	<i>P. persica</i> cream can reduce the formation of wrinkles, increase collagen, prevent inhibition of elastin through inhibition of the activity of the enzymes collagenase, elastase, and tyrosinase.	(Mostafa <i>et al.</i> , 2021)
Rice plant (<i>Oryza sativa</i>)	Ferulic acid, gamma-oryzanol, phytic acid	volunteers (age 25-40 years)	Niosome	Gel and cream	Both creams and gels can improve the appearance of aging skin such as increasing hydration and thickness, brightening, and reducing skin hardness.	(Manosroi <i>et al.</i> , 2012)
<i>Centaurea pumilio</i>	Flavonoids, phenolic acid	In vitro	Silver nanoparticle	-	<i>C. pumilio</i> has the ability to slow down the aging process and prevent the formation of dark spots through inhibition of the enzymes collagenase, elastase, and tyrosinase.	(Mostafa <i>et al.</i> , 2019)
Eucalyptus (<i>Eucalyptus camaldulensis</i>)	Rutin	In vitro	Silver nanoparticle	-	<i>E. camaldulensis</i> showed an inhibitory activity against elastase and collagenase enzymes that play a role in the process of forming wrinkles. Thus, <i>E. Camaldulensis</i> has the potential as an anti wrinkle agent.	(Radwan <i>et al.</i> , 2020)
Tumeric (<i>Curcuma longa</i>)	Curcuminoid	volunteers (age 25-30 years)	Liposome, ethosome, transfersome	Cream	<i>C. longa</i> cream is useful for increasing skin hydration. <i>C. longa</i> loaded in transfersomes showed better activity than in ethosomes and liposomes.	(Kaur & Saraf, 2011)

Table 3. Study outcome of herbal plants to prevention of skin aging with nanotechnology approach that published between 2010-2021.

Nanoformulation	Study outcome	References
Nanoemulsion	Nanoemulsion containing the active ingredient <i>A. satureioides</i> can improve skin permeation.	(Balestrin <i>et al.</i> , 2016)
	The size of the molecule and the high permeability of the active ingredients of <i>P. urinaria</i> make it difficult for the active ingredients to penetrate the skin. Nanoemulsion containing <i>P. urinaria</i> extract can increase the solubility.	(Mahdi <i>et al.</i> , 2011)
	<i>T. erecta</i> extract loaded in nanoemulsion can increase the permeation of the active ingredients in the skin layer, which was shown through in vitro studies using rat skin.	(Leelapornpisid <i>et al.</i> , 2014)
Nanostructured lipid carriers (NLC)	<i>C. sinensis</i> extract loaded in NLC showed film formation on the test medium. This film is related to the occlusive properties that cause the active ingredients to penetrate deeper into the skin skin layer.	(Amer <i>et al.</i> , 2021)
Solid lipid nanoparticles (SLN)	SLN containing the active ingredient <i>P. persica</i> showed good stability without causing irritation, thereby increasing the performance of the active ingredient.	(Mostafa <i>et al.</i> , 2021)
Niosome	When the active ingredient of <i>O. sativa</i> was trapped in the niosomes, its chemical stability was increased more than the active ingredient which was not trapped in the niosomes. This causes the shelf life of the active ingredients to increase.	(Manosroi <i>et al.</i> , 2012)
Silver nanoparticle	Silver nanoparticle carrying <i>C. pumilio</i> and <i>E. camaldulensis</i> extracts did not cause any toxicity so they were safe to use.	(Mostafa <i>et al.</i> , 2019; Radwan <i>et al.</i> , 2020)
Liposome, ethosome, transfersome	Transfersomes showed better activity than ethosomes and liposomes.	(Kaur & Saraf, 2011)

Exposure to UV rays can cause skin disorders such as sunburn, damage to collagen and elastin, which causes wrinkles and damages skin elasticity, and causes thickening of the epidermis and hyperpigmentation. In addition to functioning as anti-oxidants, secondary metabolites can also function as photoprotective agents. Secondary metabolites can also inhibit the activity of elastase and collagenase enzymes and increase collagen production in fibroblast, thereby reducing damage due to UV exposure (Warsito & Kusumawati, 2019). This has also been shown by the natural ingredients listed in Table 1.

Apart from wrinkles, hyperpigmentation is another sign of skin aging, caused by melanin's overexpression, which can also cause skin disorders. Melanin is a tyrosine derivate that is formed during oxidative stress reactions through the activity of the tyrosinase enzyme. Thus, melanin inhibition can work through the inhibition of the tyrosinase enzyme (Warsito & Kusumawati, 2019). This has also been shown by several natural ingredients listed in Table 1.

These natural ingredients have the potential to reduce the effects of aging on the skin with anti aging mechanisms including anti-oxidants through free radical scavenging, providing skin protection against UV rays through anti-oxidant activity, inhibiting melanin production through tyrosinase, and various effects that lead to increased collagen synthesis or decreased collagen breakdown. Thus, these natural ingredients also have the potential to be used as active ingredients in cosmetic products to prevent skin aging.

3.3. Prevention of skin aging with nanotechnology approach

Some of the nanotechnology approaches obtained to prevent skin aging including nanoemulsion, nanostructured lipid carriers (NLC), solid lipid nanoparticles (SLN), niosome, silver nanoparticles, liposome, ethosome, and transfersome. The nanotechnology approach is shown in Table 3.

3.3.1. Nanoemulsion

Nanoemulsions are thermodynamically stable carrier systems with transparent appearance, formed from oil droplets stabilized by the combination of surfactants and co-surfactants in aqueous dispersion. Balestrin *et al.*, (2016), Leelapornpisid *et al.*, (2014), dan Mahdi *et al.*, (2011) showed that nanoemulsions could improve skin permeation. This increase in permeation is due to the small nanoemulsion size (<200 nm), which makes it easy to interact with the skin so that more active ingredients are delivered to the site of action (Otlatici *et al.*, 2019; Souto *et al.*, 2020).

3.3.2. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers

Solid lipid nanoparticles (SLN) have particle sizes ranging from 50 to 1000 nm, where the core consists of a single solid lipid (Rahman *et al.*, 2020). Most of the anti-oxidant molecules are inherently unstable and can be easily oxidized to form inactive compounds before reaching the workplace which makes them difficult to formulate in stable and appropriate cosmetic products (Mostafa *et al.*, 2021). Based on Mostafa *et al.* (2021) research, flavonoid compounds incorporated in SLN showed good stability without signs of irritation. This SLN carrier system is able to protect sensitive active ingredients so that the stability of the active ingredients is maintained and penetration is enhanced with a hydrating effect on the skin surface (Khezri *et al.*, 2018; Mostafa *et al.*, 2021).

While nanostructured lipid carriers (NLC) consist of a mixture of solid and liquid lipids. This gives it the advantage of a higher active ingredient delivery capacity than SLN (Souto *et al.*, 2020). Amer *et al.* (2021) showed that NLC could increase the penetration of active ingredients. The increase in penetration is due to the occlusive nature formed from NLC so that the active ingredients can reach deeper layers of the skin (Amer *et al.*, 2021).

3.3.3. Silver nanoparticles

Silver nanoparticles are part of nanotechnology used in various fields because they have unique and interesting physicochemical properties. Based on the research of Mostafa *et al* (2019) dan Radwan *et al* (2020), herbal active ingredients contained in silver nanoparticles can reduce the effects of aging on the skin without causing signs of toxicity. Phenolic compounds identified in *C. pumilio* and *E. camaldulensis* play an important role in forming silver nanoparticles. This is because phenolic compounds act as reducing and stabilizing agents. So that during the formation of nanoparticles, bioactive compounds from plants interact with silver ions to produce new compounds to provide good activity (Mostafa *et al.*, 2019; Radwan *et al.*, 2020).

3.3.4. Liposome, niosome, transfersome and ethosome

Liposomes are spherical nanoparticles composed of phospholipids and a cholesterol bilayer. Liposomes are known to have hydrophilic and lipophilic groups. The presence of this structure allows liposomes to incorporate lipophilic compounds into the lipid bilayer and hydrophilic compounds into the aqueous compartment. Because they have lipids similar to those of the epidermis, liposomes can reduce systemic absorption and increase the delivery of active ingredients to the dermal (Rahman *et al.*, 2020).

Niosomes are nonionic nanospheric carrier systems with an aqueous core surrounded by a nonionic amphiphilic lipid layer in the lamellar phase. Manosroi *et al.*, (2012) showed that niosomes could increase the stability of the active ingredients of *O. sativa*. This stability strength increase is due to a lipid bilayer on the niosomes (Rameshk *et al.*, 2018). Regarding structure, niosomes are almost similar to liposomes but have better penetration ability, better stability, and reduced toxicity, so that they can present more advantages over liposomes (Rahman *et al.*, 2020).

The limitation of liposomes that cannot penetrate the skin layer deeply gives rise to a new carrier system, transfersomes. Based on research by Kaur & Saraf (2011), transfersomes showed better activity in increasing skin hydration than liposomes and ethosomes. This increase in activity is due to the ultra-elastic nature of transfersomes which can deform to a high degree, thereby increasing the delivery of active ingredients to the deeper layers of the skin. In addition, the transfersome structure composed of phospholipids and single chain surfactants provides elasticity, making it suitable for topical use for skin care (Rahman *et al.*, 2020).

Ethosomes are lipid carrier systems with a single or multi-layered structure and are composed of water, phospholipids, and ethanol. This composition provides higher sorption efficiency on the ethosomes, thereby increasing the permeation of the active ingredients and

will be more efficiently delivered to the site of action. Despite the higher sorption efficiency, the alcohol composition of the ethosomes causes poor stability due to evaporation. Thus, the active ingredients contained in the ethosomes can be released after a while (Otlatici *et al.*, 2019; Rahman *et al.*, 2020).

The nanotechnology approach as a carrier system can increase skin permeation resulting in a number of active ingredients more efficiently delivered to the skin. In addition, its large surface area provides the advantage of carrying more active ingredients and is less irritating and toxic. Thus, the nanotechnology approach is effective and can potentially be used as a carrier system in preventing skin aging.

3.3.5. Herbal nanocosmetics to prevent skin aging

Herbal plants have been widely used in skincare and cosmetic products, one of which is anti aging products. The potential of herbs in skin care and prevention products can be through the pharmacological activity of the compounds in them. In addition to useful herbs, new technologies are also needed for delivery systems so that active ingredients can easily and quickly cross the skin, one of which is nanotechnology. Herbal plants made into herbal nanocosmetics to prevent skin aging are shown in the Table 2.

Herbal compounds have been widely used for cosmetic products such as anti-aging products. There are various forms of cosmetic products used for anti-aging treatments including creams and gels. This semi-solid system is widely used for topical application in cosmetic products because of its ease when applied to the skin and is acceptable for long-term use, making it more preferred by consumers (Garcês *et al.*, 2018). In addition, this semi-solid system remains stable during long storage periods making it suitable for transporting phenolic compounds that tend to be unstable in nature. These cosmetic products usually function as moisturizers, anti-oxidants, anti wrinkle agents, whitening agents, and skin supplements (vitamins) (Jadoon *et al.*, 2015; Mostafa *et al.*, 2021).

In the development of cosmetic products, penetration into the skin layer is the basis of the active ingredient delivery system. Apart from skin penetration properties, the purpose of the active ingredient delivery system is also to increase the duration and stability and prevent unwanted effects (Otlatici *et al.*, 2019). The nanotechnology used in the herbs in Table 2 has shown an increase in penetration so that several active ingredients are more efficiently delivered to the site of action. This increased penetration can help herbal nanocosmetics inhibit the production of elastase and collagenase.

Elastase is an enzyme that degrades elastin, resulting in skin elasticity being maintained (Desmiaty *et al.*, 2020). Meanwhile, collagenase is an enzyme that plays a role in extracellular

matrix remodeling, including the breakdown of collagen to maintain skin strength (Pientaweeratch *et al.*, 2016). Elastin and collagen are the main structural components in the dermis. The herbal nanocosmetics in Table 2 also showed melanin's inhibition through the enzyme tyrosinase. Melanin is a natural pigment located in the epidermis (Warsito & Kusumawati, 2019).

Thus, through a nanotechnology approach, active ingredients can be delivered to the epidermis and dermis (Warsito & Kusumawati, 2019). In addition to increasing penetration, the nanotechnology used in these herbs can also improve stability and minimize unwanted effects such as irritation and toxicity. Herbal nanocosmetics are pretty effective in reducing the impact of aging on the skin and have the potential to be used as an alternative in preventing skin aging. However, the safety and toxicity of these herbal nanocosmetics still have to be further ascertained to their needs. An overview of the potential of herbal nanocosmetics aimed at scientific anti aging can be seen in the Figure 1.

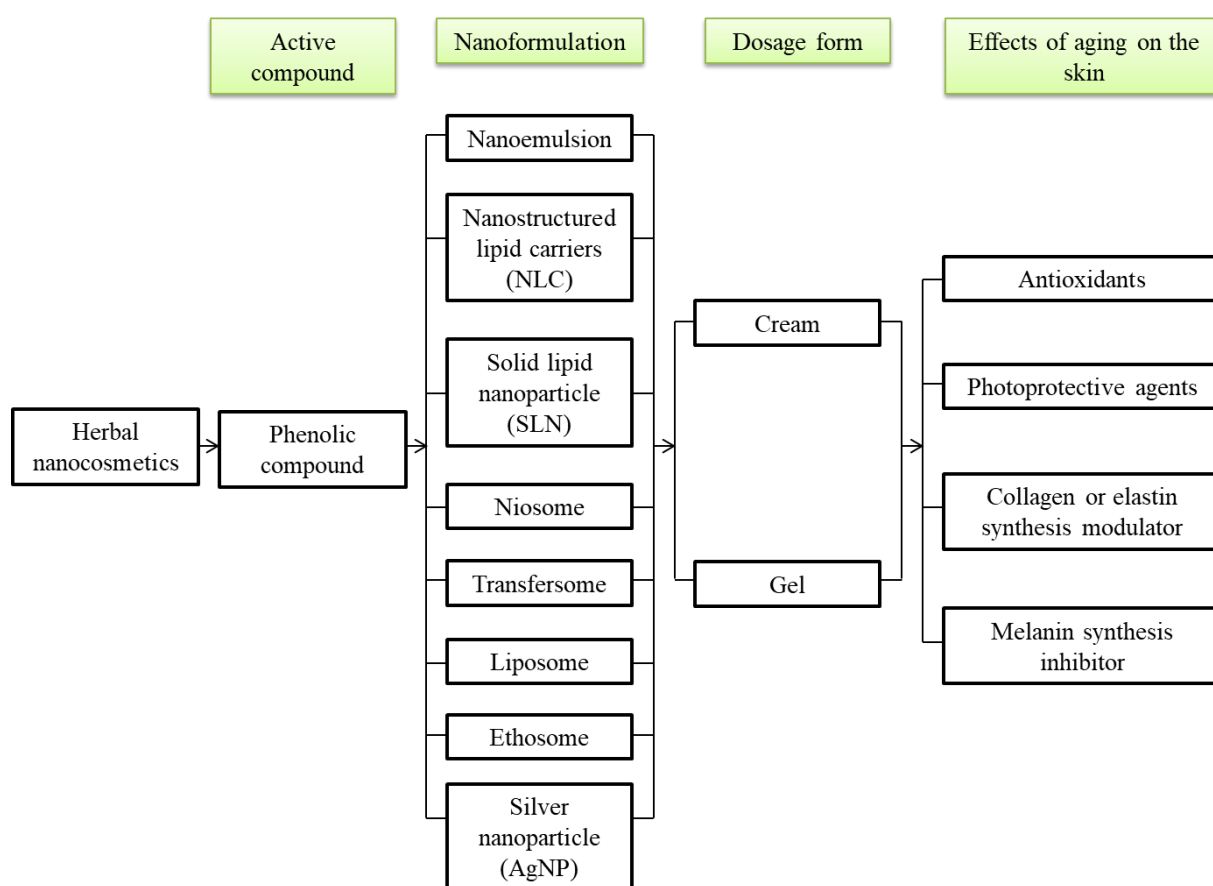


Figure 1. An overview of the potential of herbal nanocosmetics aimed at scientific anti aging.

4. Conclusion

The nanotechnology approach in herbal nanocosmetics to prevent skin aging can reduce the effects of aging on the skin. Types of nanoformulations commonly used to develop herbal

nanocosmetics to prevent skin aging are inorganic carriers (silver), lipid and polymer nanocarriers (SLN, NLC, nanoemulsions, liposomes, niosomes, ethosomes, and transfersomes).

The results of this narrative review can be used as a reference for further research that discusses herbal plants made herbal nanocosmetics to prevent skin aging. However, the literatures that thoroughly discuss the action of the nanoparticle carrier system in providing anti aging effects are limited so that the explanation of the effectiveness of this carrier system in delivering active ingredients to the site of action is not yet complete.

Acknowledgement

Not applicable

Conflict of Interest

All authors declared that there was no conflict of interest.

References

- Ahmed, I. A., Mikail, M. A., Zamakshshari, N., and Abdullah, A. S. H. (2020). Natural Anti-Aging Skincare: Role and Potential. *Biogerontology*, 21(3), 293–310. <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09865-z>
- Amer, R. I., Ezzat, S. M., Aborehab, N. M., Ragab, M. F., Mohamed, D., Hashad, A., Attia, D., Salama, M. M., and El Bishbishy, M. H. (2021). Downregulation of MMP1 Expression Mediates the Anti-Aging Activity of *Citrus sinensis* Peel Extract Nanoformulation in UV Induced Photoaging in Mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 123, 111537. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111537>
- Aziz, Z. A. A., Mohd-Nasir, H., Ahmad, A., Siti, S. H., Peng, W. L., Chuo, S. C., Khatoon, A., Umar, K., Yaqoob, A. A., and Mohamad Ibrahim, M. N. (2019). Role of Nanotechnology for Design and Development of Cosmeceutical: Application in Makeup and Skin Care. *Frontiers in Chemistry*, 7, 739. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00739>
- Baitariza, A., Darijanto, S. T., Pamudji, J. S., and Fidrianny, I. (2014). Formulasi dan Evaluasi Mikroemulsi Antikerut Ekstrak Beras Hitam (*Oryza sativa* L.). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1(1), 18.
- Balestrin, L. A., Bidone, J., Bortolin, R. C., Moresco, K., Moreira, J. C., and Teixeira, H. F. (2016). Protective Effect of a Hydrogel Containing *Achyrocline satureioides* Extract-loaded Nanoemulsion Against UV-Induced Skin Damage. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 163, 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.08.039>
- Baumann, L. (2018). How to Use Oral and Topical Cosmeceuticals to Prevent and Treat Skin Aging. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 26(4), 407–413. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2018.06.002>
- Campa, M., and Baron, E. (2018). Anti-Aging Effects of Select Botanicals: Scientific Evidence and Current Trends. *Cosmetics*, 5(3), 54. <https://doi.org/10.3390/COSMETICS5030054>
- Chaiyana, W., Anuchapreeda, S., Punyoyai, C., Neimkhum, W., Lee, K. H., Lin, W. C., Lue, S. C., Viernstein, H., and Mueller, M. (2019). *Ocimum sanctum* Linn. as a Natural Source of Skin Anti-Ageing Compounds. *Industrial Crops and Products*, 127, 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.10.081>
- de Lima Cherubim, D. J., Buzanello Martins, C. V., Oliveira Fariña, L., and da Silva de Lucca, R. A. (2020). Polyphenols as Natural Anti-Oxidants in Cosmetics Applications. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(1), 33–37. <https://doi.org/10.1111/jocd.13093>
- Desmiaty, Y., Saputri, F. C., Hanafi, M., Prastiwi, R., and Elya, B. (2020). Anti-Elastase, Anti-Tyrosinase, and Anti-Oxidant of *Rubus fraxinifolius* Stem Methanolic Extract.

Pharmacognosy Journal, 12(2), 271–275.

- Garcês, A., Amaral, M. H., Sousa Lobo, J. M., and Silva, A. C. (2018). Formulations Based on Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) for Cutaneous Use: A review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112, 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.11.023>
- Hwang, I. S., Kim, J. E., Choi, S. Il, Lee, H. R., Lee, Y. J., Jang, M. J., Son, H. J., Lee, H. S., Oh, C. H., Kim, B. H., Lee, S. H., and Hwang, D. Y. (2012). UV Radiation-Induced Skin Aging in Hairless Mice is Effectively Prevented by Oral Intake of Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) Fruit Blend for 6 Weeks through MMP Suppression and Increase of SOD Activity. *International Journal of Molecular Medicine*, 30(2), 392–400. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1011>
- Isaac, V., Chiari, B. G., Miglioli, K., Moreira, R., Oliveira, J. R. S., Salgado, H., Relkin, P., Corrêa, M. A., Salgado, A., and Ribeiro, H. M. (2012). Development of a Topical Formulation Containing *S. lutea* Extract: Stability, In Vitro Studies and Cutaneous Permeation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(8), 174–179. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2830>
- Jadoon, S., Karim, S., Asad, M. H. H. Bin, Akram, M. R., Kalsoom Khan, A., Malik, A., Chen, C., and Murtaza, G. (2015). Anti-Aging Potential of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Cell Longevity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2015/709628>
- Kasote, D. M., Katyare, S. S., Hegde, M. V., and Bae, H. (2015). Significance of Anti-Oxidant Potential of Plants and its Relevance to Therapeutic Applications. *International Journal of Biological Sciences*, 11(8), 982–991. <https://doi.org/10.7150/ijbs.12096>
- Kaur, C. D., and Saraf, S. (2011). Topical Vesicular Formulations of *Curcuma longa* Extract on Recuperating the Ultraviolet Radiation-Damaged Skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 10(4), 260–265. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2011.00586.x>
- Kemenkes RI. (2019). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khare, R., Upmanyu, N., and Jha, M. (2019). Exploring the Potential Effect of Methanolic Extract of *Salvia officinalis* Against UV Exposed Skin Aging: In vivo and In vitro Model. *Current Aging Science*, 14(1), 46–55.
- Khezri, K., Saeedi, M., and Maleki Dizaj, S. (2018). Application of Nanoparticles in Percutaneous Delivery of Active Ingredients in Cosmetic Preparations. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 106, 1499–1505. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.084>
- Kusumawati, I., Kurniawan, K. O., Rullyansyah, S., Prijo, T. A., Widyowati, R., Ekowati, J., Hestianah, E. P., Maat, S., and Matsunami, K. (2018). Anti-Aging Properties of *Curcuma heyneana* Valetton & Zipj: A scientific Approach to its Use in Javanese Tradition. *Journal of Ethnopharmacology*, 225, 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.06.038>
- Leelapornpisid, P., Kiattisin, K., Jantrawut, P., and Phrutivorapongkul, A. (2014). Nanoemulsion Loaded With Marigold Flower Extract (*Tagetes erecta* Linn) In Gel Preparation As Anti-Wrinkles Cosmeceutical. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 231–236.
- Limtrakul, P., Yodkeeree, S., Thippraphan, P., Punfa, W., and Srisomboon, J. (2016). Anti-Aging and Tyrosinase Inhibition Effects of *Cassia fistula* Flower Butanolic Extract. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1484-3>
- Lin, R. F., Feng, X. X., Li, C. W., Zhang, X. J., Yu, X. T., Zhou, J. Y., Zhang, X., Xie, Y. L., Su, Z. R., and Zhan, J. Y. X. (2014). Prevention of UV Radiation-Induced Cutaneous Photoaging in Mice by Topical Administration of Patchouli Oil. *Journal of Ethnopharmacology*, 154(2), 408–418. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.04.020>
- Lister, I. N. E., Amiruddin, H. L., Fachrial, E., and Girsang, E. (2021). Anti-Aging

- Effectiveness of Avocado Peel Extract Ointment (*Persea americana* Mill.) Against Hydration, Collagen, and Elasticity Levels in Wistar Rat. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 173–184. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i32b31760>
- Mahdi, E. S., Noor, A. M., Sakeena, M. H., Abdullah, G. Z., Abdulkarim, M. F., and Sattar, M. A. (2011). Formulation and In Vitro Release Evaluation of Newly Synthesized Palm Kernel Oil Esters-Based Nanoemulsion Delivery System for 30% Ethanolic Dried Extract Derived from Local *Phyllanthus Urinaria* for Skin Anti-Aging. *International Journal of Nanomedicine*, 2499–2512. <https://doi.org/10.2147/ijn.s22337>
- Maity, N., Nema, N. K., Abedy, M. K., Sarkar, B. K., and Mukherjee, P. K. (2011). Exploring *Tagetes erecta* Linn Flower for the Elastase, Hyaluronidase and MMP-1 Inhibitory Activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(3), 1300–1305. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.064>
- Manosroi, A., Chutoprapat, R., Abe, M., Manosroi, W., and Manosroi, J. (2012). Anti-Aging Efficacy of Topical Formulations Containing Niosomes Entrapped with Rice Bran Bioactive Compounds. *Pharmaceutical Biology*, 50(2), 208–224. <https://doi.org/10.3109/13880209.2011.596206>
- Manosroi, J., Chankhampan, C., Kitdamrongtham, W., Zhang, J., Abe, M., Akihisa, T., Manosroi, W., and Manosroi, A. (2020). In Vivo Anti-Ageing Activity of Cream Containing Niosomes Loaded with Purple Glutinous Rice (*Oryza sativa* Linn.) Extract. *International Journal of Cosmetic Science*, 42(6), 622–631. <https://doi.org/10.1111/ics.12658>
- Mostafa, E., Fayed, M. A. A., Radwan, R. A., and Bakr, R. O. (2019). *Centaurea pumilio* L. Extract and Nanoparticles: A Candidate for Healthy Skin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 182, 110350. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110350>
- Mostafa, E. S., Maher, A., Mostafa, D. A., Gad, S. S., Nawwar, M. A. M., and Swilam, N. (2021). A Unique Acylated Flavonol Glycoside from *Prunus persica* (L.) var. florida Prince: A New Solid Lipid Nanoparticle Cosmeceutical Formulation for skincare. *Antioxidants*, 10(3), 436. <https://doi.org/10.3390/antiox10030436>
- Muhammad, A., Akhtar, N., and Hameed, A. (2019). Phytochemical Profiling of *Avena sativa* for Phytoantioxidants Compounds with their Multidirectional Non-Invasive Investigation for Anti-Pigmenting and Facial Skin Fatiguing Effect with a stable Emulgel Formulation. *Biomedical Research*, 30(3), 456–464.
- Noor, S. U., Laksmiawati, D. R., and Sumaryono, W. (2020). In-Vitro Antihyaluronidase Activity and Physical Properties of *Alpinia zerumbet* Rhizome Extract-Loaded Nanostructured Lipid Carrier. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 18(1), 48–52.
- Otlatici, G., Yegen, G., Gungor, S., and Aksu, B. (2019). Overview on Nanotechnology Based Cosmeceuticals to Prevent Skin Aging. *Istanbul Journal of Pharmacy*, 48(2), 55–62. <https://doi.org/10.5152/istanbuljpharm.2018.424278>
- Pientaweeratch, S., Panapisal, V., and Tansirikongkol, A. (2016). Antioxidant, Anti-collagenase and Anti-elastase Activities of *Phyllanthus emblica*, *Manilkara zapota* and silymarin: an in Vitro Comparative Study for Anti-aging Applications. *Pharmaceutical Biology*, 54(9), 1865–1872. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1133658>
- Radwan, R. A., El-Sherif, Y. A., and Salama, M. M. (2020). A Novel Biochemical Study of Anti-Ageing Potential of *Eucalyptus camaldulensis* Bark Waste Standardized Extract and Silver Nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 191, 111004. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111004>
- Rahman, H. S., Othman, H. H., Hammadi, N. I., Yeap, S. K., Amin, K. M., Samad, N. A., and Alitheen, N. B. (2020). Novel Drug Delivery Systems for Loading of Natural Plant Extracts and their Biomedical Applications. *International Journal of Nanomedicine*, 2439–2483. <https://doi.org/10.2147/IJN.S227805>
- Rameshk, M., Sharififar, F., Mehrabani, M., Pardakhty, A., Farsinejad, A., and Mehrabani, M.

- (2018). Proliferation and In Vitro Wound Healing Effects of the Microniosomes Containing *Narcissus tazetta* L. Bulb Extract on Primary Human Fibroblasts (HDFs). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26(1), 31–42. <https://doi.org/10.1007/s40199-018-0211-7>
- Salem, M. A., Radwan, R. A., Mostafa, E. S., Alseekh, S., Fernie, A. R., and Ezzat, S. M. (2020). Using an UPLC/MS-based Untargeted Metabolomics Approach for Assessing the Antioxidant Capacity and Antiaging Potential of Selected Herbs. *RSC Advances*, 10(52), 31511–31524. <https://doi.org/10.1039/d0ra06047j>
- Shanbhag, S., Nayak, A., Narayan, R., and Nayak, Yogendra, U. (2019). Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 9(3), 348.
- Souto, E. B., Fernandes, A. R., Martins-Gomes, C., Coutinho, T. E., Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, S. B., Silva, A. M., and Santini, A. (2020). Nanomaterials for Skin Delivery of Cosmeceuticals and Pharmaceuticals. *Applied Sciences (Switzerland)*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/app10051594>
- Warsito, M. F., and Kusumawati, I. (2019). The Impact of Herbal Products in the Prevention, Regeneration and Delay of Skin Aging. *Reviews on Biomarker Studies in Aging and Anti-Aging Research*, 155-174. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25650-0_9
- Zofia, N. Ł., Martyna, Z. D., Aleksandra, Z., and Tomasz, B. (2020). Comparison of the Anti-aging and Protective Properties of Plants from the Apiaceae Family. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5307614>



© 2023 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/>).



Formulasi dan Pengujian Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel *Hand Sanitizer* Berbahan Aktif Kitooligosakarida

Diah Ayu Wardhani, Ari Susilowati* dan Artini Pangastuti

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

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

Diterima 23 September 2022, Disetujui 07 Maret 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: Kitooligosakarida merupakan derivat dari kitosan yang memiliki sifat antimikroba dan dijadikan bahan aktif dalam cairan *hand sanitizer*. *Hand sanitizer* bebas alkohol dapat menghindari terjadinya toleransi bakteri terhadap bahan kimia seperti alkohol dan mengurangi efek buruk alkohol bagi kulit. Penelitian bertujuan untuk mengetahui karakteristik sediaan *hand sanitizer* kitooligosakarida dan efektivitasnya dalam membunuh mikroba. Serbuk kitooligosakarida ditambahkan dalam formulasi *hand sanitizer* dengan variasi berat 1 g (formula 1), 1,5 g (formula 2), dan 2 g (formula 3) menggunakan basis NaCMC, propilenglikol, essens, dan metil paraben. Evaluasi stabilitas fisik *hand sanitizer* berdasarkan warna, tekstur, aroma, pH, homogenitas, dan daya sebar. Uji daya hambat *hand sanitizer* diuji melalui metode *disc diffusion* dilanjutkan dengan perbandingan daya hambat melalui pengukuran diameter zona penghambatan dan uji one-way ANOVA. Uji penurunan angka koloni mikroba dengan metode *swabbing* dan dilanjutkan perbandingan rerata penurunan koloni mikroba melalui uji T berpasangan. Hasil evaluasi stabilitas fisik *hand sanitizer* memenuhi kriteria gel yang baik. Hasil uji formula 1 memiliki kriteria angka diameter zona hambat yang lemah pada *S. aureus* (14,33 cm) dan daya hambat sedang pada *E. coli* (17,33 cm), Formula 2 memiliki angka diameter zona hambat kuat sebesar 21,33 cm pada *S. aureus* dan 20,33 cm pada *E. coli*. Formula 3 menghasilkan zona hambat kuat, yaitu 20,67 cm pada *S. aureus* dan 22,33 cm pada *E. coli*. Hasil penurunan angka koloni mikroba sediaan *hand sanitizer* paling besar yaitu formula 3 sebesar 80,22%. *Hand sanitizer* kitooligosakarida menunjukkan kemampuan penurunan angka koloni mikroba dan dapat digunakan sebagai formulasi alternatif *hand sanitizer*.

Kata kunci: *Hand sanitizer*; kitooligosakarida; kitosan

Abstract. Formulation and Antibacterial Activity Test of Hand Sanitizer Gel Chitooligosaccharide. Chitooligosaccharide is a derivative of chitosan which has antimicrobial properties and is used as an active ingredient in hand sanitizer. Alcohol-free *hand sanitizer* can avoid the bacterial tolerance to chemicals such as alcohol and reduce the bad effects of alcohol on skin. This study aimed to determine the characteristics of chitooligosaccharide *hand sanitizer* formulations and their effectiveness in killing microbes. Chitooligosaccharide powder was added into *hand sanitizer* formulation with various weights of 1 g (formula 1), 1.5 g (formula 2), and 2 g (formula 3) into the NaCMC base, propylene glycol, essence, and methyl paraben. Evaluation of the physical stability of hand sanitizers based on color, texture, aroma, pH, homogeneity, and spreadability. The *hand sanitizer* inhibition was tested using the disc diffusion method followed by comparison of inhibitory through the measurement of the inhibition zone diameter and one-way ANOVA test. The test for decreasing microbial numbers was carried out by swabbing method and followed by comparison of mean decrease in microbial colonies through paired T-test. The results of the evaluation of physical stability of *hand sanitizer* meet the criteria for a good gel. Formula 1 had a weak inhibition zone diameter for *S. aureus* (14.33 cm) and moderate inhibition for *E. coli* (17.33 cm). Formula 2 has a strong inhibition zone diameter of 21.33 cm in *S. aureus* and 20.33

cm in *E. coli*. Formula 3 produces a strong inhibition zone, which are 20.67 cm in *S. aureus* and 22.33 cm in *E. coli*. The result of largest decrease in the number of microbes in *hand sanitizer* formulations was formula 3 by 80.22%. Chitooligosaccharide *hand sanitizer* has the ability to reduce microbial numbers and can be used as an alternative formulation of hand sanitizer.

Keywords: Hand sanitizer; chitooligosaccharide; chitosan

1. Pendahuluan

Tangan mengandung banyak mikroba karena sering bersentuhan dengan benda lain maupun saat sedang berjabat tangan, maka dalam aktivitas manusia sehari-hari, tangan seringkali menjadi media transmisi mikroba dari lingkungan dan dapat menjadi perantara masuknya mikroba ke dalam tubuh, terutama jika tangan tidak dibersihkan dengan benar (Silakhudin & Fatmawati, 2015). Penelitian Faturrahman & Rahmawati, (2019) menjelaskan bahwa tempat umum seperti pasar tradisional dapat menjadi tempat tumbuhnya bakteri, seperti pada dinding bangunan, pakaian, barang dagangan, uang, sampah, genangan air, maupun binatang di sekitar pasar. Penelitian lain yang dilakukan oleh Rachmawati & Ningrum, (2015) tentang keberadaan bakteri *Escherichia coli* pada tangan penjamah makanan di Jember menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara praktik *hygiene* terhadap keberadaan bakteri di tangan. Seseorang yang memiliki praktik *hygiene* yang buruk terutama dalam hal membersihkan kuku, kebiasaan mencuci tangan, dan penggunaan alat bantu dalam mengambil makanan dapat mengalami infeksi bakteri dan menyebabkan penyakit seperti diare. Pada lingkungan rumah sakit, *Staphylococcus aureus* dan *Enterococci* merupakan bakteri yang sering menyebabkan infeksi aliran darah, sedangkan *E. coli* menjadi penyebab umum dari infeksi saluran kemih. Pada tangan personel rumah sakit, ditemukan lebih banyak bakteri gram positif dibanding bakteri gram negatif dengan *Staphylococcus* sp. merupakan bakteri gram positif yang paling banyak ditemukan pada tangan dan permukaan benda-benda (Bakkali & Hmid, 2016). Mikroba bertransmisi melalui tangan, baik di lingkungan umum maupun di lingkungan rumah sakit, dapat menyebabkan infeksi yang mengganggu kesehatan seseorang yang terkena infeksi. Pencegahan kontaminasi tersebut umumnya dapat dilakukan dengan cara tangan dibersihkan menggunakan sabun kemudian dibilas dengan air mengalir.

Produk sabun belakangan ini sudah mengandung zat antiseptik seperti sabun cair untuk mencuci tangan yang banyak disukai masyarakat karena lebih praktis penggunaannya dan lebih mudah disimpan (Marhamah *et al.*, 2019). Seiring berkembangnya zaman, banyak dikembangkan produk instan yang dapat digunakan untuk membersihkan tangan saat sibuk bekerja atau ketika berada di tempat yang sulit untuk mencuci tangan menggunakan sabun. Produk pembersih tangan ini sering disebut *hand sanitizer*. *Hand sanitizer* dapat dijumpai di apotek atau toko-toko di Indonesia. Produk antiseptik tersebut mayoritas berbahan dasar

alkohol dan memiliki nama kimia *Ethyl alcohol* atau Ethanol. Alkohol dapat membunuh mikroba yang terdapat di permukaan suatu benda (Susatyo, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Pidot *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa beberapa strain bakteri seperti *Enterococcus faecium* sudah mulai menyesuaikan diri terhadap pembersih tangan berbahan dasar alkohol meskipun belum resisten terhadapnya. Bakteri mulai menyesuaikan diri atau toleran terhadap suatu senyawa antibakteri, maka bakteri tersebut akan lebih sulit dan membutuhkan waktu lebih lama untuk dihambat oleh senyawa antibakteri tersebut, hal ini menunjukkan bahwa ketika bakteri menjadi resisten, akan sulit untuk membunuh bakteri menggunakan alkohol. Laporan kasus oleh Inder & Kumar, (2020), penggunaan *hand sanitizer* berbahan aktif alkohol yang berlebihan selama pandemi COVID-19 menyebabkan peradangan dan ruam pada kulit tangan, hal ini disebabkan selain dapat melarutkan lemak pada lapisan luar virus, tetapi *hand sanitizer* ini juga menyebabkan kerusakan struktural protein pada lapisan terluar kulit inang bersamaan dengan perubahan lipid antar sel sehingga mengarah ke peradangan dan kekeringan kulit. Penelitian oleh Saha *et al.*, (2021) juga menyebutkan hal yang sama terkait kontak langsung antara kulit dan bahan alkohol menyebabkan iritasi kulit dan reaksi alergi pada orang yang sensitif terhadap alkohol serta insiden permasalahan kulit tangan, seperti kemerahan, nyeri, gatal, dan rasa seperti terbakar yang lebih tinggi pada petugas kesehatan selama pandemi COVID-19 berkaitan dengan meningkatnya frekuensi penggunaan pembersih tangan.

Kitooligosakarida atau oligokitosan merupakan produk yang dihasilkan melalui proses depolimerisasi kitosan (senyawa turunan kitin) melalui pemutusan ikatan glikosidik yang dapat larut dalam air (Pari *et al.*, 2022). Senyawa ini dapat diperoleh dari berbagai sumber di alam, seperti kelompok crustaceae, arthropoda, moluska, insekta dan fungi. Kitin yang terkandung di beberapa hewan, yaitu pada kepiting 50-60%, udang 42-57%, cumi-cumi 40%, dan kerang 14-35% (Hardani *et al.*, 2021). Kulit udang yang dijual di pasar masih kurang dimanfaatkan dan hanya dibuang begitu saja, sehingga dapat menyebabkan pencemaran lingkungan (Agustina *et al.*, 2015). Penelitian Hardani *et al.*, (2021), kitosan dan turunannya bermanfaat sebagai zat antitumor, neuroprotektif, antijamur, antibakteri dan anti-inflamasi. Mekanisme anti bakteri kitooligosakarida sebagai derivat dari kitosan dapat mengganggu stabilitas membran sel bakteri serta menghambat aliran nutrisi yang masuk ke dalam sel bakteri sehingga menyebabkan kematian sel (Li *et al.*, 2010). Sifat antibakteri yang terkandung dalam kitooligosakarida dapat dimanfaatkan sebagai bahan untuk membuat *hand sanitizer* yang berpotensi dapat mencegah resistensi bakteri di tangan terhadap alkohol. Menurut Magani *et al.*, (2020), nanopartikel kitosan dengan konsentrasi 0,5% mampu memberikan penghambatan yang baik terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus aureus* maupun *Escherichia coli*.

Penelitian ini, kitooligosakarida dibuat menjadi gel *hand sanitizer* menggunakan formulasi gel yang mengacu pada penelitian Supomo *et al.*, (2016) yang mengandung bahan-bahan penunjang, seperti propilenglikol, metil paraben, dan *essence* lemon untuk mempertahankan kualitas dan stabilitas gel. Formulasi dalam Supomo *et al.*, (2016) menggunakan konsentrasi basis gel NaCMC yang berbeda-beda. Peneliti melakukan perlakuan yang berbeda dengan membuat konsentrasi kitooligosakarida yang berbeda pada setiap formulasi gel *hand sanitizer* serta akan digunakan konsentrasi Na CMC yang sama untuk setiap formulasi, yaitu 1% dengan tujuan kekentalan *hand sanitizer* yang dihasilkan lebih rendah sehingga bahan aktif yang dikandung dapat lebih mudah terserap ke dalam kertas cakram dan daya sebar gel menjadi lebih baik.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik warna, bentuk, aroma, pH, homogenitas, dan daya sebar dari *hand sanitizer* berbahan dasar kitooligosakarida, mengetahui daya hambat *hand sanitizer* berbahan dasar kitooligosakarida terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, serta untuk mengetahui penurunan jumlah mikroba pada tangan dari sebelum ke sesudah penggunaan *hand sanitizer* kitooligosakarida. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan referensi ilmiah dalam pembuatan *hand sanitizer* non-alkohol khususnya dari bahan kitooligosakarida.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat dan bahan

2.1.1. Alat

Alat yang digunakan untuk penelitian ini yaitu oven, *biology safety cabinet* (Esco), cawan uap, neraca analitik (Mettler Toledo), inkubator (Mettler), lemari pendingin (Expo), *colony counter* (Suntex) dan pH strip (Merck).

2.1.2. Bahan

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini yaitu serbuk kitooligosakarida dengan DD 95%, alkohol 70% (Medika), asam setat 4% (Merck), NaCMC sebagai basis *hand sanitizer*, aquades, propilenglikol (Lansida), metil paraben, *essence* lemon, larutan garam fisiologis 0,9%, *Mueller-Hinton Agar* (MHA) (Oxoid), *Plate Count Agar* (PCA) (Oxoid), *Nutrient Agar* (NA) (Pronadisa), *Nutrient Broth* (NB) (Merck), isolat murni bakteri *S. aureus* dan *E. coli*, dan *hand sanitizer* komersial berbahan alkohol 70% (Dettol).

2.2. Metode

2.2.1. Formulasi *hand sanitizer* kitooligosakarida

Formulasi *hand sanitizer* dengan bahan kitooligosakarida dibuat berdasarkan formulasi dalam Supomo *et al.*, (2016) dengan penyesuaian ditinjau dari hasil penelitian tersebut sesuai dengan kondisi Tabel 1. Bahan disiapkan dan ditimbang. NaCMC dikembangkan dalam

aquades hingga membentuk basis gel, kemudian metil paraben dilarutkan dalam propilenglikol panas. Kitoooligosakarida murni dalam bentuk serbuk dilarutkan homogen dalam asam asetat 4% cair dan ditambahkan ke dalam basis gel yang telah dibuat. Campuran ditambahkan essens lemon serta aquades steril kemudian diaduk hingga homogen.

Tabel 1. Formulasi *hand sanitizer* dengan bahan kitoooligosakarida dibuat berdasarkan formulasi dalam Supomo *et al.*, (2016).

Komposisi	Formula 1 (F1)	Formula 2 (F2)	Formula 3 (F3)
NaCMC	1 gram	1 gram	1 gram
CH ₃ COOH 4%	20 mL	20 mL	20 mL
Propilenglikol	2 mL	2 mL	2 mL
Metil paraben	0,002 gram	0,002 gram	0,002 gram
Essens lemon	3 gtt	3 gtt	3 gtt
Kitoooligosakarida (COS)	1 gram	1,5 gram	2 gram
Aquades	hingga 100 mL	hingga 100 mL	hingga 100 mL

2.2.2. Evaluasi stabilitas fisik sediaan *hand sanitizer* kitoooligosakarida

Stabilitas fisik *hand sanitizer* kitoooligosakarida meliputi uji warna, tekstur, aroma, pH, uji homogenitas, dan uji daya sebar.

- Uji organoleptik

Pengujian mutu produk *hand sanitizer* kitoooligosakarida secara fisik yaitu dengan dilihat dari segi warna, tekstur, dan aroma dari sediaan. Tekstur dilihat dari sediaan yang mampu mengalir dalam wadah ketika wadah dimiringkan. Warna dilihat dengan latar belakang kertas putih disertai penerangan lampu. Aroma dicium dengan cara mengibaskan tangan di atas sediaan yang telah jadi.

- Uji pH

Nilai pH dalam produk *hand sanitizer* perlu diukur secara berkala sebagai salah satu indikator stabilitas fisik produk yang tidak cepat berubah selama masa penyimpanan dan memiliki pH yang sesuai dengan pH kulit. Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan kertas pH universal pada suhu kamar (Supomo *et al.*, 2016)

- Uji homogenitas

Homogenitas diamati untuk mengetahui ada atau tidaknya gumpalan dalam produk yang menandakan senyawa terlarut tidak tercampur secara merata dalam sediaan. Sediaan diamati ada atau tidaknya gumpalan kasar setelah dilakukan masa penyimpanan selama 4 minggu. Ada atau tidaknya gumpalan dilihat dengan mengoleskan produk *hand sanitizer* pada sebuah kaca dan ditutup dengan kaca penutup.

- Uji daya sebar

Uji daya sebar dilakukan dengan satu tetes cairan *hand sanitizer* diteteskan pada cawan petri kemudian ditindih dengan beban sebesar 150 gram di atasnya dan didiamkan selama satu menit. Kemudian diameter cairan diukur menggunakan penggaris. Evaluasi stabilitas *hand*

sanitizer dilakukan setiap satu minggu sekali selama masa penyimpanan 4 minggu (Yati *et al.*, 2018).

- Uji daya hambat *hand sanitizer*

Uji daya hambat dilakukan terhadap isolat murni *S. aureus* (gram positif) dan *E. coli* (gram negatif). Masing-masing bakteri disubkultur pada media NA dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam sebelum digunakan untuk pengujian. Kultur bakteri yang tumbuh kemudian diambil menggunakan jarum ose dan dimasukkan ke dalam larutan garam fisiologis 0,9% dan dihomogenkan. Kekeruhan larutan dibandingkan dengan standar *mcFarland* 0,5 melalui visualisasi garis pada *wickerham card*. Bakteri diambil menggunakan *cotton swab steril* kemudian diusapkan secara merata ke seluruh permukaan media MHA. Cakram kertas berdiameter 6 mm direndam ke dalam masing-masing untuk *hand sanitizer* kitooligosakarida konsentrasi 1 g, 1,5 g, dan 2 g, alkohol 70% komersial sebagai kontrol positif, dan aquades steril sebagai kontrol negatif. Pencelupan cakram kertas dilakukan selama 60 menit. Cakram diletakkan pada *plate* agar yang sama dengan membagi *plate* menjadi 5 bagian. Dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali kemudian media MHA diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam.

- Uji penurunan angka mikroba pada tangan

Tahapan uji penurunan angka mikroba pada tangan berdasar penelitian yang telah dilakukan oleh Nurwaini & Saputri, (2018), Situmeang & Sembiring, (2019), dan Radji & Suryadi, (2007) dengan penyesuaian. Metode yang digunakan yaitu *swabbing* dengan responden sebanyak 5 orang. Responden diminta untuk membasuh tangan dengan air mengalir selama 20 detik kemudian menggosokkan kedua telapak tangan supaya mikroba homogen. Kemudian *cotton swab steril* dicelupkan ke dalam media NB dan diusapkan dengan kuat pada salah satu jari tangan dari arah distal ke arah proksimal sebanyak 3 kali. *cotton swab* kemudian digoreskan secara merata pada media *plate count agar* pada cawan petri.

Formulasi *hand sanitizer*, kontrol positif, dan kontrol negatif diambil dan dioleskan secara merata pada jari tangan. *Hand sanitizer* alkohol 70% komersial sebagai kontrol positif dioleskan pada ibu jari. Aquades steril sebagai kontrol negatif dioleskan pada jari telunjuk. *Hand sanitizer* kitooligosakarida formula 1 dioleskan pada jari tengah, formula 2 pada jari manis, dan formula 3 pada jari kelingking. *Swabbing* dilakukan kembali pada masing-masing jari setelah *hand sanitizer* yang diusapkan mengering. *Cotton swab* digores secara merata pada media PCA.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Stabilitas fisik *hand sanitizer* kitooligosakarida

Sediaan *hand sanitizer* kitooligosakarida formula 1, formula 2, dan formula 3 memiliki stabilitas fisik yang baik meskipun telah melalui masa penyimpanan selama empat minggu. Hal

tersebut ditandai dengan tidak adanya perubahan pada warna, bau, tekstur, homogenitas, dan pH masing-masing sediaan *hand sanitizer* kitooligosakarida. Sediaan *hand sanitizer* tetap berwarna keruh (warna yang keruh dilihat melalui badan botol dengan bantuan latar hitam, di mana latar hitam tidak terlihat karena terhalang warna sediaan dalam botol), kental (tekstur semi-solid). Sediaan mengalir dalam wadah tetapi lebih lambat daripada air, serta tidak ada perubahan aroma pada essens lemon yang digunakan sehingga sediaan masih berbau lemon. Stabilitas *hand sanitizer* kitooligosakarida dapat dilihat pada Tabel 2 serta gambaran produk *hand sanitizer* kitooligosakarida dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 2. Stabilitas *hand sanitizer* kitooligosakarida yang melewati masa penyimpanan selama 4 minggu.

Parameter Uji	Formula		
	1	2	3
Warna	Keruh	Keruh	Keruh
Bau	Lemon	Lemon	Lemon
Tekstur	Kental	Kental	Kental
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen
pH	6,00 ± 0,82	6,00 ± 0,82	6,00 ± 0,82
Daya sebar (cm)	6,68 ± 0,43	5,83 ± 0,15	5,18 ± 0,42

Hand sanitizer dalam bentuk gel lebih disukai oleh masyarakat (Asngad *et al.*, (2018) dalam Rasid *et al.*, (2021). *Hand sanitizer* yang homogen sehingga lembut dan tidak terdapat gumpalan kasar serta dengan ditambahkannya *essens* lemon yang menghilangkan bau kimia dari komposisi *hand sanitizer* menjadi berbau lemon sehingga *hand sanitizer* lebih disukai oleh masyarakat. Kitooligosakarida yang digunakan dapat larut dengan baik dan memiliki rerata pH 6 sehingga sediaan *hand sanitizer* tetap homogen dan sesuai dengan pH yang dianjurkan untuk kulit. Sediaan juga memiliki daya sebar yang baik sehingga lebih nyaman apabila digunakan pada kulit. Konsentrasi kitooligosakarida dalam formulasi berbanding lurus dengan kekentalan sediaan *hand sanitizer*, sedangkan kekentalan berbanding terbalik dengan daya sebar sediaan. Konsentrasi kitooligosakarida yang tinggi akan menyebabkan sediaan *hand sanitizer* memiliki kekentalan yang tinggi, sedangkan kekentalan yang tinggi akan menyebabkan sediaan memiliki daya sebar yang kecil. Daya sebar yang baik menandakan bahwa *hand sanitizer* dapat menyebar dan menjangkau bagian kulit tangan dengan baik meskipun hanya digunakan sedikit. Daya sebar sediaan *hand sanitizer* yang terbaik ditunjukkan oleh formula 1 dengan rerata daya sebar yaitu 6,68 ± 0,43 cm dengan kekentalan sediaan yang paling rendah dibanding formula 2 dan 3. Hasil tersebut sesuai dengan pernyataan bahwa sediaan *hand sanitizer* yang baik memiliki stabilitas baik yang ditunjukkan oleh tidak adanya perubahan fisik selama penyimpanan (Megawati *et al.*, 2015), memiliki pH 6-8 yang sesuai dengan pH kulit (Rohmani & Kuncoro, 2019), serta memiliki daya sebar yang baik, yaitu 5-7 cm (Yati *et al.*, 2018). Formulasi *hand sanitizer* kitooligosakarida juga telah menghasilkan produk dengan pH yang telah memenuhi

standar SNI yaitu pH berada pada rentang 4-10 (Badan Standarisasi Nasional, 2017). Namun, kandungan total bahan aktif dalam sediaan masih belum memenuhi standar SNI yaitu sebanyak 10%.



Gambar 1. Produk hasil hand sanitizer dengan bahan aktif kitooligosakarida formula 1, 2 dan 3.

3.2. Daya hambat *hand sanitizer* kitooligosakarida terhadap *S. aureus* dan *E. coli*

Hand sanitizer dengan bahan aktif kitooligosakarida dapat menghambat pertumbuhan *S. aureus* dan *E. coli* secara in vitro. *Hand sanitizer* formula 2 dan 3 memiliki daya hambat yang kuat terhadap *S. aureus* dan *E. coli* serta memiliki daya hambat yang lebih tinggi daripada *hand sanitizer* alkohol komersial. *Hand sanitizer* formula 1 memiliki daya hambat yang lebih kuat terhadap *E. coli* daripada *S. aureus*, namun *hand sanitizer* formula 1 memiliki daya hambat yang lebih lemah daripada formula 2 dan 3. Perbedaan daya hambat *hand sanitizer* formula 1 terhadap *E. coli* daripada *S. aureus* dapat disebabkan oleh *E. coli* merupakan bakteri gram negatif yang memiliki perbedaan struktur dinding sel dengan bakteri gram positif seperti *S. aureus* sehingga menyebabkan perbedaan respon kedua golongan bakteri terhadap kitooligosakarida. Penelitian Damayanti *et al.*, (2016) yang menyatakan bahwa pertumbuhan bakteri gram negatif lebih mudah dihambat karena memiliki dinding sel yang lebih tipis (peptidoglikan 10% dan lipid yang tinggi sebesar 11-22%) serta lebih mudah dirusak dibandingkan bakteri gram positif yang memiliki dinding sel tebal. Daya hambat masing-masing perlakuan dapat dilihat pada Tabel 3.

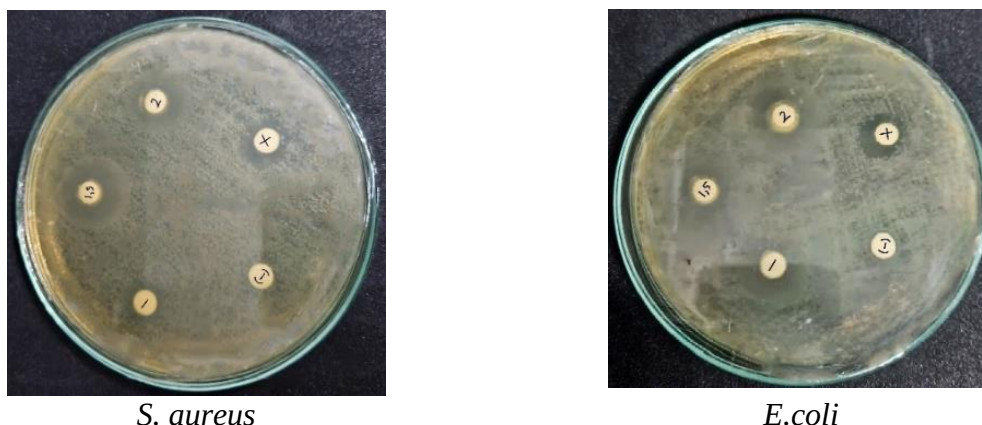
Tabel 3. Daya hambat perlakuan *hand sanitizer* terhadap *S. aureus* dan *E. coli*. ^{a, b, p, q} = pangkat huruf yang sama pada kolom yang sama menunjukkan rerata tidak berbeda secara signifikan antar kelompok perlakuan berdasar *Tukey HSD post hoc* ($P < 0,05$); (-) = tidak ada daya hambat (Hikmat *et al.*, 2022).

Perlakuan	Diameter zona hambat (mm)		Kategori	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
<i>Hand sanitizer</i> alkohol 70%	13,67 ± 1,53 ^a	12,67 ± 1,53	Lemah	Lemah
Aquades steril	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	-	-
Formula 1	14,33 ± 3,51 ^a	17,33 ± 0,58 ^p	Lemah	Sedang
Formula 2	21,33 ± 2,08 ^b	20,33 ± 1,53 ^{pq}	Kuat	Kuat
Formula 3	20,67 ± 2,52 ^b	22,33 ± 2,52 ^q	Kuat	Kuat

Rerata ukuran diameter zona penghambatan pada kultur bakteri *E. coli* oleh masing-masing formulasi *hand sanitizer* kitooligosakarida meningkat seiring peningkatan konsentrasi

kitooligosakarida yang terkandung dalam sediaan *hand sanitizer*. *Hand sanitizer* formula 3 memiliki daya hambat yang paling optimal, hal ini menunjukkan bahwa sediaan *hand sanitizer* dengan konsentrasi kitooligosakarida yang semakin tinggi memiliki kemampuan penghambatan yang lebih baik terhadap pertumbuhan bakteri *E. coli*. Hal ini sesuai dengan penelitian Chamidah *et al.*, (2019) yang menyatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi kitooligosakarida dalam sediaan *hand sanitizer*, maka akan memicu kemampuan penghambatan bakteri yang semakin besar.

Hand sanitizer formula 2 memiliki aktivitas penghambatan yang paling baik pada *S. aureus*, hal tersebut sedikit berbeda dengan efek penghambatan masing-masing formula *hand sanitizer* pada *E. coli*. Perbedaan tersebut dapat disebabkan oleh konsentrasi kitooligosakarida sebesar 1,5 g merupakan konsentrasi dengan aktivitas paling optimal dalam menghambat *S. aureus* sehingga tidak memberikan perbedaan daya hambat yang lebih besar apabila dilakukan penambahan konsentrasi kitooligosakarida, sementara pada *E. coli* berbanding lurus antara zona hambat yang terbentuk dengan peningkatan konsentrasi kitooligosakarida yang digunakan pada masing-masing formulasi. Gambaran zona penghambatan masing masing perlakuan terhadap *S. aureus* dan *E. coli* ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Zona penghambatan perlakuan hand sanitizer terhadap kultur *S. aureus* dan *E. coli*. + : kontrol positif; (-) : kontrol negatif; 1 : formula 1; 1,5 : formula 2; 2 : formula 3.

3.3. Penurunan angka koloni mikroba pada tangan

Uji penurunan angka koloni mikroba yang dilakukan terhadap 5 responden menggunakan *hand sanitizer* kitooligosakarida menunjukkan bahwa *hand sanitizer* baik pada formula 1, 2 dan 3 dapat menurunkan jumlah angka koloni mikroba dari sebelum pemakaian ke sesudah pemakaian sediaan *hand sanitizer*. Data penurunan angka koloni mikroba pada tangan dapat dilihat pada Tabel 4.

Konsentrasi kitooligosakarida dalam formulasi *hand sanitizer* berbanding lurus dengan persentase penurunan mikroba. Formula 3 memberikan hasil penurunan angka koloni mikroba terbesar dengan hasil sebesar 80,22%. *Hand sanitizer* formula 1 dan 2 juga memberikan

penurunan angka koloni mikroba pada tangan yaitu berturut-turut sebesar 63,52% dan 75,58%. Penurunan angka koloni mikroba pada masing-masing perlakuan tersebut telah dihitung reratanya dan dibandingkan melalui uji T berpasangan pada SPSS dan diinterpretasikan hasilnya pada Tabel 5.

Tabel 4. Penurunan angka koloni mikroba pada tangan sebelum dan sesudah diberi perlakuan *hand sanitizer*.

Perlakuan	Persentase penurunan (%)
<i>Hand sanitizer</i> alkohol 70%	95,57
Aquades steril	17,38
Formula 1	63,52
Formula 2	75,58
Formula 3	80,22

Konsentrasi kitooligosakarida yang tinggi menyebabkan persentase penurunan mikroba yang semakin besar. Hasil penelitian pada Tabel 5, ketiga formulasi *hand sanitizer* kitooligosakarida memberikan penurunan yang signifikan terhadap jumlah koloni mikroba ($t_{hitung} > t_{tabel}$), sedangkan kontrol positif maupun negatif tidak memberikan perbedaan yang signifikan ($t_{hitung} < t_{tabel}$). Meskipun begitu, pada hasil uji T dari perlakuan kontrol positif yang tidak menunjukkan perbedaan signifikan meski memiliki persentase penurunan mikroba yang besar dapat disebabkan karena rentang data (variasi) yang besar dari masing-masing sampel sehingga menyebabkan standar deviasi kelompok data sesudah perlakuan pada kontrol positif lebih besar dibanding reratanya. Oleh karena standar deviasi merupakan penyimpangan dari rerata, maka jika standar deviasi yang lebih besar daripada reratanya menunjukkan bahwa rerata merupakan representasi yang buruk dari keseluruhan kelompok data tersebut (Khairunisa, 2017). Hal ini juga dapat memengaruhi hasil uji T, di mana uji ini untuk menguji rerata dari dua kelompok sampel.

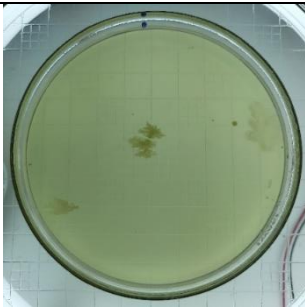
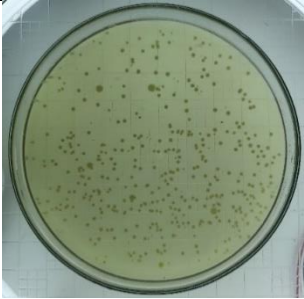
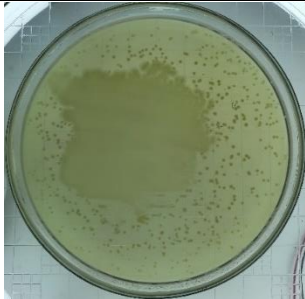
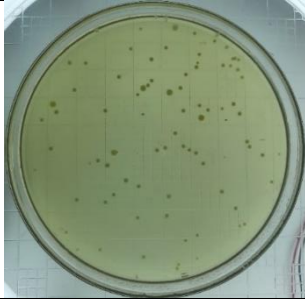
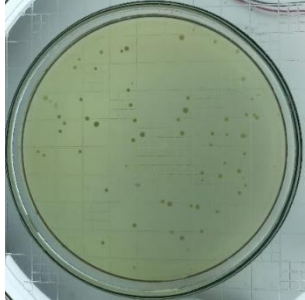
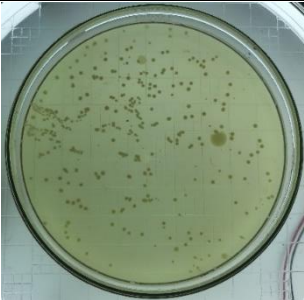
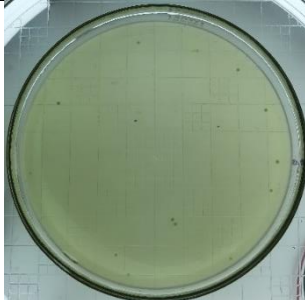
Tabel 5. Analisis statistik penurunan angka koloni mikroba pada tangan sebelum dan sesudah perlakuan *hand sanitizer*.

Perlakuan	Rerata Jumlah Koloni Mikroba		Uji Statistik		Keterangan
	Sebelum	Sesudah	t_{hitung}	t_{tabel} (df=4)	
<i>Hand sanitizer</i> alkohol 70%	94,80 ± 85,21	4,20 ± 4,87	2,464	2,776	Tidak signifikan
Aquades steril	206,00 ± 121,43	170,20 ± 131,14	2,411	2,776	Tidak signifikan
Formula 1	146,40 ± 97,22	53,40 ± 39,82	3,084	2,776	Signifikan
Formula 2	241,60 ± 122,88	59,00 ± 44,86	3,230	2,776	Signifikan
Formula 3	151,00 ± 100,97	27,60 ± 26,42	2,834	2,776	Signifikan

Penurunan mikroba yang terjadi menunjukkan bahwa bahan aktif kitooligosakarida sebagai derivat dari kitosan yang terkandung dalam *hand sanitizer* dapat membunuh bakteri

pada tangan sehingga hanya sedikit bakteri hidup pada tangan yang diambil ketika dilakukan pengusapan atau *swabbing* setelah menggunakan *hand sanitizer*. Gambaran penurunan angka koloni mikroba pada tangan dari sebelum ke sesudah pemberian perlakuan *hand sanitizer* dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Gambaran penurunan angka koloni mikroba pada tangan setelah perlakuan menggunakan hand sanitizer alcohol 70%, aquades steril, formula 1, formula 2 dan formula 3.

Perlakuan	Sebelum	Sesudah
Hand sanitizer alkohol 70%		
Aquades steril		
Formula 1		
Formula 2		
Formula 3		

Hand sanitizer kitooligosakarida dalam menurunkan jumlah mikroba pada tangan dapat terjadi akibat senyawa aktif kitooligosakarida dalam sediaan *hand sanitizer* memiliki mekanisme yang dinyatakan dalam Trisnawati *et al.*, (2013) bahwa kitosan akan berikatan dengan protein membran sel, glutamat dan fosfolipid sebagai komponen membran sel sehingga meningkatkan permeabilitas *inner membrane* (IM). Naiknya IM akan mempermudah keluarnya cairan dan menyebabkan lisisnya sel, oleh karena terdapat sel yang lisis, maka ketika dilakukan *swabbing*, mikroba yang tumbuh telah berkurang karena mati akibat pemberian *hand sanitizer* pada permukaan kulit tangan. Penambahan konsentrasi kitooligosakarida dalam formulasi sediaan *hand sanitizer* menyebabkan penurunan mikroba yang lebih besar. Hal ini dapat dikarenakan semakin banyak senyawa kitooligosakarida sebagai bahan aktif yang terkandung dalam sediaan, maka semakin banyak pula senyawa yang dapat berikatan dengan protein membran pada sel bakteri dan menghasilkan lebih banyak sel bakteri yang tereliminasi.

Hand sanitizer kitooligosakarida dimasukkan ke dalam wadah botol *fliptop* supaya mudah dikeluarkan langsung pada telapak tangan. Penggunaan *hand sanitizer* kitooligosakarida sama dengan *hand sanitizer* alkohol yaitu dengan digosokkan secara merata pada kedua telapak tangan dan ditunggu hingga mengering. *Hand sanitizer* kitooligosakarida juga dapat digunakan untuk orang yang mengalami reaksi kulit kering akibat penggunaan *hand sanitizer* dengan bahan aktif alkohol. Meskipun demikian, *hand sanitizer* kitooligosakarida memiliki beberapa kekurangan seperti pembuatan senyawa murni kitooligosakarida dengan derajat deasetilasi yang tinggi agar menghasilkan aktivitas antimikroba yang lebih besar memerlukan waktu dan bahan baku dalam jumlah yang besar. Penambahan konsentrasi kitooligosakarida menyebabkan kekentalan sediaan gel *hand sanitizer* meningkat dan menurunkan daya sebar sehingga dinilai sulit untuk membuat produk *hand sanitizer* kitooligosakarida dengan persentase total bahan aktif sesuai dengan standar SNI yaitu minimal 10%. Selain itu, *hand sanitizer* kitooligosakarida juga lebih lambat mengering dibandingkan *hand sanitizer* dengan bahan alkohol.

4. Kesimpulan

Hand sanitizer kitooligosakarida telah menunjukkan stabilitas fisik yang baik dengan warna, tekstur, bau yang tidak berubah selama masa penyimpanan, pH sesuai SNI dengan pH 6, dan daya sebar sesuai daya sebar sediaan gel yang baik (5-7 cm), yaitu formula 1 yaitu sebesar 6,68 cm, formula 2 sebesar 5,83 cm, dan formula 3 sebesar 5,18 cm. *Hand sanitizer* kitooligosakarida formula 2 dan 3 memiliki daya hambat yang kuat pada bakteri *S. aureus* maupun *E. coli*. *Hand sanitizer* dengan penghambatan *E. coli* yang paling baik yaitu pada formula 3. Penghambatan bakteri oleh formula 2 dan 3 lebih baik secara signifikan dibanding penghambatan oleh formula 1 pada kultur *S. aureus*. *Hand sanitizer* formula 3 memberikan persentase penurunan angka koloni mikroba pada tangan yang paling besar, yaitu 80,22%,

sedangkan formula 1 sebesar 63,52% dan formula 2 sebesar 75,58%. Persentase penurunan koloni mikroba meningkat berbanding lurus dengan konsentrasi kitooligosakarida dalam formulasi sediaan *hand sanitizer*.

Ucapan Terimakasih

Ucapan terima kasih kepada orang tua, bapak/ibu dosen program studi S1 Biologi Universitas Sebelas Maret Surakarta atas dukungan dan bimbingan sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik dan lancar.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Agustina, S., Swantara, I. M., dan Suartha, I. (2015). Isolasi Kitin, Karakterisasi, dan Sintesis Kitosan dari Kulit Udang. *Jurnal Kimia*, 9(2), 271–278.
- Badan Standarisasi Nasional. (2017). *SNI 2588:2017 Sabun Cair Pembersih Tangan*. Jakarta : Badan Standarisasi Nasional.
- Bakkali, M., dan Hmid, K. (2016). Characterization of Bacterial Strains and their Resistance Status in Hospital Environment. *Journal of Tropical Diseases*, 4(180), 2.
- Chamidah, A., Widiyanti, C. ., dan Fabiyani, N. (2019). Pemanfaatan Kitosan Larut Air sebagai Hand sanitizer Antiseptik. *Jurnal Perikanan*, 21(1), 9–16.
- Damayanti, W., Rochima, E., dan Hasan, Z. (2016). Aplikasi Kitosan Sebagai Antibakteri Pada Filet Patin Selama Penyimpanan Suhu Rendah. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 19(3), 321–328.
- Faturrahman, M.A., dan Rahmawati, R.K. (2019). Deteksi Keberadaan Bakteri Staphylococcus di Udara dalam Ruangan Pasar Tradisional Kota Pontianak. *Jurnal Protobiont*, 8(2).
- Hardani, P. T., Perwito, D., dan Mayzika, N. A. (2021). Review Artikel : Isolasi Kitin dan Kitosan dari Berbagai Sumber Bahan Alam. *Prosiding Seminar Nasional Hasil Riset Dan Pengabdian*. Surabaya, Universitas PGRI Adi Buana.
- Hikmat, D.J., Filmaharani, Yaya, Halid, N.H.A., dan Pusmarani, J. (2022). Formulasi Gel Hand sanitizer dari Ekstrak Metanol Kulit Semangka (*Citrullus lanatus*). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 8(1), 11-23.
- Inder, D., dan Kumar, P. (2020). Isopropyl Alcohol (70%)-Based Hand sanitizer -Induced Contact Dermatitis : A Case Report Amid COVID-19. *Indian Journal Case Reports*, 6(7), 403–405. <https://doi.org/10.32677/IJCR.2020.v06.i07.017>
- Khairunisa, U. (2017). Analisis Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pengangguran Terbuka di Kota-Kota Provinsi Jawa Tengah (Periode 2010-2015), *Doctoral dissertation*, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Li, X., Feng, X., Yang, S., Fu, G., Wang, T., dan Su, Z. (2010). Chitosan Kills *Escherichia coli* Through Damage to be of Cell Membrane Mechanism. *Carbohydrate Polymers*, 79(3), 493–499. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.07.011>
- Magani, A.K., Tallei, T.E., dan Kolondam, B.J. (2020). Uji Antibakteri Nanopartikel Kitosan terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Bios Logos*, 10(1), 7-12.
- Marhamah, M., Ujjani, S., dan Tuntun, M. (2019). Kemampuan Sabun Antiseptik Cair yang Mengandung Triclosan yang Terdaftar di BPOM dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli*. *Jurnal Kesehatan*, 10(1), 17.
- Megawati, Roosevelt, A., dan Akhir, L. (2015). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) sebagai Obat Sariawan Menggunakan Variasi Konsentrasi Basis Carbopol. *Jurnal Farmasi Sandi Karsa*, 5(1),

5–10.

- Nurwaini, S., dan Saputri, I. . (2018). Pengujian Sifat Fisik dan Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel *Hand sanitizer* Ekstrak Daun Lidah Mertua (*Sansevieria trifasciata* Prain). In *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, 1(3). Medan, Talenta Publisher.
- Pari, R.F., Mayangsari, D., dan Hardiningtyas, S.D. (2022). Depolimerisasi Kitosan dari Cangkang Udang dengan Enzim Papain dan Iradiasi Sinar Ultraviolet. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 25(1), 118-131.
- Pidot, S. J., Gao, W., Buultjens, A. H., Monk, I. R., Guerillot, R., Carter, G. P., Lee, J. Y. H., Lam, M. M. C., Grayson, M. L., Ballard, S. A., Mahony, A. A., Grabsch, E. A., Kotsanas, D., Korman, T. M., Coombs, G. W., Robinson, J. O., Gonçalves, A., Seemann, T., Howden, B. P., Johnson P. D. R., dan Stinear, T. P. (2018). Increasing Tolerance of Hospital *Enterococcus faecium* to Handwash Alcohols. *Science Translational Medicine*, 10(452).
- Rachmawati R., P. T. Ningrum, dan R. S. P. (2015). Praktik Higiene Personal dan Keberadaan Bakteri *Escherichia coli* pada Tangan Penjamah Makanan (Studi pada Pedagang Kaki Lima di Jalan Kalimantan Kecamatan Summersari Kabupaten Jember). *Artikel Ilmiah Mahasiswa*. Jember, UNEJ Press. <http://repository.unej.ac.id/handle/123456789/72293>
- Radji, M., dan Suryadi, H. (2007). Uji Efektivitas Antimikroba Beberapa Merek Dagang Pembersih Tangan Antiseptik. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 4(1), 1–6.
- Rasid, S. I., Mursyanti, E., dan Sidharta, B. R. (2021). Potensi Antibakteri Ekstrak Tanaman Suku Rubiaceae dan Aplikasinya dalam Sediaan Hand sanitizer. *Biota : Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, 6(2), 95–110. <https://doi.org/10.24002/biota.v6i2.4165>
- Rohmani, S., dan Kuncoro, M. A. A. (2019). Uji Stabilitas dan Aktivitas Gel Handsanitizer Ekstrak Daun Kemangi. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(01), 16–28. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v4i1.27212>
- Saha, T., Khadka, P., dan Das, S. C. (2021). Review Alcohol-based *Hand sanitizer* – composition, proper use and precautions. *GERMS*, 11(3), 408.
- Silakhudin, A. R., dan Fatmawati, D. (2015). Affectivity of Repeatly Used Alcohol towards Inhibition of Bacteria *Streptococcus mutans*. *Jurnal Riset Kesehatan*, 4(3), 807–812.
- Situmeang, S. M. ., dan Sembiring, T. (2019). Efektivitas Hand sanitizer dalam Membunuh Kuman di Tangan. *Jurnal Analis Laboratorium Medis*, 1(1), 6–11.
- Supomo, Sukawaty, Y., dan Baysar, F. (2016). Formulasi Gel Hand sanitizer dari Kitosan dengan Basis Karboksimetil Selulosa. In *Prosiding Seminar Nasional Kimia*. Samarinda, Unmul Press
- Susatyo, J.H. (2016). Perbedaan Pengaruh Pengolesan dan Perendaman Alkohol 70% Terhadap Penurunan Angka Hitung Kuman Pada Alat Kedokteran Gigi. *Jurnal Vokasi Kesehatan*, 2(2), 160–164.
- Trisnawati, E., Andesti, D., dan Saleh, A. (2013). Pembuatan Kitosan dari Limbah Cangkang Kepiting Sebagai Bahan Pengawet Buah Duku Dengan Variasi Lama Pengawetan. *Jurnal Teknik Kimia*, 19(2), 17–26.
- Yati, K., Jufri, M., Gozan, M., dan Dwita, L. P. (2018). Pengaruh Variasi Konsentrasi Hidroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Tembakau (*Nicotiana tabaccum* L.) dan Aktivitasnya terhadap *Streptococcus mutans*. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(3), 133–141.



Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terstandar Daun Salam (*Syzigium polyanthum* Walp.) dan Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitri* Roxb.) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Streptozotosin

Tri Cahyani Widiastuti*, Titi Pudji Rahayu, Apriani Lestari dan Ayu Pratama Kinanti

Program Studi Farmasi, Farkultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Gombong, Jl. Yos Sudarso 461 Gombong, Kebumen, Jawa Tengah, Indonesia, 54411.

*email korespondensi: tricahyani@unimugo.ac.id

Diterima 29 Agustus 2022, Disetujui 21 Maret 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan keadaan kadar gula darah melebihi normal. Pengobatan antidiabetikum oral dalam jangka waktu yang panjang dapat mengakibatkan resistensi dan menimbulkan efek samping. Penggunaan obat tradisional dari tanaman dapat dijadikan salah satu alternatif pengobatan dari bahan alam yang memiliki efek samping rendah. Tanaman yang dapat berkehasiat sebagai antiabetes yaitu daun ganitri dan daun salam. Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan variasi dosis yang paling efektif pada kombinasi dua bahan alam yang berpotensi sebagai kandidat obat antidiabetes yang lebih aman dan efek lebih baik sehingga dapat dijadikan alternatif pengobatan. Metode penelitian ini bersifat eksperimental dengan menggunakan hewan uji berjumlah 36 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 9 kelompok uji kontrol sehat, kontrol +, kontrol -, K1 dosis 100 mg, K2 dosis 62,5 mg, K3 dosis 100 mg:62,5 mg, K4 dosis 50 mg:31,2mg, K5 dosis 100 mg:31,2mg, K6 dosis 50mg:62,5 mg. Hewan uji dibuat diabetes diabetes melitus dengan diinduksi streptozotosin 40 mg/kgBB secara ip, pengukuran glukosa darah dilakukan tiap 7 hari selama 14 hari perlakuan menggunakan alat glukometer. Hasil penelitian kombinasi EADG dosis 100 mg/kgBB dan EEDS 62,5 mg/kgBB (kelompok kontrol 3) setelah 14 hari menunjukkan penurunan glukosa darah yang signifikan. Kesimpulan kombinasi ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun salam memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah lebih baik dibandingkan dengan glimepiride (Amaryl 0,036 mg/kgBB).

Kata kunci: Antidiabetes; daun ganitri; daun salam; streptozotosin

Abstract. Antidiabetic Activity Test of Standardized Extract Combinations of Bay Leaves (*Syzigium polyanthum* Walp.) and Ganitri Leaves (*Elaeocarpus ganitri* Roxb.) in Streptozotocin Induced Male White Rats (*Rattus Norvegicus*) Wistar Strain. Diabetes mellitus is a disease characterized by blood sugar levels exceeding normal. Oral antidiabetic treatment in the long term can cause resistance and cause side effects. The use of traditional medicine from plants can be used as an alternative treatment from natural ingredients that have low side effects. Plants that can be efficacious as anti-abetic are ganitri leaves and bay leaves. The purpose of this study was to obtain the most effective dose variation in the combination of two natural ingredients that have the potential as candidates for antidiabetic drugs that are safer and have better effects so that they can be used as alternative treatments. Methods this study is an experimental study using 36 rats (*Rattus norvegicus*) divided into 9 groups of healthy control, control +, control -, K1 dose of 100 mg, K2 dose of 62.5 mg, K3 dose of 100 mg: 62.5 mg, K4 50 mg dose: 31.2 mg, K5 100 mg dose: 31.2 mg, K6 50 mg dose: 62.5 mg. Test animals made diabetes mellitus diabetes by induced streptozotocin 40 mg/kgBW by ip, blood glucose measurement were carried out every 7 days for 14 days of treatment using a glucometer. The results of the combination of EADG at a dose of 100 mg/kgBW and EEDS 62.5 mg/kgBW

(control group 3) after 14 days showed a significant decrease in blood glucose. In conclusion, the combination of ganitri leaf aquadest extract and bay leaf ethanol extract had a better effect on lowering blood glucose levels than glimepiride (Amaryl 0,036 mg/kgBB).

Keywords: Antidiabetic; gariatric leaves; bay leaves; streptozotocin

1. Pendahuluan

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan glukosa dalam darah terlalu tinggi (ADA, 2019). Diabetes merupakan penyakit yang dari tahun ke tahun akan terus mengalami peningkatan dan merupakan penyakit yang akan mengancam kesehatan manusia. Penanganan diabetes terdapat dua yaitu farmakologi dan non farmakologi. Penanganan secara non farmakologi yaitu dengan merubah gaya hidup seperti olahraga secara teratur dan diet (Wells *et al.*, 2015). Penanganan farmakologi yaitu dengan obat-obatan antidiabetikum dan insulin. Pengobatan diabetes dengan insulin atau obat-obat antidiabetikum oral merupakan salah satu pilihan utama pasien diabetes. Dampak pada pengobatan antidiabetikum oral dalam jangka waktu yang panjang dapat mengakibatkan resistensi dan menimbulkan efek samping yaitu hipoglikemia, mual muntah, anoreksia, dan rasa tidak nyaman di perut (Dharmayudha *et al.*, 2014).

Pengobatan herbal dari bahan alam dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan diabetes (Hikmah *et al.*, 2016). Daun salam dan daun ganitri merupakan salah satu tanaman yang telah terbukti memiliki aktivitas antidiabetes (Sutrisna *et al.*, 2016). Ekstrak etanol daun salam memiliki kandungan senyawa flavonoid yang dapat berfungsi sebagai antidiabetes dengan menghambat reabsorpsi glukosa dari ginjal dan dapat meningkatkan kelarutan glukosa darah sehingga mudah diekskresikan melalui urin salam (Emelda & Astriani, 2018). Ekstrak akuades daun ganitri menunjukkan bahwa daun ganitri memiliki kandungan flavonoid, steroid, terpenoid, saponin, tannin, alkaloid (Kiromah *et al.*, 2021). Senyawa kimia tanin dan flavonoid dapat berfungsi sebagai antidiabetes dengan meningkatkan sekresi insulin dan mempercepat penyerapan glukosa (Rao *et al.*, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Rao *et al.*, (2012) ekstrak akuades daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) berbasis kitosan dengan dosis 200 mg/kgBB menunjukkan potensi efek antidiabetes pada tikus yang diinduksi streptozotocin. Daun salam memiliki senyawa kimia yang sama dengan daun ganitri yakni flavonoid jenis kuersetin dan tanin yang bekerja sebagai hipoglikemik. Kombinasi kedua tanaman ini diharapkan dapat meningkatkan aktivitas hipoglikemik dari masing-masing kandungan senyawa pada kedua tanaman tersebut dan dapat memperoleh dosis yang optimal, oleh karena itu, perlu dikembangkannya efektivitas dan dosis optimum dari kombinasi ekstrak daun salam dan daun ganitri sebagai antidiabetes pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai uji praklinik perlu dilakukan.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat dan bahan

2.1.1. Alat

Alat gelas, timbangan analitik, oven, *rotary evaporator*, mortir dan stamper, bunsen dan kaki tiga, penjepit tabung, rak tabung, lampu UV, oral sonde, spuit 3 cc, spuit 5 cc, ayakan mesh 40, blender, kawat, botol minum tikus, glukometer, strip tes glukometer, laptop, dan alat tulis.

2.1.2. Bahan

Daun salam diperoleh dari Desa Jagasima (Klirong, Kebumen) dilakukan determinasi tanaman di Laboratorium Sistematis Tumbuhan Universitas Gadjah Mada (Nomor: 014766/S.Tb/XXI/2022), sedangkan daun ganitri diperoleh dari Desa Pagebangan (Karanggayam, Kebumen) dan telah dilakukan determinasi di Laboratorium Sistematis Tumbuhan Universitas Gadjah Mada (Nomor: 014767/S.Tb/XXI/2022), tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar, etanol 70% (Merck; Darmstadt, Jerman), akuades, metanol (Sigma Aldrich; St. Louis, MO), streptozotisin (Sigma-Aldrich; St. Louis, Amerika), kuersetin (Sigma-Aldrich; St. Louis, Amerika), plat silika gel GF254, Na-CMC, pereaksi Mayer, dragendrof, kertas saring, NaOH Merck; Darmstadt, Jerman), glimepiride (Amaryl; Aventis Pharma), asam tanat (Sigma-Aldrich; St. Louis, Amerika), FeCl₃, asam klorida, kloroform (Merck; Darmstadt, Jerman), n-heksan (Merck; Darmstadt, Jerman), etil asetat (Merck; Darmstadt, Jerman), asam asetat (Smart-Lab; Tangerang, Indonesia), butanol (Merck; Darmstadt, Jerman), makanan standar tikus (pelet), aluminium foil, kasa dan alkohol swab.

2.2. Metode

2.2.1. Pembuatan simplisia

Tahapan pembuatan simplisia, peneliti mengumpulkan daun salam dan daun ganitri, kemudian dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran – kotoran yang menempel, selanjutnya, dipotong kecil-kecil, ditiriskan sampai sisa air hilang. Kemudian peneliti melakukan penjemuran dibawah sinar matahari dengan ditutupi kain hitam, selanjutnya simplisia daun yang sudah kering masing-masing di haluskan hingga menjadi serbuk (Rahayu *et al.*, 2021).

2.2.2. Pembuatan ekstrak

Ekstrak daun salam dibuat dengan menggunakan metode maserasi, serbuk daun salam dengan perbandingan serbuk dengan pelarut 1:10. Ekstraksi dilakukan menggunakan pelarut etanol 70% dengan waktu perendaman selama 72 jam. Maserat yang diperoleh disaring dan dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C untuk mendapatkan ekstrak kental (Husein *et al.*, 2021).

Ekstrak daun ganitri dibuat dengan metode maserasi dengan perbandingan 1:10 menggunakan pelarut akuades. Serbuk daun ganitri sebanyak 300 gram di rendam dengan akuades kemudian di aduk selama 1 jam selanjutnya didiamkan 24 jam dilakukan sesekali pengadukan, kemudian akan diperoleh maserat yang di saring dan dievaporasi pada suhu 40°C, kemudian dilanjutkan pengentalan ekstrak menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C (Kiromah *et al.*, 2021).

2.2.3. Standarisasi ekstrak

Standarisasi ekstrak etanol daun salam dan ekstrak akuades daun ganitri yang diperoleh dengan mengukur kadar air pada masing ekstrak dengan cara mentara wadah yang akan digunakan, peneliti memasukan ± 10 gram masing-masing ekstrak dan menimbang seksama dalam wadah. Ekstrak dikeringkan pada suhu 150°C selama 5 jam dan menimbanginya. Standarisasi dilakukan dengan cara yang sama pada selang waktu 1 jam sampai perbedaan antara 2 penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 25% (Ulfah *et al.*, 2020).

2.2.4. Uji kandungan senyawa ekstrak

Kandungan senyawa kimia flavonoid, steroid, alkaloid, tanin, saponin diuji dengan menggunakan metode uji tabung pada masing-masing ekstrak. Uji senyawa kimia yang memiliki aktivitas antidiabetes yaitu flavonoid dan tanin dengan metode KLT. Uji KLT menggunakan Fase gerak untuk uji flavonoid yang digunakan yaitu yaitu n-butanol: asam asetat: air dengan perbandingan 6: 2: 2, fase yang digunakan plat silica GF₂₅₄ dengan pembanding kuersetin. Uji KLT senyawa tanin digunkana fase diam plat silica GF₂₅₄ dan fase gerak metanol-air (6:4) dengan bahan pembanding asam tanat (Husein *et al.*, 2021).

2.2.5. Uji aktivitas antidiabetik

Penelitian ini telah dinyatakan memenuhi persyaratan etik menggunakan hewan coba di Komite Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan (Nomor: 022205028). Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 mg (Rejeki *et al.*, 2018). Kelompok perlakuan dibagi menjadi 9 kelompok, yakni:

- Kelompok 1 adalah kelompok kontrol sehat, tikus sehat yang tidak diberikan perlakuan.
- Kelompok 2 adalah kelompok kontrol positif, tikus diabetes yang diberikan suspensi glimepiride dengan dosis 0,036 mg/kgBB sekali sehari.
- Kelompok 3 adalah kelompok kontrol negatif, tikus diabetes yang diberikan suspensi CMC-Na 0,5% sekali sehari.
- Kelompok 4 adalah kelompok perlakuan 1, tikus diabetes yang diberikan suspensi ekstrak akudes daun ganitri dengan dosis 100 mg/kgBB sekali sehari.

- Kelompok 5 adalah kelompok perlakuan 2, tikus diabetes yang diberikan suspensi ekstrak etanol daun salam dengan dosis 62,5 mg/kgBB sekali sehari.
- Kelompok 6 adalah kelompok perlakuan 3, tikus diabetes yang diberikan suspensi kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB sekali sehari.
- Kelompok 7 adalah kelompok perlakuan 4, tikus diabetes yang diberikan suspensi kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 50 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB sekali sehari.
- Kelompok 8 adalah kelompok perlakuan 5, tikus diabetes yang diberikan suspensi kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB sekali sehari.
- Kelompok 9 adalah kelompok perlakuan 6, tikus diabetes yang diberikan suspensi kombiansi ekstrak akuades Daun Ganitri dosis 50 mg/kgBB dan ekstrak etanol Daun Salam dosis 62,5 mg/kgBB sekali sehari.

Tikus yang akan digunakan diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari, kemudian tikus dibuat diabetes menggunakan induksi streptozotosin dosis 40 mg/kgBB. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-3, tikus dinyatakan diabetes jika kadar gula darah > 200 mg/dl (Nugraha & Hasanah, 2018). Tikus yang telah dinyatakan diabetes kemudian diuji aktivitas diabetesnya dengan pemberian perlakuan setiap kelompok menggunakan larutan uji sesuai pembagian diatas. Pemberian larutan uji diberikan secara peroral dengan dosis 1 kali sehari selama 14 hari dan pengukuran kadar gula darah dilakukan setiap 7 hari yakni pada hari ke-0, 7 dan 14. Pemeriksaan gula darah dilakukan dengan mengambil sedikit sampel darah pada vena ekor tikus yang dilukai dengan pen lancet agar darah keluar kemudian sampel darah diletakan pada stik glucometer (Baharuddin *et al.*, 2018).

2.2.6. Analisis data

Hasil perolehan rendemen ekstrak, nilai Rf, kadar air selanjutnya peneliti menganalisis secara deskriptif dengan membandingkan antara standar spesifikasi yang telah ditentukan. Penurunan kadar gula darah dapat dihitung menggunakan rumus pada Persamaan 1.

$$\% \text{ Penurunan} = \frac{\text{Kadar gula darah awal} - \text{Kadar gula darah akhir}}{\text{Kadar gula darah awal}} \times 100\%$$

Persamaan 1. Persentase penurunan kadar gula darah pada hewan uji tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) umur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 mg (Amir *et al.*, 2020).

Hasil perhitungan persen penurunan kadar glukosa darah kemudian dianalisis hasil aktivitas antidiabetesnya menggunakan program SPSS versi 16 dan dianalisis menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, jika data terdistribusi normal, kemudian dilanjutkan uji *One Way Anova* dengan

taraf kepercayaan 95%. Uji *Post hoc*-LSD dilakukan untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar kelompok perlakuan. Hasil pengujian menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan apabila nilai sig < 0,05.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Pembuatan simplisia dan ekstrak

Ekstraksi daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dan ekstraksi daun salam (*Syzygium polyanthum*) sebanyak 300 g menggunakan pelarut etanol 70% didapatkan rendemen ekstrak daun ganitri sebesar 15,96% dan rendemen ekstrak daun salam adalah 13,19%. Nilai susut pengeringan yang diperoleh berada dibawah 10%. Nilai kadar air ekstrak daun ganitri adalah $126,51 \pm 0,77$ % dan ekstrak daun salam adalah $64,76 \pm 1,91$ %.

3.2. Uji kandungan senyawa ekstrak

Hasil identifikasi fitokimia ini sejalan dengan hasil penelitian oleh (Tangawuningsih *et al.*, 2021) yang menyatakan bahwa ekstrak ganitri mengandung flavonoid, tanin, dan fenol. Penelitian oleh Kiromah & Rahmatulloh, (2020) meyatakan *Elaeocarpus ganitrus* Roxb.mengandung flavonoid tanin, alkaloid dan saponin. Hasil penelitian Teodhora *et al.*, (2017) menyatakan ekstrak daun sirih merah mengandung alkaloid, saponin dan tanin. Hasil uji tabung menunjukan bahwa ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun salam mengandung senyawa flavonoid, tanin dan steroid untuk ekstrak akaudes ganitri dan mengandung senyawa flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan terpenoid seperti pada Tabel 1.

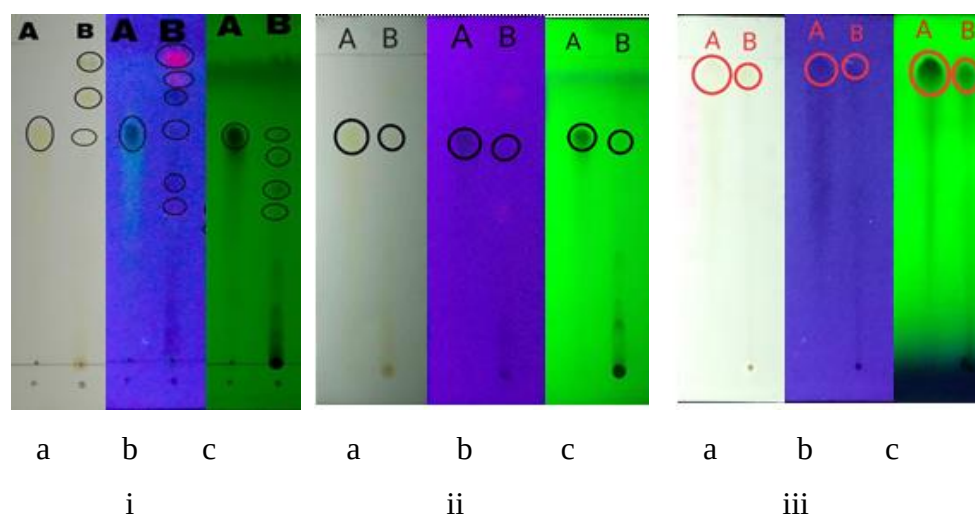
Tabel 1. Hasil deteksi kandungan aktif ekstrak akuades ganitri dan ekstrak etanol daun salam menggunakan pereaksi warna menggunakan uji tabung. Keterangan: EADG = Ekstrak Akuades Daun Ganitri; EEDS = Ekstrak Eatanol Daun Salam.

Uji Kandungan	Hasil		Keterangan
	EADG	EEDS	
Flavonoid	+	+	Terbentuk warna orange
Tanin	+	+	Terbentuk warna hitam kebiruan
Alkaloid	-	+	Terdapat endapan putih
Saponin	-	+	Terbentuk busa stabil
Steroid	+	-	Terbentuk cincin bewarna kecoklatan
Triterpenoid	-	+	Terbentuk cincin bewarna kecoklatan

Hasil identifikasi menggunakan KLT pada Gambar 1. plat KLT (gambar ai) merupakan hasil KLT uji flavonoid ekstrak etanol akuades yang diamati dibawah sinar tampak sedangkan gambar (aii dan aiii) merupakan hasil KLT uji flavonoid ekstrak etanol daun salam dan uji KLT tanin ekstrak etanol daun salam. Gambar bi dan bii merupakan gambar masing –masing uji KLT flavonoid ekstrak akuades ganitri dan ekstrak etanol salam diamati dengan sinar UV 366 nm dan (gambar biii) merupakan hasil uji KLT tanin ekstrak etanol salam dibawah sinar UV 366 nm. Gambar ci, cii dan ciii merupakan hasil uji flavonoid ekstrak akuades ganitri dan ekstrak etanol salam dan uji tanin ekstrak etanol salam diamati dibawah sinar UV 254 nm.

Hasil yang diperoleh yaitu nilai Rf ekstrak akuades ganitri dan ekstrak etanol salam didapat sama dengan nilai Rf pemabanding kuersetin yaitu 0,72 untuk ekstrak ganitri dan 0,63 untuk ekstrak etanol salam. Perendaman plat KLT menimbulkan noda pada sinar tampak berwarna kuning dan biru kehitaman pada sinar UV 366 nm dan warna hitam pada sinar UV 254 nm.

Hasil Uji KLT tanin didapatkan nilai Rf ekstrak etanol daun salam sama dengan nilai Rf pemabanding asam tanat yaitu 0,65 dan menimbulkan noda pada sinar tampak berwarna kuning kecoklatan, pada sinar UV 366 nm dan sinar UV 254 berwarna hitam. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol salam mengandung senyawa flavonoid dan tanin.



Gambar 1. Visualisasi plat kromatografi lapis tipis ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol salam pada sinar tampak (a); sinar UV 366 nm (b); sinar UV 254 nm (c). Uji KLT flavonoid ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun ganitri (i dan ii) dan uji KLT tanin ekstrak etanol daun salam (iii). Kuersetin (Ai, Aii), ekstrak akuades daun ganitri (Bi), ekstrak etanol daun salam (Bii) dan asam tanat (Aiii), ekstrak etanol daun salam (Biii).

Flavonoid dan tanin merupakan senyawa kimia yang terdapat pada banyak tumbuhan yang dapat membantu memberikan perlindungan terhadap tubuh dari berbagai penyakit, diantaranya diabetes melitus (Teodhora *et al.*, 2017). Flavonoid bekerja menghambat terjadinya penyebaran glukosa pada lumen saluran cerna dan memicu aktifnya sinyal cAMP kaskade untuk meningkatkan sekresi insulin berfungsi sebagai antidiabetes. Senyawa tanin pada daun ganitri berperan mengikat radikal bebas dan mengaktifkan kerja enzim antioksidan dengan cara memperbaiki fungsi mitokondria pada sel pankreas (Haryoto & Nur'aini, 2018).

3.3. Uji aktivitas antidiabetik

Uji aktivitas antidiabetik menggunakan kontrol positif yakni obat antidiabetes oral glimepiride. Glimepiride merupakan antidiabetikum oral dari golongan sulfonilurea yang bekerja dengan menstimulasi sel beta pankreas untuk memproduksi insulin. Glimepiride

digunakan karena sebagai kontrol positif karena golongan obat ini memiliki mekanisme kerja yang sama dengan senyawa flavonoid dalam menurunkan kadar glukosa darah, yakni dengan cara meningkatkan sekresi insulin pada organ pankreas (Oktaria, 2013). Glimepiride bekerja di saluran potassium ATPase-dependent di sel β pankreas untuk merangsang sekresi insulin. Glimepiride memiliki kelebihan yakni onset cepat, durasi kerja lama dan efek samping hipoglikemia rendah (Depkes RI, 2005).

Induksi Streptozotocin secara intraperitoneal hewan percobaan dapat menyebabkan kerusakan selektif pada sel beta pankreas. Streptozotocin merupakan sumber radikal bebas yang banyak digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan uji karena bersifat toksik terhadap sel β pankreas (Nugraha & Hasanah, 2018). Streptozotocin (STZ) digunakan karena streptozotocin bekerja dengan menghambat sekresi insulin dan menyebabkan nekrosis pada sel beta pankreas. Streptozotocin memiliki beberapa tingkatan dosis yang digunakan seperti injeksi tunggal streptozotocin dosis tinggi (>65 mg/kg.BB), injeksi berulang dosis rendah (60 mg/kg.BB) dapat mengakibatkan kerusakan sel pankreas yang parah sehingga lebih mengarah pada diabetes tipe 1, pemberian dosis menengah (antara 40-55 mg/kg.BB) menimbulkan gangguan sekresi insulin parsial sehingga mengarah pada diabetes tipe 2 dan pemberian dosis tunggal < 35 mg/kgBB pada tikus diet normal tidak menunjukkan tanda-tanda hiperglikemia (Husna *et al.*, 2019).

SD-STZ menunjukkan kondisi hiperglikemia yang lebih stabil. Kondisi hiperglikemia yang kurang stabil pada metode induksi MLD-STZ dimungkinkan oleh karena pemberian dosis berulang yang lebih kecil, sehingga terjadi penurunan kadar gula darah pada hari ke 7 dan 14 setelah induksi (Hikmah, 2014). Injeksi STZ pada tikus dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas yang dapat menimbulkan DM dalam waktu 2-4 hari (Putri, 2017).

Pankreas sangat berperan dalam memelihara homeostatis glukosa darah. Konsentrasi glukosa dalam darah ditentukan oleh keseimbangan yang ada antara proses-proses berikut yaitu penyerapan glukosa dari saluran cerna, transportasi glukosa oleh sel (terutama di hati), dan ekskresi glukosa oleh urin. Hormon insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas memainkan peranan penting dalam metabolisme glukosa. Insulin memiliki empat efek yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan penyimpanan karbohidrat, antara lain insulin mempermudah masuknya glukosa ke dalam sebagian besar sel. Molekul glukosa tidak mudah menembus membrane sel tanpa adanya insulin untuk menyerap glukosa dari darah (Dharmayudha *et al.*, 2014).

Insulin meningkatkan difusi terfasilitasi glukosa ke dalam sel-sel tergantung glukosa tersebut melalui fenomena transporter rekrutmen Glukosa dapat masuk ke dalam sel hanya

melalui pembawa di membran plasma yang dikenal sebagai glukosa transporter. Sel-sel tergantung insulin memiliki simpanan pengangkut glukosa intrasel. Pengangkut-pengangkut tersebut diinsersikan ke dalam membran plasma sebagai respon terhadap peningkatan sekresi insulin, sehingga terjadi peningkatan pengangkutan glukosa ke dalam sel, apabila sekresi insulin berkurang, pengangkut-pengangkut tersebut sebagian ditarik dari membran sel dan dikembalikan ke simpanan intrasel. Insulin sangat berperan dalam menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan meningkatkan penyerapan glukosa dari darah untuk digunakan dan disimpan oleh sel (Mindayani *et al.*, 2020).

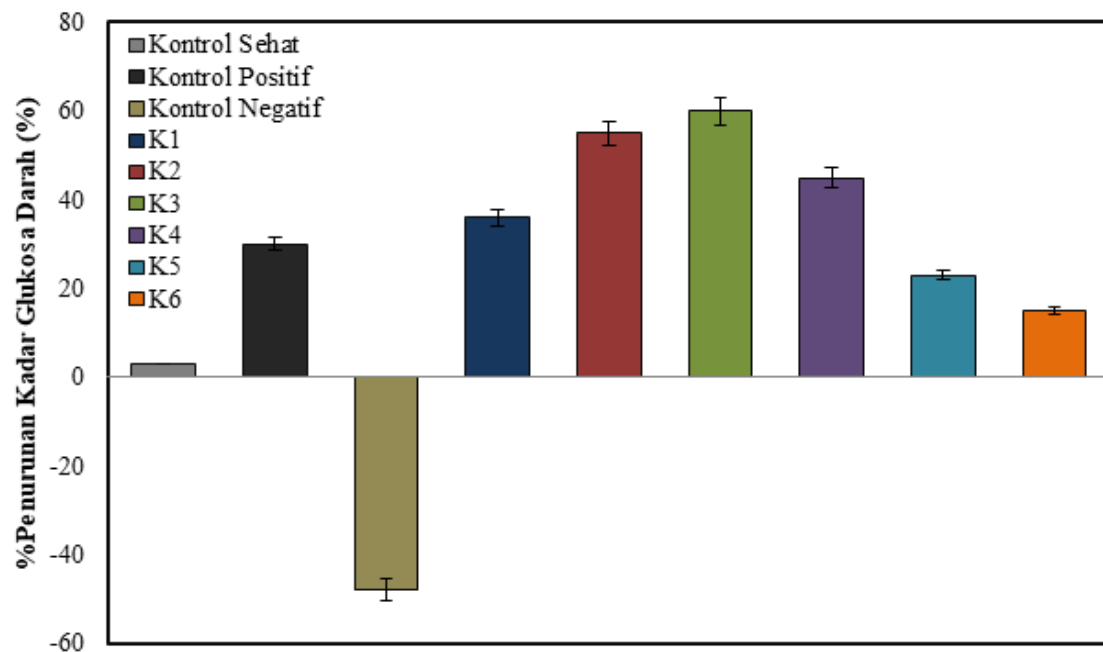
Tabel 2. Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus yang diinduksi Streptozotosin (STZ). Keterangan: kontrol sehat = tidak diberi perlakuan; kontrol positif = glimepiride dosis 0,036 mg/kgBB; kontrol negatif = CMC-Na 0,5%; K1 = ekstrak akudes daun ganitri dosis 100 mg/kgBB; K2 = ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB; K3 = kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB; K4 = kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 50 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB; K5 = kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB; dan K6 = kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 50 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB.

Kelompok	Kadar Glukosa Darah (mg/dl)			MEAN
	H-0	H-7	H-14	
Kontrol sehat	102±22,745	110±13,650	94±11,060	102±5,004
Kontrol positif	151±7,000	117±12,097	106±6,658	125±8,140
Kontrol negatif	192±3,606	255±64,663	181±156,465	209±36,850
K1	156±2,310	115±17,786	99±16,094	123±3,464
K2	157±0,000	79±7,234	70±3,512	102±3,528
K3	180±12,503	80±10,599	72±12,097	111±11,399
K4	158±0,000	113±6,429	87±11,015	119±2,309
K5	150±1,155	124±20,207	116±18,556	130±10,595
K6	139±0,577	115±21,071	118±22,301	124±14,107

Efek diabetagonik streptozotosin ini dapat dicegah oleh senyawa penangkap radikal hidroksil. Daun ganitri (*Elaocarpus ganitrus* Roxb.) dan daun salam (*Syzigium polysnthem* Walp.) yang mengandung senyawa fitokimia yaitu alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid. Flavonoid adalah salah satu senyawa yang mengandung antioksidan yang dapat bertindak sebagai penangkap radikal hidroksil. Tanin merupakan senyawa yang dapat mengikat radikal bebas dan mempercepat penyerapan glukosa sehingga dapat menurunkan kadar gula (Haryoto & Nur'aini, 2018). Tanin dan flavonoid merupakan senyawa aktif dari bahan alam yang memiliki aktivitas hipoglikemia. Struktur kimia senyawa ini mempunyai cincin benzene dan gugus gula yang menyebabkan reaktif terhadap radikal hidroksil sehingga dapat mengikat radikal hidroksil (Dharmayudha *et al.*, 2014).

Hasil pengamatan pada H-0 terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang menandakan bahwa tikus telah mengalami diabetes setelah dilakukannya penginduksian sesuai dengan Tabel 2. Tikus dinyatakan telah mengalami diabetes jika kadar glukosa darah >135 mg/dl. Kelompok

kontrol negatif, kontrol positif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 3, kelompok perlakuan 4, kelompok perlakuan 5 dan kelompok perlakuan 6 telah mengalami diabetes kecuali kontrol sehat. Hasil pengukuran kadar gula darah setelah dipuasakan selama 8 jam mengakibatkan semua hewan uji mengalami peningkatan kadar glukosa darah > 135 mg/dl sehingga dikatakan hiperglikemik.



Gambar 2. Profil rerata penurunan glukosa darah terhadap tikus setelah pemerian perlakuan terapi terhadap tikus diinduksi STZ dan tikus normal.

Hari ke-3 setelah induksi dipilih hanya tikus yang mengalami peningkatan glukosa darah dan hari ke-7 tikus diberikan perlakuan setiap sehari sekali selama 14 hari, pada masing-masing hewan uji terjadi peningkatan kadar gula darah bervariasi, demikian pula terjadi penurunan kadar glukosa darah terlihat setelah pemberian perlakuan pada setiap kelompok. Pemberian perlakuan selama 14 hari dilakukan untuk mencapai kadar glukosa darah yang optimal akibat pemberian induksi STZ. Hari ke-7 sampai hari ke-14 terjadi penurunan kadar glukosa darah tikus (*Rattus norvegicus*) pada semua perlakuan ekstrak dan kontrol positif (glimepiride 2 mg/kgBB), hal ini disebabkan karena ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun salam menekan peningkatan kadar glukosa darah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa dari ginjal dan meningkatkan sekresi insulin serta mengaktifkan kerja enzim antioksidan setelah induksi streptozotocin dengan cara memperbaiki fungsi mitokondria pada sel beta pankreas (Dharmayudha *et al.*, 2014). Subjek hewan coba masing-masing memberikan respon yang berbeda-beda pada setiap kelompok terhadap perlakuan yang sama, hal ini disebabkan terdapat variasi biologis terhadap dosis yang diberikan.

Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotocin menunjukkan bahwa seluruh dosis perlakuan yang diberikan ekstrak senyawa uji memberikan aktivitas

penurunan kadar glukosa darah sesuai dengan Gambar 2, namun pada penelitian kelompok terapi yang menurunkan kadar glukosa secara signifikan yaitu kelompok kontrol III (kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kgBB dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB). Kelompok kontrol positif (glimepiride dosis 0,036 mg/kgBB) persentase penurunan gula darah lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kelompok I (ekstrak akudes daun ganitri dosis 100 mg/kgBB), kelompok II (ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB), kelompok III (kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kg dl dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB), kelompok IV (kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 50 mg/kg dl dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB), namun kontrol positif lebih besar penurunannya jika dibandingkan dengan kelompok V (kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 100 mg/kg dl dan ekstrak etanol daun salam dosis 31,5 mg/kgBB) dan kelompok VI (kombiansi ekstrak akuades daun ganitri dosis 50 mg/kg dl dan ekstrak etanol daun salam dosis 62,5 mg/kgBB), hal ini disebabkan karena kombinasi ekstrak daun ganitri dan daun salam mampu menekan meningkatnya kadar glukosa darah setelah diinduksi streptozotosin secara intraperitoneal dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (Na-CMC). Penurunann kadar glukosa darah disebabkan karena kombinasi ekstrak daun ganitri dan daun salam teridentifikasi memiliki kandungan senyawa flavonoid dan tanin yang dapat berfungsi sebagai antioksidan.

Antioksidan yang berasal dari dalam tubuh sendiri (endogen) dan dari luar tubuh (eksogen) yaitu asupan antioksidan dari luar seperti kombinasi ekstrak daun ganitri dan daun salam. Senyawa antioksidan yang terdapat pada ekstrak daun ganitri dan daun salam mampu mengikat radikal bebas pada sel beta pankreas dengan cara mengaktifkan kerja enzim antoksidan pada sel beta pankreas sehingga produksi insulin dapat maksimal (Arifin & Ibrahim, 2018) , sehingga dapat menghambat kerusakan oksidasi pada sel beta pankreas akibat penginduksian Streptozotosin. Ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun salam diberikan dalam dosis 100 : 62.5 mg/g mampu menurunkan kadar glukosa darah pada hewan uji yaitu tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), hal ini disebabkan karena adanya senyawa flavonoid dan tanin dalam kombinasi ekstrak tersebut, dimana senyawa ini bersifat sebagai antioksidan dan berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian glimepiride 2 mg.

4. Kesimpulan

Kombinasi ekstrak akuades daun ganitri dan ekstrak etanol daun salam dosis 100:62,5 mg/kgBB dan 50:31,2 mg/kgBB mempunyai aktivitas menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi streptozotosin. Kelompok perlakuan yang dapat menurunkan kadar glukosa darah secara maksimal adalah kelompok kontrol kombinasi 3 dosis ekstrak akuades

DG : ekstrak etanol DS 100:62.5 mg/kgBB, kemudian kelompok tunggal 2 ekstrak etanol DS dosis 62,5 mg/kgBB dan kelompok kombinasi 4 ekstrak akuades DG : ekstrak etanol DS dosis 50:31.2 mg/kgBB kemudian kelompok tunggal 1, kontrol positif (glimepiride dosis 2 mg), selanjutnya kelompok kombinasi 5 dan terakhir kelompok kombinasi 6. Saran penelitian perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap uji toksisitas kombinasi ekstrak akuades ganitri dan ekstrak etanol daun salam.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini didanai oleh Penelitian Hibah PDP Kemendikbud Ristekdikti tahun 2022. Terimakasih kepada Kemendikbud Ristekdikti, Universitas Muhammadiyah Gombong, laboratorium Farmasi Universitas Muhammadiyah Gombong dan Tim penelitian yang telah membantu penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis (Tri Cahyani Widiastuti, Titi Pudji Rahayu, Apriani Lestari, Ayu Pratama Kinanti) menyatakan tidak ada konflik kepentingan apapun terhadap penulisan naskah ini.

Daftar Pustaka

- ADA (American Diabetes Association). (2019). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. In M. Matthew C. Riddle (Ed.), *Journal of clinical and applied research and education (1st ed.)*. Diabetes Care. <https://doi.org/https://doi.org/10.2337/dc19-SINT01>
- Amir, M. N., Sulitiani, Y., Pratiwi, I., Wahyudin, E., Manggau, M. A., dan Ismail, S. (2020). Aktivitas Anti Diabetes Mellitus Tanaman Durian (*Durio zibethinus* Murr.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Mencit Yang Diinduksi Aloksan. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 23(3), 75–78. <https://doi.org/10.20956/mff.v23i3.9396>
- Baharuddin, B., Nurulita, A., dan Arif, M. (2018). Uji Glukosa Darah antara Metode Heksokinase dengan Glukosa Oksidase dan Glukosa Dehidrogenase di Diabetes Melitus. Indonesian. *Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 21(2), 170.
- Depkes RI. (2005). *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Melitus*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi dan Klinik.
- Dharmayudha, A., Anthara, M., Wiranata, I., dan Sudimartini, L. (2014). Efektifitas Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap Peningkatan Berat Badan Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Jantan Kondisi Diabetes yang di Induksi Aloksan. *Buletin Veteriner Udayana*, 6(2).
- Emelda, A., dan Astriani, Y. R. (2018). Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dan Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) sebagai Antidiabetes Oral pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 4(1), 17-22.
- Haryoto, H., dan Nur'aini, A. R. (2018). Antidiabetes Melitus Ekstrak Etanol Batang dan Daun Ubi Jalar Kuning (*Ipomoea batatas* Linn.) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus Jantan. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 4(2), 1–8. <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v4i2.2313>
- Hikmah, N., Yuliet, Y., dan Khaerati, K. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) terhadap Glibenklamid dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 2(1), 24-30.
- Hikmah, N. (2014). Profil Kadar Gula Darah Diabetes dengan Metode Induksi Stratified Dose Streptozotocin (SD-STZ) dan Multi Low Dose Streptozotocin (MLD-STZ). *Repository*

- UNEJ. Universitas Jember. <http://repository.unej.ac.id/handle/123456789/62430>
- Husein, S., Kiromah, N. Z. W., dan Rahayu, T. P. (2021). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus Ganitrus* Roxb.) dengan Metode DPPH (2, 2 Difenil-1-Pikrilhidazil). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(1), 60-67.
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., dan Purwaningsih, E. H. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), 131–141.
- Arifin, B., dan Ibrahim, S. (2018). Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah*, 6(1), 21–29. <https://doi.org/10.31629/zarah.v6i1.313>
- Kiromah, N. Z. W., Fitriyati, L., dan Husein, S. (2021). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol dan Akuades Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dengan Metode Dpph (2, 2-Difenil-1-Pikrihidrazil). In *Prosiding University Research Colloquium*, 79-85.
- Kiromah, N. Z. W., dan Rahmatulloh, W. (2020). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol dan Akuades Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *Acta Pharmaciae Indonesia: Acta Pharm Indo*, 8(2), 89-100. <https://doi.org/10.20884/1.api.2020.8.2.3237>
- Mindayani, S., Susanti, W., Agustin, N., dan Tina, J. (2020). Efektivitas Rebusan Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Penderita Diabetes Mellitus. *Jurnal Riset Hesti Medan Akper Kesdam I/BB Medan*, 4(2), 119-125. <https://doi.org/10.34008/jurhesti.v4i2.145>
- Nugraha, M. R., dan Hasanah, A. N. (2018). Metode Pengujian Aktifitas Antidiabetes. *Farmaka Suplemen*, 16(3), 28–34.
- Oktaria, Y. E. (2013). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Tikus Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. *Repository: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta*.
- Prawitasari, D. S. (2019). Diabetes Melitus dan Antioksidan. *Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran Universitas Surabaya*, 1(1), 47–51.
- Putri, N. A. (2017). Efek Penambahan Zink pada Terapi Glimepirid terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit yang di Induksi Streptozotocin. *Skripsi*. Universitas Universitas Jember.
- Rahayu, T. P., Kiromah, N. Z. W., dan Agustina, N. D. (2021). Antibacterial Activity Test of Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) Leaf Methanol Extract against Bacteria (*Propionibacterium acne*). *Urecol Journal. Part D: Applied Sciences*, 1(2), 80-87. <http://e-journal.urecol.org/index.php/ujas/article/view/99>
- Rao, K. S., Rao, O. U., Aminabee, S., Rao, C. R. M., dan Rao, A. L. (2012). Hypoglycemic and Antidiabetic Potential of Chitosan Aqueous Extract of *Elaeocarpus ganitrus*. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2(2), 428-441.
- Rejeki, S. P., Putri, E. A. C., dan Prasetya, R. E. (2018). Ovariektomi pada Tikus dan Mencit. *Repository Airlangga University Press*. Universitas Airlangga.
- Sasmita, F. W., Susetyarini, E., dan Pantiwati, Y. (2017). Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan. *Jurnal Biosfera*, 34(1), 22–31. <https://doi.org/10.20884/1.mib.2017.34.1.412>
- Sutrisna, E., Trisharyanti, I., Munawaroh, R., dan Suprpto. (2016). Antioxidant and Antidiabetic Activity of 70% Ethanolic Extract of *Syzygium polyanthum* (Wight) Leaf from Indonesia. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 7(2), 214–216. <https://doi.org/10.7897/2277-4343.07290>
- Tangawuningsih, A., Zukhruf, N., Kiromah, W., dan Rahayu, T. P. (2021). Formulation of Handsanitizer Extract Ganitri Leave (*Elaeocarpus Ganitrus* Roxb) with the Variation of Carbopol 940 against *Eschericia Coli* Bacteria. In *Prosiding Univercity Research Colloquium*, 804–814.
- Teodhora, C., Nugroho, A. E., dan Widodo, P. (2017). Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) dan Buah Mahkota Dewa (*Phaleria*

macrocarpa) pada Tikus diinduksi Streptozotosin-Nikotinamid. *Sainstech Farma*, 10(2), 17–22.

Ulfah, M., Salsabilla, D., dan Sukawati, E. (2020). Standarisasi Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Kecapi (*Sandoricum Koetjape* Merr.) dan Ekstrak Etanol Daun Keluwih (*Artocarpus communis*). *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 16(02), 105. <https://doi.org/10.31942/jiffk.v16i02.3234>

Wells, B. G., Dipiro, J. T., Schwinghammer, T. L., dan Dipiro, C. V. (2015). *Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition*. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc.

Zukhruf, N., Kiromah, W., Husein, S., dan Rahayu, T. P. (2021). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb .) dengan Metode DPPH (2 , 2 Difenil-1-Pikrilhidazil). *Pharmacon Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(1), 60–67



© 2023 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/>).



Systemic Lupus Erythematosus Outpatients Medication Knowledge and Quality of Life

Maria Caecilia Nanny Setiawati^{1*}, Nyoman Kertia² and Ika Puspitaningrum¹

¹Pharmacist Professional Education Program, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang, Jl Letjend Sarwoediwibowo km 1, Semarang, Indonesia, 50193.

²Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Gadjah Mada, Jl Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

*correspondence email: caecil_nanny@yahoo.co.id

Received 18 September 2022, Accepted 24 March 2023, Published 30 March 2023

Abstract: According to the Indonesian Lupus Foundation (YLI) in the last decade, the number of people with SLE (Systemic Lupus Erythematosus) has continued to increase every year. This research was undertaken to assess the medication knowledge and quality of life among SLE outpatients who had been counselled by pharmacist. A cross-sectional, non-experimental, descriptive study design was used in this research. A total of 121 respondents from Semarang and Yogyakarta met the criteria. Seventy (57,85%) respondents had previous counseling, while 51 (42,15%) respondents never. Their knowledge score was $32,17 \pm 3,52$ and the quality of life was $59,23 \pm 17,04$. There was any correlation between the knowledge score and their quality of life. *P 0,014. Their average age was $31,53 \pm 7,77$ years. It was positively related with their Quality of life *P 0,031 but not to their knowledge score. The participants' education level and disease duration were not considerably related with QoL and knowledge. Previous counseling by the pharmacists was positively related to their knowledge score, but not to their quality of life (*P 0,034 and 0,793). The conclusion that can be drawn is the SLE outpatients had low knowledge and their quality of life is not good enough. Pharmacists' counseling can improve SLE outpatients' knowledge scores significantly but not their QoL.

Keywords: Knowledge; outpatients; pharmacist counselling; QoL; SLE

1. Introduction

System Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune, inflammatory, chronic disorder characterized by the participation of the multiorgan system (Barbhaiya & Costenbader, 2014; Gomez *et al.*, 2021). The disease impacts people all over the world, although the incidence and currency vary between countries. In Brazil, the prevalence ranges from 20 to 150 cases per 100,000 persons with the most prevalence were reported, and it appears to be growth more and more. People of Black/African American or Asian origin have a higher risk for SLE than White/Caucasian individuals, and show more serious disease phenotypes (Chen *et al.*, 2022; Carrasco *et al.*, 2013). Some data in Indonesia are obtained from hospitalized patients. In the year 2014, there were 1169 SLE in-patients but in 2016, there were 2166 in-patients diagnosed with SLE, in many hospitals in Indonesia, it was an 85% increased (Kementrian Kesehatan RI, 2016).

There are still few studies that show the knowledge of patients especially in chronic autoimmune cases (such as SLE) whose incidence is increasing nowadays and many people still don't understand all about SLE, cause nowadays SLE is still regarded as an uncommon disease in Indonesia. To characterize the full spectrum of the effects of SLE, Quality of Life is being known as an important aspect and relevant measure of efficacy in a clinical trial. Analyzing the quality of life (QoL) is thus an important measure to examine how much the chronic disease process is influencing the SLE patients. There is a paucity of literature on QoL issues in SLE patients from Asia (Chen *et al.*, 2022).

Pharmaceutical care needs a direct connection between a pharmacist and a patient as an individual. Patient counseling is one of the most important roles that a pharmacist can play. Patient's therapy accomplishes counseling produce an occasion for pharmacists to enhance patient's therapeutic outcomes (Sanii *et al.*, 2016). This study was conducted to know the sociodemographic profile of the SLE outpatients, to evaluate the knowledge about their medication and illness, and also to measure their quality of life. This study evaluate to know its correlation with age, disease duration, level of education, and being given previous counseling or formal information about SLE.

2. Material and Methods

2.1. Ethical approval

This study was approved by the Ethics Committee of the Community Health Faculty Diponegoro University Semarang No 004/EC/FKM/2015 in research to compile and developing Pharmacist counseling Module about SLE (This research article is a part of compiling that Module).

2.2. Materials

This study used questionnaire to measure the SLE outpatients' level of knowledge about SLE that has been validated before (Setiawati *et al.*, 2014). The questionnaire was prepared to measure the level of SLE outpatient knowledge about SLE. The questionnaire consisted of respondents' personal data (also whether the subjects has been given formally information) and 36 questions about understanding, causes and consequences of SLE (15 questions), non-pharmacological therapy (5 questions), SLE pharmacological therapy (9 questions), and drug's side effects (7 questions).

This study used questionnaires on Quality of Life (SF36) which has been validated and widely used all over the world. The SF36 is a generic, 36 item self-report questionnaire. It includes two component scores: the physical and the psychological component summary score. The SF-36 Score, a global measure of health-related quality of life, has been progressively

reported in the scientific literature. Some studies using the SF-36 Score were published in reputable journals (Lins & Carvalho, 2016).

2.3. Methods

Non-experimental and a cross sectional study design was used in this research. Purposive samples were used to choose the subject, who met the criteria (had been diagnosed for more than 6 months, got routine therapy and agreed to be the subject of this research). Patients were notified of the objectives of the study and verbal consent obtained. Respondents were asked to fill out a questionnaire (informed concern form, agreement form, and 36 questions) as a measure of their knowledge, and SF36 questionnaire as a measure of their quality of life. Questionnaire, which was the instrument used for collecting information, was designed to obtain demographic data such as age, year of diagnosed, and level of education. This study was carried out in Middle Java: Semarang and Yogyakarta city. Data demography patients were shown descriptively and the other data was analyzed using SPSS 23. The inclusion criteria: patients have been diagnosed SLE from physician, according to the American College of Rheumatology (ACR) for more than 6 months, got routine therapy and agreed to be the subject of this research (fulfilled all the questionnaires).

The filled questionnaires were analyzed as per the study objectives using Microsoft Excel. The SPSS version 23.0 was used to carry out the descriptive statistics. From the knowledge questionnaires, right answers were scored 1 and wrong answers were scored 0, and then we summarize the right answers as their level of knowledge, according to literature are shown in table 1 (Riwidikdo, 2013).

Table 1. Scoring analysis were analyzed as per the study objectives using Microsoft Excel. The SPSS version 23.0 was used to carry out the descriptive statistics.

Category	Calculation	Result
Excellent	Score > mean +1,5 SD	> 35,95 = 36
Good	Mean + 0,5 SD < score > mean +1,5 SD	33,93 < x > 35,95 = 34; 35
Enough	Mean - 0,5 SD < score > mean + 0,5 SD	30,91 < x > 33,93 = 31; 32; 33
Less	Mean - 1,5 SD < score > mean-0,5 SD	26,39 < x > 30,91 = 27; 28; 29; 30
Poor	Score < mean - 0,5 SD	< 26,39 = 25; 26

The SF 36 is the most valid generic health-related QoL questionnaire used in SLE (Kasitanon *et al.*, 2013). To measure QoL in cancer patients, we can use EORTC QLQ-C30 (Permata *et al.*, 2023). Bearing in mind that QoL is best measured by the SLE'patients himself/herself and not his or her physician or nurse or other people (Slevin *et al.*, 1988; Khanna *et al.*, 2004), the questionnaire was administered to the patients. Domain scores were calculated according to the SF36 guidelines. The more the score is representing better QoL. We divided the QoL score into 2 groups, 60 or more as a GOOD category and less than 60 as a BAD category

Disease duration was described as the time from when diagnosis of SLE was made by a physician. Predictive factors in this research included age, level of education, disease duration and previous counseling. We determined if there is any correlation of SLE outpatients' level of knowledge and their quality of life, with their age, level of education, disease durations and ever being counseled before. Interrelation between variables was analyzed statistically using the cross-tabulation (Chi square) method implemented in SPSS v23. A $P < 0.05$ was considered significant.

3. Results and Discussion

One hundred and thirty-six SLE outpatients were approached and accepted to participate in the study, only 121 participants completed the data and fulfilled the questionnaires, giving a response rate of 88,97%. Among them, 1,65 % (n=2) were males and 98,35 % (n=119) were females. The study doesn't compare the knowledge and the quality of life between them, because the male amount was so little and not comparable.

Table 2. Demographic characteristic of survey respondents (n=121). Description: BF = before 5 years, AF = 5 years and more.

Variables	N	%	Range	Mean $\pm$ SD
Gender				
Male	2	1,65		
Female	119	98,35		
Age (years)	121		16-56	31,53 $\pm$ 7,77
< 30	52	42,97		
30 – 40	46	38,02		
> 40	23	19,01		
Disease duration (years)	121	0,5-33	0,5-33	5,80 $\pm$ 5,0
< 5 (BF)	66	54,55		
$\geq$ 5 (AF)	55	45,45		
Education				
Below high school	5	4,13		
High school	50	41,32		
Graduate	66	54,55		

The prevalence of SLE is consistently reported to be higher in females than in males, with a ratio of approximately 10:1 (Waldheim, 2013). Although SLE can affect both men and women at any age, 90% of individuals diagnosed with the disease are female, and 80% of all patients with systemic lupus progress it between ages 15 and 45 (Grundy, 2006) Another study found that about 80–90% of all systemic lupus erythematosus cases are women in the age of 20 to 40 years (with mean age at diagnosis: 29 years) (Olesińska & Saletra, 2018). The average age was 31,53 $\pm$ 7,77 years, the youngest is 16 years old and the oldest is 56 years old. This was largely similar to other studies, cause SLE is dominant in women in productive age (Shahin, 2011). In this study, the SLE patients' disease duration is 5,80 $\pm$ 5,0 years. The shortest has been diagnosed only six months before the research, the longest has been diagnosed for 33 years by

the clinician. This shown that SLE is a chronic disease, which stated in many studies (Chen *et al.*, 2022). The demographic data of the respondents are shown in table 2.

The Cross Sectional design in this study, as well as the relatively small sample, may limit the generalization of the results. However, despite the sample size, several significances were found. On the other hand, because of the sample size, further significances may have been undetected.

Of all the respondents, the mean knowledge score was $32,17 \pm 2,52$ (enough category), Two (1,65%) respondents got the lowest score, namely 25, and 11 (9,09%) respondents got the highest score, 36. The mean of their quality of life score were $59,23 \pm 17,04$ (bad category). There was a correlation between the knowledge score and the quality of life, with $*P 0,014$. The higher the knowledge scores, the better the Quality of life. The level of the subjects' knowledge about SLE can be seen in Figure 1.

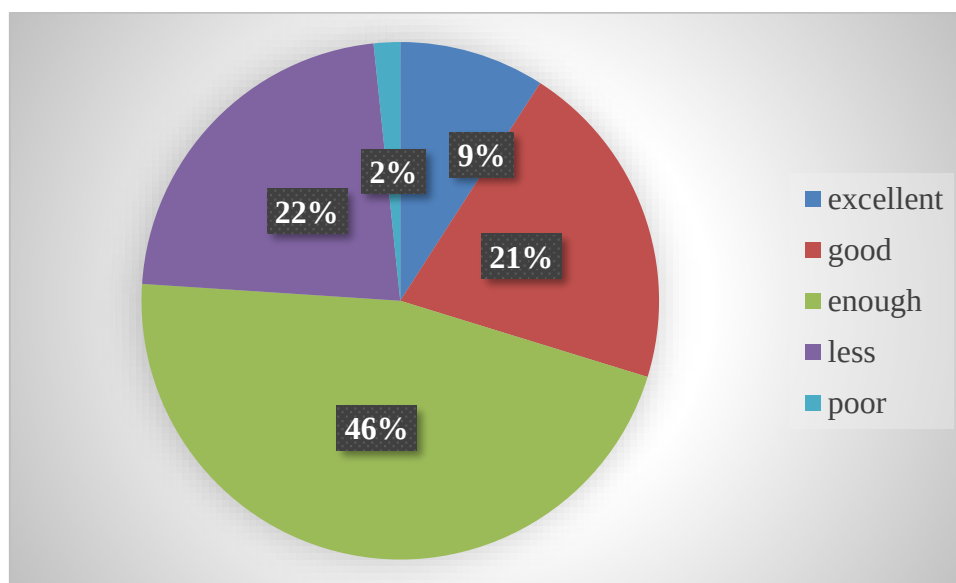


Figure 1. The knowledge level about SLE of samples were used to choose the subject, who met the criteria (n=121).

The association between the age of patients, level of education, disease duration and ever being counseled before with knowledge and Quality of Life score was analyzed and the results were summarized in Table 3. There was no serious interrelation between the age of the patients and their knowledge $P > 0,05$. However, there was a relationship between age and patients' quality of life, $*P 0,031$. The level of education of the SLE outpatients did not have any correlation with their knowledge score and quality of life. This result, different from other research (Alkatheri & Albekairy, 2013) which found the significant interrelation between the level of education and the patient knowledge.

Many studies showed enhancements in patient knowledge of their medication as a result of pharmacist counselling interventions (Schmitt *et al.*, 2011). The need for pharmacist's

counseling, is needed by patients, especially for SLE patients whose disease is not yet well known and the treatment varies greatly. Our data demonstrated that Indonesian SLE outpatients' knowledge was not satisfied and had relatively poor quality of life.

The mean of the disease duration was $5,80 \pm 5,0$ year, to study the influence of disease duration, the study population was divided into two groups based upon the median disease duration: those with a disease duration below 5 years were 66 patients (54,55%) and equal or more than 5 years were 55 patients (45,45%). There was no such a relationship between the disease duration of the patients with their knowledge ($P 0,061$) and Quality of life ($P 0,054$).

The participants were also categorized according to their level of education into three categories: elementary school (below high school): only 5 patients (4,13 %), high school: 50 patients (41,32%) and graduated: 66 patients (54,55 %). Their knowledge mean were 41,5, 63,75 and 60,39 and their QoL mean were 51,1; 58,13; and 63,92. There was no correlation between level education with their knowledge and Quality of life ($P 0,386$ and $0,551$). There was no such a relationship between the patients' education with their medicine knowledge and Quality of life, $P 0,371$ and $0,773$. The Quality of Life did not have any relationship with disease duration, level of education and ever received previous counseling, $P > 0,05$.

Finally, 70 patients (57,85 %) of 121 participants had received previous information about SLE as a counseling from the physicians but not from the pharmacist, and the other 51 patients (42,15%) of the patients did not receive previous counseling or they cannot remember, respectively. There was no significant association between the patients ever received previous counselling with their Quality of life, $P > 0,05$. However, the patients knowledge was found to be significantly associated with ever received previous counselling, $P < 0,05$.

The quality of life (QoL) is being recognized as an important point of chronic disease. QoL is difficult to measure and there is no consensus on the single best instrument to use. Most researches report a faulty QoL in lupus patients (Wang *et al.*, 2001). Health-related quality of life is an independent territory in the analysis of patients with SLE, and actually the QoL is lower in patients with SLE than in patients with other chronic diseases (Kuriya *et al.*, 2008). Another study also made a conclusion that the quality of life in patients with SLE is lower than in general population and comparable with other chronic diseases (da Hora *et al.*, 2019).

The QoL of SLE patients decreases time after time. Using the SF36, several studies have demonstrated that persons with SLE have a significantly poorer QoL than persons without a chronic illness (Etchegaray-Morales *et al.*, 2017). In this study, the patients' quality of life was evaluated substantially related with age, $P 0,031$. The other study, stated that age has a negative influence on QoL, especially physical health (Mcelhone *et al.*, 2006). In our study, the disease

duration was not associated with quality of life, $P = 0,054$. Another study stated that the effect of disease duration on Quality of life was still unclear, and cause of the confirmed and inveterate of SLE, it will need repeated assessment of health-related quality of life (HRQoL) (Khanna, *et al.*, 2004). There are several studies reporting mutual relationships between subjective symptoms in SLE, like pain, fatigue, anxiety and depression, as well as HRQoL (Pettersson *et al.*, 2012). Another study, like our, found that educational level and disease duration were not associated with HRQOL domains (Etchegaray-Morales *et al.*, 2017). In general, the results from SF-36 are in line with previous studies in other populations showing impaired health-related quality of life in patients with SLE differentiated from controls (Mcelhone *et al.*, 2006).

Table 3. The QoL and knowledge of survey's respondents (n=121). Description: BF = disease duration less than 5 years; AF = disease duration 5 years or more; and PC = previous counseling.

Variable	N	Mean $\pm$ SD
QoL	121	59,23 $\pm$ 17,04
BF	66	56,86 $\pm$ 2,22
AF	55	61,92 $\pm$ 2,11
No PC	51	58,89 $\pm$ 16,85
Yes PC	70	59,36 $\pm$ 17,38
Knowledge	121	32,17 $\pm$ 2,52
BF	66	33,34 $\pm$ 2,11
AF	55	31,99 $\pm$ 2,7
No PC	51	31,77 $\pm$ 2,6
Yes PC	70	32,73 $\pm$ 2,32

Fifty-one patients (42,15 %) had previous counseling before but none of them being counselled by pharmacist, they were counselled by physician and the other by survival SLE patients. The rest of the respondents (57,85%) had never been counselled before. There was significantly associated between Previous counseling with knowledge ($P = 0,039$), but not associated to their quality of life ($P = 0,793$). Many researches have shown that counselling achieved by a clinical pharmacist upgrades patients' knowledge of their medications (Ganachari & Almas, 2012). Education and knowledge of patients to appropriate use of medicines and afterward positive therapeutic outcomes and disease control could motivate patients in therapy compliance (Sanii *et al.*, 2016).

4. Conclusion

The most important finding of the present study was many of the SLE outpatients had low knowledge and their quality of life is not good enough. They also need special information about their disease and especially about their therapy. Providing information such as counseling by pharmacist can improve SLE outpatients' knowledge but not their quality of life (QoL). The higher the knowledge scores, the better the Quality of life ($P = 0,014$). Level of education and disease duration did not have any correlation to the QoL in any of the domains.

Acknowledgement

At first, we would like to warmly thank the SLE outpatients who participated in this study and who generously gave of their time to be the subjects of this research. The author wish to acknowledge Directorate of Research and Community Service, Directorate General of Research and Development Strengthening Ministry of Research Technology and Higher Education (RISTEKDIKTI) According Research Contract.

Conflict of Interest

As the authors, we have declared there is no conflicts of interest.

References

- Alkatheri, A. M., and Albekairy, A. M. (2013). Does the Patients' Educational Level and Previous Counseling Affect their Medication Knowledge?. *Annals of thoracic medicine*, 8(2), 105.
- Barbhaiya, M., and Costenbader, K. H. (2014). Ultraviolet Radiation and Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, 23(6), 588-595.
- Chen, H. J., Wang, H., Qiu, L. J., Ling, H. Y., Wu, L. L., Wang, T. R., Zhou, Y., Xue, Y., Ye, D. Q., and Wang, B. (2022). Relation Among Anxiety, Depression, Sleep Quality and Health-Related Quality of Life Among Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Path Analysis. *Patient Preference and Adherence*, 1351-1358.
- da Hora, T. C., Lima, K., and Maciel, R. R. B. T. (2019). The effect of Therapies on the Quality of Life of Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Advances in Rheumatology*, 59(1), 34.
- Etchegaray-Morales, I., Méndez-Martínez, S., Jiménez-Hernández, C., Mendoza-Pinto, C., Alonso-García, N. E., Montiel-Jarquín, A., Lopez-Combo, A., Garcia-Villasenor, M. H., Cardiel, M., and García-Carrasco, M. (2017). Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Mexican Lupus Patients Using the LupusQol. *PLoS One*, 12(1),
- García-Carrasco, M., Pinto, C. M., Hernández, C. J., Poblano, J. C. S., Morales, I. E., and Martínez, S. M. (2013). *Antiphospholipid Syndrome. In Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]*. Bogota: El Rosario University Press.
- Ganachari, M. S., and Almas, S. A. (2012). Evaluation of Clinical Pharmacist Mediated Education and Counselling of Systemic Lupus Erythematosus Patients in Tertiary Care Hospital. *Indian Journal of Rheumatology*, 7(1), 7-12.
- Gomez, A., Qiu, V., Cederlund, A., Borg, A., Lindblom, J., Emamikia, S., .Enman, Y., Lampa, J and Parodis, I. (2021). Adverse Health-Related Quality of Life Outcome Despite Adequate Clinical Response to Treatment in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine*, 8, 651249. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.651249>
- Grundy, V. (2006). The Pharmacist's Role in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *US Pharm*, 5, 39-48.
- Kasitanon, N., Wangkaew, S., Puntana, S., Sukitawut, W., Leong, K. P., Tan Tock Seng Hospital Lupus Study Group, and Louthrenoo, W. (2013). The Reliability, Validity and Responsiveness of the Thai Version of Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life (SLEQOL-TH) instrument. *Lupus*, 22(3), 289-296.
- Kementrian Kesehatan RI. (2016). *Petunjuk Teknis Program Deteksi Dini Pengendalian Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama*. Jakarta: Ditjen Pelayanan Kesehatan.
- Khanna, S., Pal, H., Pandey, R. M., and Handa, R. (2004). The Relationship between Disease Activity and Quality of Life In Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology*, 43(12), 1536-1540. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh376>

- Kuriya, B., Gladman, D. D., Ibañez, D., and Urowitz, M. B. (2008). Quality of Life Over Time in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 59(2), 181-185.
- Lins, L., and Carvalho, F. M. (2016). SF-36 Total Score as a Single Measure of Health-Related Quality of Life: Scoping review. *SAGE open medicine*, 4, 2050312116671725
- Mcelhone, K., Abbott, J., and Teh, L. S. (2006). A Review of Health Related Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, 15(10), 633-643.
- Olesińska, M., and Saletra, A. (2018). Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus and its Measurement. *Reumatologia*, 56(1), 45-54.
- Permata, A., Perwitasari, D. A., Candradewi, S. F., and Prio, B. (2022). Penilaian Kualitas Hidup Pasien Kanker Nasofaring Dengan Menggunakan EORTC QLQ-C30 di RSUP dr. Kariadi Semarang. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(1), 39-47.
- Pettersson, S., Lövgren, M., Eriksson, L. E., Moberg, C., Svenungsson, E., Gunnarsson, I., and Welin Henriksson, E. (2012). An Exploration of Patient-Reported Symptoms in Systemic Lupus Erythematosus and the Relationship to Health-Related Quality of Life. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 41(5), 383-390.
- Riwidikdo, H. (2013). *Statistika Kesehatan*. Yogyakarta: Rohima Press.
- Sanii, Y., Torkamandi, H., Gholami, K., Hadavand, N., and Javadi, M. (2016). Role of Pharmacist Counseling in Pharmacotherapy Quality Improvement. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 5(2), 132.
- Schmitt, M. R., Miller, M. J., Harrison, D. L., Farmer, K. C., Allison, J. J., Cobaugh, D. J., and Saag, K. G. (2011). Communicating Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Risks: Verbal Counseling, Written Medicine Information, and Patients' Risk Awareness. *Patient Education and Counseling*, 83(3), 391-397.
- Setiawati, M. C. N., Nyoman, K., Ikawati, Z., Melani, F., and Meika, W. N. (2014). Evaluasi Penggunaan Obat, Pengukuran Aktivitas Penyakit dan Pemberian Konseling Pasien Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Media Farmasi Indonesia*, 9(2).
- Shahin, D. (2011). Thrombocytopenia and Leukocytosis are Independent Predictors of Hyperprolactinemia in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *The Egyptian Rheumatologist*, 33(2), 77-83.
- Slevin, M. L., Plant, H., Lynch, D. A., Drinkwater, J., and Gregory, W. M. (1988). Who Should Measure Quality of Life, The Doctor or The Patient?. *British Journal of Cancer*, 57(1), 109-112.
- Waldheim, E. (2013). *Self-reported pain in SLE*. Sweden: Karolinska Institutet.
- Wang, C. H. E. N. C. H. E. N., Mayo, N. E., and Fortin, P. R. (2001). The Relationship Between Health Related Quality of Life and Disease Activity and Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 28(3), 525-532.





Systematic Review: Skrining Aktivitas Anti Quorum sensing Tumbuhan Terhadap *Pseudomonas aeruginosa*

Estu Retnaningtyas Nugraheni^{1*}, Anindita Aulianisa W¹ dan Artini Pangastuti²

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

²Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

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

Diterima 18 Agustus 2022, Disetujui 13 Maret 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: Multi Drug Resistance (MDR) yang ditunjukkan *Pseudomonas aeruginosa* salah satunya dilatar belakangi oleh faktor virulensi seperti Las A, Las B dan formasi biofilm. Proses produksi ini dikontrol oleh sistem komunikasi quorum sensing (QS), sehingga penghambatan QS berpotensi mencegah resistansi lebih lanjut. Fitokomponen telah dilaporkan memiliki aktivitas anti QS, tetapi belum terdapat review yang merangkum laporan tersebut secara sistematis dan komprehensif. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi dan menyediakan rujukan berkualitas tentang aktivitas anti QS tumbuhan terhadap *P. aeruginosa* yang memenuhi parameter tertentu dalam bentuk Systematic Review. Systematic Review ini mengikuti permodelan PRISMA, analisis data menggunakan meta-sintesis-meta-agregasi, dan pencarian paper di 3 database (Pubmed, Sciencedirect, Scopus) menggunakan kata kunci *Pseudomonas aeruginosa* AND Quorum sensing AND Plants. Paper berjumlah 26 paper lolos saring yang memuat informasi terkait 18 famili (25 genus dan 28 spesies), 11 jenis organ tumbuhan, 3 jenis metode purifikasi, 4 jenis aktivitas anti QS dan 21 jenis fitokomponen yang dilaporkan menunjukkan aktivitas anti QS terhadap bakteri *C. violaceum* dan *P. aeruginosa*. Data yang tersedia dari 26 paper menunjukkan 9 laporan menyajikan data aktivitas anti QS relatif tinggi. Laporan tersebut terbagi menjadi 3 tingkat metode purifikasi yaitu isolat petroleum eter-etil asetat yang menghasilkan fitokomponen golongan phytosterol, fraksi etil asetat yang menghasilkan fitokomponen golongan flavonoid, dan ekstrak dengan pelarut metanol yang menghasilkan fitokomponen golongan terpenoid dan turunannya.

Kata kunci: *Pseudomonas aeruginosa*; quorum sensing; resistansi; tumbuhan

Abstract. Systematic Review: A Screening of Anti Quorum sensing Activity in Plants Against *Pseudomonas aeruginosa*. Multi Drug Resistance (MDR) in *Pseudomonas aeruginosa* has been reported to be caused by its ability to produce virulence factors including Las A, Las B, and Biofilm formation which managed by communication system known as Quorum sensing (QS), hence the inhibition of said system potentially capable to prevent farther antibiotic resistance. Phytocompounds widely reported to exhibit anti QS activities, however there is yet a Systematic and comprehensive review in this matter. This study aims to identify and to provide robust references for plant's anti QS activities against *P. aeruginosa* that meet certain parameters in the form of Systematic Review (SR). This SR following PRISMA models and using the meta synthesis-meta aggregation approach. Search of papers conducted in 3 databases (Pubmed, Sciencedirect, Scopus) by using specific keywords which are *Pseudomonas aeruginosa* AND Quorum sensing AND Plants. There are 26 papers meet the criteria and yielding data of 18 families (28 species), 11 types of plant organs, 3 types of purification methods, 4 types of anti QS activities and 21 types of active phytocompounds which reported to have anti QS activities against *C. violaceum* and *P. aeruginosa*. Result showed 9 reports that

possessed relatively high activity which can be divided into Petroleum Ether-Ethyl acetate isolate with phytosterol as main contains, ethyl acetate fraction with flavonoid as main contains, and methanol extract with terpenoid and its derivate as main contains.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; quorum sensing; resistance; plants

1. Pendahuluan

Resistensi antibiotik adalah masalah besar yang dapat dilihat pada beberapa jenis bakteri (Fajriyanti *et al.*, 2021). Fenomena ini terlihat baik pada bakteri gram positif maupun gram negatif. Sebagai contoh adalah *Staphylococcus aureus*, *Salmonella sp.*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Data penelitian di Eropa tahun 2000-2004 dari total 135.000 isolat klinis Non typhoid-Salmonella, 15% diantaranya menunjukkan fenotip *Multi Drug Resistance* (MDR), sedangkan pada tahun 2012, sebanyak 12,9% isolat *P. aeruginosa* menunjukkan fenotip MDR (Rossolini *et al.*, 2014; Eng *et al.*, 2015; Botelho *et al.*, 2019). Hal ini pada akhirnya menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas manusia karena infeksi bakteri (Maulana *et al.*, 2020).

Resistensi bakteri dapat dipicu oleh berbagai macam faktor, di antaranya adalah ketidak-tepatan pemberian jenis, dosis dan frekuensi antibiotik, serta turunnya suseptibilitas atau kerentanan bakteri terhadap antibiotik. Penurunan suseptibilitas ini salah satunya dapat disebabkan oleh kemampuan bakteri dalam membentuk biofilm dan faktor virulensi, suatu mekanisme yang dikontrol oleh sistem yang dikenal sebagai quorum sensing (QS). Sistem ini umum ditemukan pada bakteri, seperti pada *P. aeruginosa*, yaitu bakteri yang dikenal memiliki berbagai taktik untuk menghindari efek bakteriosidal dan bakteriostatik antibiotik. Beragam taktik ini menjadi alasan *P. aeruginosa* menunjukkan fenotip MDR yang artinya bakteri ini resistan terhadap setidaknya tiga atau lebih antibiotik (Adonizio, 2008; Gökalsin *et al.*, 2019; Negara, 2014; Ochoa *et al.*, 2013; Raakhee & Rao, 2014).

Quorum sensing (QS) adalah sistem komunikasi antar sel berdasar populasi (Ma'rufah *et al.*, 2013). Ketika suatu ambang populasi tercapai, QS akan mengubah berbagai macam ekspresi gen, salah satunya adalah ekspresi gen faktor virulensi yang mendukung keberhasilan infeksi (Ganesh & Rai, 2018). Faktor-faktor virulensi yang dihasilkan dari proses QS di antaranya seperti pembentukan faktor immuno evasion, pompa effluks, produksi toksin, produksi Las B elastase, produksi Las A protease, serta pembentukan biofilm (Ma'rufah *et al.*, 2013; Ganesh & Rai, 2018). Las B elastase mampu mendegradasi sejumlah komponen sistem imun bawaan maupun adaptif, Las A protease mampu mengganggu ephitelial barrier, sedangkan matriks biofilm 1000 kali lebih melindungi bakteri dari paparan antibiotik dibandingkan sel bakteri dalam bentuk planktonik. (Vasavi *et al.*, 2014; Ganesh & Rai, 2018; Rajkumari *et al.*, 2018;

Baloyi *et al.*, 2021). QS menjadikan sebagai target dalam pencegahan resistansi telah menjadi perhatian banyak peneliti.

Investigasi ilmiah membuktikan bahwa sistem QS dapat diganggu menggunakan senyawa sintetik maupun alami seperti fitokomponen (Vasavi *et al.*, 2014). Senyawa dengan kemampuan tersebut dikenal dengan sebutan agen anti QS, sebagai contoh adalah komponen quercetin yang dikandung *Centella asiatica* dan *Senna alata*. Agen anti QS dapat menghambat sistem QS dengan beberapa cara di antaranya adalah penghambatan kompetitif, pengikatan sinyal, degradasi molekul sinyal, dan penghambatan di *precursor* atau penghambatan sistem regulasi gen (Adonizio, 2008; Rekha *et al.*, 2017; Vasavi *et al.*, 2016). Penelitian primer yang melaporkan aktivitas anti QS tumbuhan jumlahnya cukup banyak, tetapi belum ditemukan *review* yang melaporkan secara sistematis dan komprehensif misalnya dalam bentuk *Systematic Review*. Hal ini berdasarkan pencarian di sejumlah database seperti Cochrane Database *Systematic Review* 2021, PubMed, Science Direct dan Scopus. *Review* yang membahas aktivitas anti QS tumbuhan di database tersebut umumnya masih berupa *Narrative Review* dan tidak spesifik membahas aktivitas anti QS tumbuhan terhadap bakteri *P. aeruginosa*.

Systematic Review dengan judul ‘*Systematic Review: Skrining Aktivitas Anti Quorum sensing Tumbuhan Terhadap Pseudomonas aeruginosa*’ disusun berdasarkan dari uraian diatas. *Review* ini melaporkan tentang klasifikasi taksonomi tumbuhan, jenis organ tumbuhan dan metode purifikasi, laporan terkait aktivitas anti QS tumbuhan (terbatas pada penghambatan violacein dan penghambatan Las A atau Las B atau formasi biofilm) serta fitokomponen aktif dari sampel tumbuhan yang dilaporkan. Diharapkan SR ini bisa menjadi rujukan dan acuan yang layak bagi para peneliti untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait aktivitas anti QS tumbuhan-tumbuhan tersebut di dalam SR ini.

2. Metode

Penelitian ini berupa studi observasional dalam bentuk *Systematic Review* (SR) yang bertujuan menyediakan acuan informasi berkualitas terkait tumbuhan yang teruji memiliki aktivitas anti QS terhadap bakteri *P. aeruginosa*. Penelitian dilaksanakan dengan penentuan latar belakang penelitian, perumusan pertanyaan penelitian menggunakan metode PICO dan penyusunan strategi pencarian *paper* mengikuti permodelan PRISMA, dalam hal ini pencarian dibatasi pada 3 database yaitu *PubMed*, *Science Direct*, dan *Scopus* dengan kata kunci yang telah disusun dengan pendekatan PICO seperti dalam perumusan pertanyaan penelitian (Tabel 1) (Wright *et al.*, 2007; Perry & Hammond, 2002; Siswanto, 2012).

Kata kunci disusun dengan bantuan Boolean Operators menjadi *Pseudomonas aeruginosa* AND Quorum sensing AND Plants. Metode penyeleksian *paper* menggunakan kriteria inklusi

dan eksklusi. Metode inklusi yang digunakan adalah aktivitas anti QS oleh tumbuhan obat; berbahasa inggris; *open access*; dan terbitan tahun 2011-2021. Metode eksklusi yang digunakan adalah judul dan abstrak *paper* yang tidak relevan; adanya duplikasi *paper*, dalam artian jika terdapat *paper* duplikasi atau ganda, maka hanya satu *paper* yang akan digunakan; *paper* tidak memenuhi parameter kualitas *paper* yang ditentukan, seperti tidak menyertakan informasi dasar tumbuhan seperti asal-usul perolehan tumbuhan atau informasi taksonomi tumbuhan sekurang-kurangnya spesies tumbuhan; tidak menyebutkan jenis organ tumbuhan dan metode purifikasi yang digunakan dalam pengujian; tidak melakukan pengujian penghambatan violacein terhadap *Chromobacterium violaceum* dan penghambatan Las A, atau Las B atau formasi biofilm terhadap *P. aeruginosa*; dan Tidak menyertakan daftar komponen kimia/zat aktif tumbuhan. Metode eksklusi selanjutnya yaitu penilaian kualitas *paper* menggunakan *critical appraisal* Young and Solomon; ekstraksi data; sintesis hasil dengan metode meta sintesis-meta agregasi dan penyajian hasil.

Tabel 1. Kata kunci berdasarkan pendekatan PICO dalam perumusan pertanyaan penelitian.

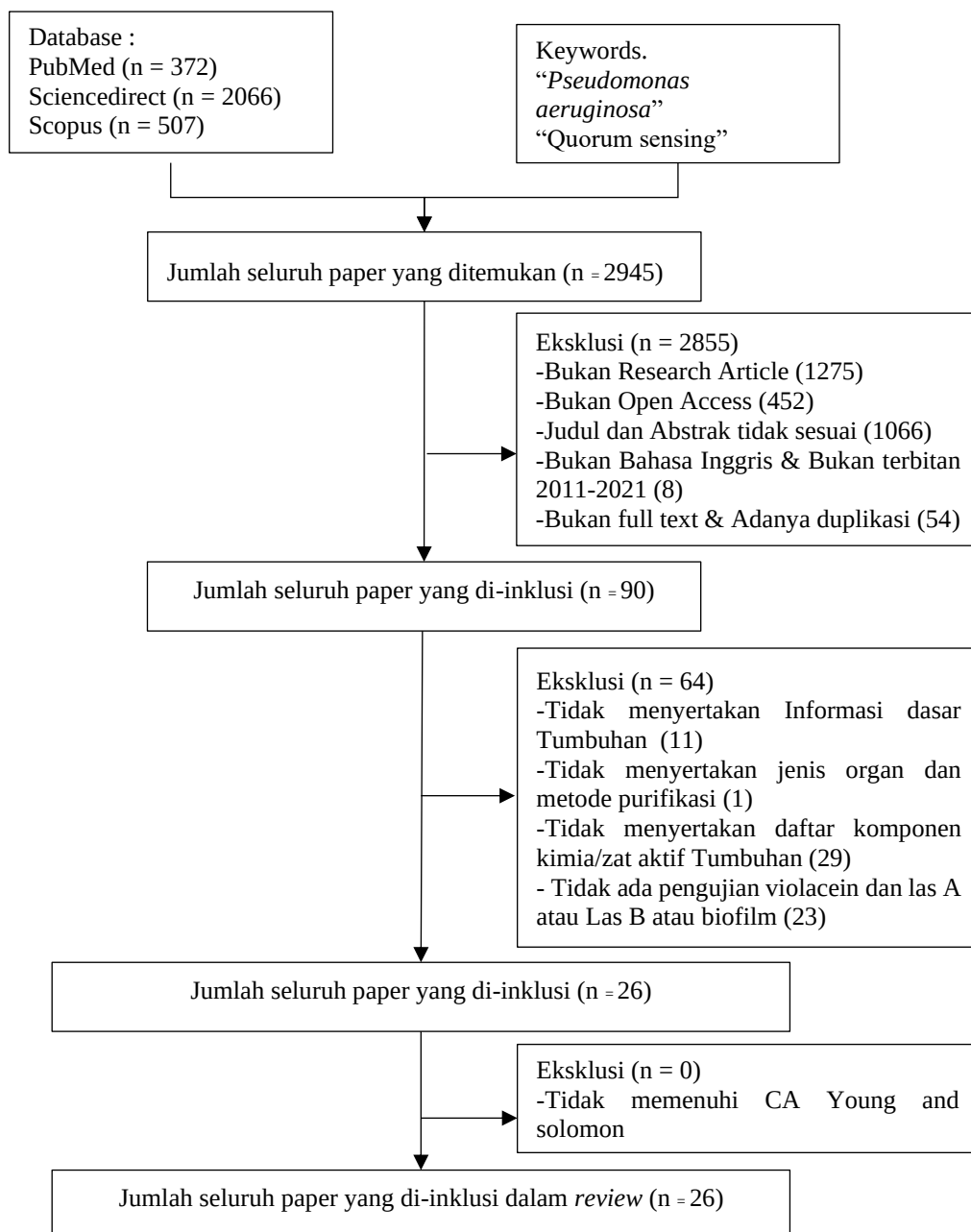
PICO	Keterangan
P (<i>population/problem</i>)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
I (<i>intervention</i>)	Uji aktivitas anti QS
C (<i>comparison</i>)	Senyawa antibiotic
O (<i>outcome</i>)	Tumbuhan dengan aktivitas anti QS terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

3. Hasil dan Pembahasan

Proses skrining sampai penilaian *paper* yang dilakukan dalam penelitian ini diuraikan dalam Gambar 1. Penilaian kualitas *paper* dilakukan dengan bantuan alat *critical appraisal* Young & Solomon yang memuat 10 pertanyaan. Alat ini digunakan untuk menilai kualitas *paper* dengan menilai resiko bias. Berdasarkan penilaian risiko bias yang dilakukan, seluruh *paper* termasuk ‘low risk of bias’ untuk pertanyaan nomor 1,2,3,4,6, dan 7. Terdapat 2 *paper* termasuk ‘Unclear’ untuk pertanyaan nomor 5, 8, dan 9, sedangkan terdapat 4 *paper* berstatus ‘Unclear’ untuk pertanyaan nomor 10.

Paper ke-26 memenuhi ‘domain key’ untuk penelitian ini, yaitu pertanyaan nomor 4 terkait *study design*. Pemilihan domain key ini selaras dengan tulisan Young & Solomon (2009) yang mengatakan aspek terpenting untuk dinilai adalah *study design*, meskipun begitu aspek lain seperti evaluasi penggunaan metode analisis statistik, interpretasi hasil dan pernyataan keterlibatan konflik kepentingan bisa bersifat essential (Young & Solomon, 2009). Terdapat total 18 *paper* termasuk low risk of bias dan 8 *paper* termasuk unclear risk of bias bila dinilai menggunakan interpretasi risiko bias Higgins and Green (Higgins & Green, 2011). Penentuan

ini diputuskan 26 *paper* masih memenuhi kualitas rangkum SR, sehingga seluruh *paper* digunakan untuk kajian *final review*.



Gambar 1. Algoritma pemilihan paper dari proses skrining hingga penilaian paper dengan alat critical appraisal Young & Solomon.

Pengkajian *paper* memberikan data bahwa terdapat 18 famili (25 genus; 28 spesies) tumbuhan yang dilaporkan dalam *paper*. Spesies tumbuhan seluruhnya yang dilaporkan memiliki latar belakang digunakan sebagai obat tradisional untuk berbagai macam penyakit dan sebagiannya telah dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri. Famili Myrtaceae merupakan famili dengan jumlah spesies terbanyak yang dilaporkan, yaitu berjumlah 4 spesies. Terdapat famili lain seperti Combretaceae dan Fabaceae masing-masing sebanyak 3 spesies. Penelitian

Chassagne *et al.* (2021) famili Myrtaceae dan Fabaceae merupakan salah satu famili tumbuhan terbesar di dunia dengan jumlah spesies yang diketahui mencapai 5.900-25.040 spesies. Seluruh nama spesies tumbuhan yang dilaporkan di dalam *paper* diperiksa ulang untuk memastikan akurasi dengan bantuan *Web The World Flora Online* (<http://www.worldfloraonline.org/>) yang merupakan versi terbaru dari (<http://www.theplantlist.org/>) (Chassagne *et al.*, 2021).

Sebelas jenis organ tumbuhan yang dilaporkan dalam 26 *paper* dengan organ tumbuhan yang paling banyak dilaporkan yaitu bagian daun (17 laporan). *Paper* tidak menyebutkan alasan spesifik pemilihan satu organ tumbuhan dibanding organ lainnya, tetapi akses mendapatkan bahan daun lebih mudah dibanding dengan akses bahan organ tumbuhan lainnya karena daun dapat diambil tanpa mematikan tumbuhan serta mampu bertunas kembali dengan cepat, selain itu daun memiliki vakuola sentra yang besar dan salah satu fungsinya adalah sebagai penyimpanan nutrisi pada sel tumbuhan (Martinoia *et al.*, 2007).

Metode purifikasi mempengaruhi kandungan fitokomponen yang tersari. Fitokomponen isolat lebih spesifik dibanding fraksi dan fraksi lebih spesifik dibanding fitokomponen ekstrak, meskipun begitu aktivitas isolat belum tentu merupakan aktivitas tertinggi karena kemungkinan adanya efek sinergis di antara fitokomponen dapat mempengaruhi aktivitas (Vasavi *et al.*, 2014). Metode purifikasi yang paling banyak digunakan dalam 26 laporan adalah ekstraksi, yaitu sebanyak 32 laporan.

Nilai penghambatan violacein yang diberikan oleh masing-masing sampel pada konsentrasi tertentu, fraksi daun *Psidium guajava* menunjukkan hasil yang mencolok karena mampu menghambat violacein hingga 100% tanpa adanya penghambatan pertumbuhan bakteri *C. violaceum* (Vasavi *et al.*, 2014). Penghambatan Las A protease dilakukan dengan metode uji aktifitas *Staphylococcal* yaitu dengan meneliti kemampuan supernatant kultur *P. aeruginosa* pada masa stasioner untuk melisis sel *Staphylococcus aureus* yang telah dididihkan (Balasubramanian *et al.*, 2011), sehingga uji ini juga disebut sebagai *staphylococcal assay*. Tiga puluh laporan yang diulas, terdapat sebanyak 5 laporan yang melakukan *staphylococcal assay*. Nilai penghambatan Las A yang ditunjukkan oleh kelima sampel pada konsentrasi masing-masing, ekstrak etil asetat tangkai *Tinospora sinensis* dan ekstrak metanolik daun *Anogeissus acuminata* menunjukkan hasil yang paling mencolok yaitu penghambatan Las A sebesar $\pm 40\%$ tanpa adanya penghambatan pertumbuhan pada *P. aeruginosa* (Gala *et al.*, 2016; Hnamte *et al.*, 2019).

Tiga puluh laporan yang diulas, terdapat sejumlah 16 laporan yang mengukur penghambatan Las B elastase terhadap *P. aeruginosa*. Pengkajian data menghasilkan fraksi daun *Psidium guajava* pada konsentrasi 0,2 mg/mL memberikan penghambatan Las B elastase

yang mencolok yaitu sebesar 100% tanpa adanya penghambatan pertumbuhan pada bakteri *P. aeruginosa* (Vasavi *et al.*, 2014). Pengukuran aktivitas penghambatan biofilm diukur dari kemampuan sampel tumbuhan menghambat formasi biofilm bakteri *P. aeruginosa*. Tiga puluh laporan yang diulas, terdapat 28 laporan yang melakukan pengujian terhadap kemampuan sampel tumbuhan menghambat formasi biofilm bakteri *P. aeruginosa*. Fraksi etil asetat *Senna alata* pada konsentrasi 0,4 mg/mL memberikan penghambatan formasi biofilm yang mencolok yaitu sebesar 90% (Rekha *et al.*, 2017).

Paper yang telah dilaporkan secara spesifik komponen zat aktif yang menunjukkan aktivitas anti QS sedangkan sebagian yang lain masih mencantumkan daftar berupa jenis-jenis komponen atau golongan komponen yang terlacak di dalam sampel tumbuhan yang teruji menunjukkan aktivitas anti QS. Quercetin dan turunannya (13 laporan) serta phytol (9 laporan) menjadi fitokomponen yang paling banyak dilaporkan terdapat di dalam sampel tumbuhan yang teruji menunjukkan aktivitas anti QS terhadap *P. aeruginosa*.

Daftar fitokomponen yang dilaporkan memiliki aktivitas anti QS dapat dilihat pada Tabel 2 dan Tabel 3. Tabel tersebut terdapat 21 macam fitokomponen yang terbagi kedalam 12 golongan dengan golongan terbanyak yang dilaporkan adalah golongan flavonoid (7 anggota).

Table 2. Daftar fitokomponen yang dilaporkan memiliki aktivitas anti QS dalam 26 *paper*.

No	Komponen	Golongan	Sumber
1.	Quercetrin	Flavonoid	(Rekha <i>et al.</i> , 2017)
2.	Quercetin		(Vasavi <i>et al.</i> , 2014)
3.	Quercetin-3-O-glucoside		(Jovanović <i>et al.</i> , 2020)
4.	Quercetin-3-O-arabinoside		(Vasavi <i>et al.</i> , 2014)
5.	Quercetin aglycone		(Quecan <i>et al.</i> , 2019)
6.	Catechin		(Joshi <i>et al.</i> , 2019; Jovanović <i>et al.</i> , 2020)
7.	Kaempferol		(Rekha <i>et al.</i> , 2017; Vasavi <i>et al.</i> , 2016)
8.	Bakuchiol	Terpenophenol	(Husain <i>et al.</i> , 2018)
9.	Linalool	Terpene alcohol	(Alyousef <i>et al.</i> , 2021)
10.	Phytol	Diterpene alcohol	(Jalli <i>et al.</i> , 2020)
11.	Betulin	Triterpene	(Rajkumari <i>et al.</i> , 2018)
12.	Chlorogenic acid	Phenolic acid	(Jovanović <i>et al.</i> , 2020)
13.	Quinic acid		(Jovanović <i>et al.</i> , 2020)
14.	Guanosine	Purine nucleoside	(Baloyi <i>et al.</i> , 2021)
15.	Methyl Mannose	Sugar	(Cosa <i>et al.</i> , 2020)
16.	5-hydroxymethyl-2-furfural	Heterocyclic aldehyde	(Rajkumari <i>et al.</i> , 2018)
17.	(7-keto-5,6-dihydro)-Beta-sitosterol	Phytosterol	(Al-Yousef & Sheikh, 2019)
18.	Malic acid	Organic acid	(Zhang <i>et al.</i> , 2020)
19.	Succinic acid		
20.	3-O-methyl-4-O-(Beta-D-xylopyranosyl) ellagic acid	Tannin	(Sarabhai <i>et al.</i> , 2013)
21.	Ellagic acid		

Data yang disajikan di dalam 26 *paper* terlihat bahwa banyak tumbuhan memiliki aktivitas penghambatan violacein, Las A, Las B dan formasi biofilm yang menjanjikan untuk digunakan sebagai agen anti QS terhadap *P. aeruginosa*. Sembilan jenis tumbuhan berpotensi relatif besar sebagai agen anti QS, diurutkan dari tumbuhan yang memberikan aktivitas tertinggi hingga aktivitas terendah pada penghambatan violacein *C. violaceum*, Las A, Las B dan penghambatan formasi biofilm *P. aeruginosa*.

Table 3. Spesies tumbuhan dengan aktivitas anti QS tertinggi yang termuat dalam 26 *paper*. Keterangan: angka di dalam tanda () menunjukkan konsentrasi pengujian.

No	Spesies	Metode purifikasi	Konsentrasi (mg/mL)	Penghambatan				Pelarut	Organ
				Violacein (%)	Las A (%)	Las B (%)	Biofilm (%)		
1.	<i>Allium cepa</i> L.	Isolat	0,08-0,1	69 (0,1)	-	59 (0,08)	77 (0,08)	Petroleum eter-Etil asetat	Sekam
2.	<i>Psidium guajava</i> L.	Fraksi	0,2-0,3	100 (0,3)	-	100 (0,2)	80 (0,2)	Etil asetat	Daun
3.	<i>Senna alata</i> (L.) Roxb.	Fraksi	0,05-0,4	50 (0,05)	-	90 (0,2)	90 (0,4)	Etil asetat	Daun
4.	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.	Fraksi	0,1-0,4	50 (0,1)	-	50 (0,2)	80 (0,4)	Etil asetat	Daun
5.	<i>Cullen coryfolium</i> (L.) Medik	Fraksi	0,6-1	63,3 (0,6)	-	49,7 (1)	79 (0,75)	Metanol	Biji
6.	<i>Terminalia bellirica</i>	ekstrak	0,5	66,22	-	-	78,32	Metanol	Daun
7.	<i>Mangifera indica</i>	ekstrak	0,8	83,6	-	76,2	72	Metanol	Daun
8.	<i>Anogeissus acuminata</i> var. <i>phyllyreifolia</i>	ekstrak	0,5	70,46 ± 3,67	39,67 ± 3,06	59,85 ± 1,82	66,78 ± 1,05	Metanol	Daun
9.	<i>Plectranthus aegyptiacus</i> (Forssk.) C. Chr.	ekstrak	0,5	80,23 ± 2,73	30,84 ± 1,20	38,74 ± 1,29	44,03 ± 2,00	Metanol	Daun

Laporan ini penyebaran jenis tumbuhan yang berpotensi sebagai agen anti QS cukup luas, yaitu terlihat pada 7 famili. Famili Fabaceae dan Combretaceae mendominasi dengan masing-masing 2 spesies. Laporan Adonizio (2008) yang melaporkan aktivitas anti QS terhadap faktor virulensi *P. aeruginosa* dimiliki sampel tumbuhan dari famili Combretaceae. Perbedaan genus atau spesies tumbuhan juga mempengaruhi kandungan fitokomponen yang dimiliki tumbuhan, seperti yang dinyatakan oleh Feduraev *et. al.* (2019) dalam laporannya bahwa jenis atau kadar fitokomponen seperti komponen fenolik dapat sangat bervariasi dari satu tumbuhan

terhadap tumbuhan lain, dan dari satu bagian atau organ terhadap organ lain dalam satu tumbuhan.

Laporan aktivitas anti QS tumbuhan yang termuat dalam 26 *paper*, Isolat Petroleum eter-etil asetat sekam *Allium cepa* menjadi tumbuhan yang memberikan aktivitas anti QS tertinggi karena dengan konsentrasi kecil (0,08 mg/mL) mampu menghambat formasi biofilm sebesar 77%. Aktivitas tertinggi kedua diperlihatkan oleh fraksi etil asetat daun *Psidium guajava* L. yang menunjukkan penghambatan formasi biofilm sebesar 80% pada konsentrasi 0,2 mg/mL. Fraksi lain yaitu fraksi *Senna alata*, dan *Centella asiatica* juga menunjukkan aktivitas anti QS yang patut diperhitungkan. Ketiga fraksi ini menggunakan etil asetat sebagai pelarut dalam proses fraksinasi. Fraksi *Cullen coryfolium* (L.) menggunakan metanol sebagai pelarut memberikan aktivitas anti QS yang cukup tinggi, tetapi belum melampaui aktivitas ketiga fraksi etil asetat. Tingkatan ekstrak yaitu *Terminalia bellirica* menunjukkan aktivitas tertinggi, hal ini dapat diperhatikan dari kemampuan ekstrak *Terminalia bellirica* menghambat formasi biofilm sebesar 78,32% pada konsentrasi 0,5 mg/mL. Ekstrak lain yaitu *Mangifera indica*, *Anogeissus acuminata* var. *phyllyreifolia*, dan *Plectranthus aegyptiacus* (Forssk) C. Chr. juga menunjukkan aktivitas anti QS yang tinggi jika dibandingkan dengan sampel ekstrak lain. Keempat ekstrak yang menunjukkan aktivitas tinggi ini menggunakan pelarut metanol sebagai penyari fitokomponen.

Indikasi yang didapatkan berdasarkan penjelasan tersebut adalah tingkatan isolate yaitu isolat Petroleum eter-etil asetat (8,5 : 1,5) memberikan hasil aktivitas tertinggi; tingkatan fraksi yaitu fraksi etil asetat memberikan hasil aktivitas anti QS tertinggi; dan tingkatan ekstrak yaitu metanolik ekstrak memberikan hasil aktivitas anti QS tertinggi. Sembilan sampel diatas (1 isolat, 4 fraksi, dan 4 ekstrak) apabila dilihat dari jenis organ tumbuhan yang digunakan, mayoritas organ tumbuhan yang memberikan aktivitas anti QS relatif tinggi adalah organ daun yaitu 7 dari 9 sampel.

Hasil tersebut mengindikasikan aktivitas tertinggi pada tingkat isolat, berasal dari fitokomponen yang memiliki sifat nonpolar-semipolar dilihat dari sifat pelarut yang digunakan yaitu petroleum eter-etil asetat (8,5 : 1,5), sedangkan pada tingkat fraksi, aktivitas tertinggi berasal dari fitokomponen yang bersifat semi polar dilihat dari sifat pelarut yaitu etil asetat, kemudian pada tingkat ekstrak aktivitas tertinggi berasal dari fitokomponen yang luas (nonpolar-polar) karena pelarut yang digunakan adalah metanol yang merupakan salah satu pelarut universal. Berdasarkan kesimpulan tersebut rangkuman ini menyarankan, penelitian aktivitas anti QS tumbuhan selanjutnya menggunakan jalur penyarian fitokomponen nonpolar-semipolar menggunakan pelarut dengan polaritas sejenis petroleum eter-etil asetat (8,5 : 1,5)

untuk tingkatan isolat, penyarian fitokomponen semipolar menggunakan pelarut dengan polaritas sejenis etil asetat untuk tingkatan fraksi, dan penyarian fitokomponen secara universal menggunakan pelarut dengan polaritas sejenis methanol untuk tingkatan ekstrak.

Perbandingan fitokomponen berpotensi anti QS yang terkandung pada kesembilan sampel di atas pada Tabel 4. Data yang disajikan di dalam tabel tersebut menunjukkan bahwa sampel yang disari menggunakan pelarut dengan sifat polaritas yang sejenis menghasilkan fitokomponen yang sejenis.

Tabel 4. Perbandingan fitokomponen berpotensi anti QS yang terkandung pada sampel dengan tiga metode purifikasi.

No	Metode purifikasi	Sifat senyawa	Nama tumbuhan	Senyawa aktif	Golongan senyawa
1	Isolat	Nonpolar-semipolar	<i>Allium cepa</i> L.	(7-keto-5, 6-dihydro)- β -sitosterol	Phytosterol
2	Fraksi	Semi polar	<i>Psidium guajava</i> L.	Quercetin Quercetin-3-O-arabinoside Kaempferol	Flavonoid
			<i>Senna alata</i> (L.) Roxb.	Quercetrin Kaempferol Quercetin	
			<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.	Kaempferol Quercetin	
			<i>Cullen coryfolium</i> (L.) Medik	Bakuchiol	terpenophenol
3	Ekstrak	Universal	<i>Terminalia bellirica</i>	Phytol	Diterpene
			<i>Mangifera indica</i>		alcohol
			<i>Anogeissus acuminata</i> var. <i>phyllyreifolia</i>	Betulin	Triterpene
			<i>Plectranthus aegyptiacus</i> (Forssk.) C. Chr.	Phytol	Diterpene alcohol

Isolat petroleum eter-etil asetat sekam *Allium cepa* mengandung fitokomponen (7-keto-5,6-dihydro)- β -sitosterol yang merupakan golongan phytosterol. Fraksi *Psidium guajava*, *Senna alata*, *Centella asiatica* yang disari menggunakan pelarut etil asetat mengandung fitokomponen quercetin, quercetin-3-O-arabinoside, quercetrin, dan kaempferol yang seluruhnya merupakan golongan flavonoid. Fraksi *Cullen coryfolium* yang disari menggunakan pelarut metanol mengandung fitokomponen bakuchiol. Ekstrak *Terminalia bellirica*, *Mangifera indica*, *Anogeissus acuminata*, dan *Plectranthus aegyptiacus* yang seluruhnya disari menggunakan pelarut metanol mengandung fitokomponen phytol yang merupakan golongan diterpen alkohol, sebagai tambahan *Anogeissus acuminata* juga mengandung betulin yang termasuk dalam golongan triterpene. Kedua fitokomponen ini berasal dari golongan terpenoid dan turunannya.

Rangkuman ini menunjukkan bahwa aktivitas anti QS dapat diperoleh dari fitokomponen (7-keto-5,6-dihydro- β -sitosterol dari golongan phytosterol yang merupakan senyawa nonpolar-semipolar untuk tingkat purifikasi isolat, atau dapat diperoleh dari fitokomponen quercetin, quercetin-3-O-arabinoside, dan kaempferol yang merupakan golongan flavonoid bersifat semipolar untuk tingkat purifikasi fraksi, atau dapat diperoleh dari fitokomponen phytol dan betulin yang merupakan golongan terpenoid dan turunannya untuk tingkat purifikasi ekstrak.

4. Kesimpulan

Dua puluh enam *paper* yang tersaring dalam *review* menyediakan data yang memenuhi kualitas rangkum berdasarkan beberapa macam penilaian, salah satunya adalah parameter kualitas *paper*. Parameter ini meliputi parameter taksonomi, jenis organ dan metode purifikasi, aktivitas anti QS serta analisis fitokomponen. Rangkuman data menghasilkan laporan terkait 9 spesies tumbuhan yang memiliki aktivitas anti QS relatif tinggi dan terbagi ke dalam 3 tingkat metode purifikasi yaitu isolat dengan pelarut petroleum eter-etil asetat yang menghasilkan fitokomponen golongan phytosterol yang bersifat nonpolar, fraksi dengan pelarut etil asetat yang menghasilkan fitokomponen golongan flavonoid yang bersifat semipolar, dan ekstrak dengan pelarut metanol yang menghasilkan fitokomponen golongan terpenoid dan turunannya yang bersifat non polar.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak yang telah memberikan sumbangan pendapat dan input dalam penulisan *review* ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Adonizio, A. L. (2008). Anti-Quorum sensing Agents from South Florida Medicinal Plants and their Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* Pathogenicity. *Section Title: Plant Biochemistry*, 171. <https://doi.org/10.25148/etd.FI08081501>
- Al-Yousef, H. M., dan Sheikh, I. A. (2019). β -Sitosterol Derived Compound from Onion Husks Non-Polar Fraction Reduces Quorum sensing Controlled Virulence and Biofilm Production. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(5), 664–672. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.04.001>
- Alyousef, A. A. Husain, F. M., Arshad, M., Ahamad, S. R., Khan, M. S., Qais, F. A., Khan, A., Alqasim, A. Almutairi, N., Ahmad, I., Albalawi, T., Alam, P. dan Khan, S. (2021). Myrtus Communis and its Bioactive Phytoconstituent, Linalool, Interferes with Quorum sensing Regulated Virulence Functions And Biofilm Of Uropathogenic Bacteria: In Vitro And In Silico Insights. *Journal of King Saud University - Science*, 33(7), 101588. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101588>
- Balasubramanian, D., Kong, K. F., Jayawardena, S. R., Leal, S. M., Sautter, R. T., dan Mathee, K. (2011). Co-regulation of β -Lactam Resistance, Alginate Production and Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Medical Microbiology*, 60(2), 147–156. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.021600-0>

- Baloyi, I. T., Adeosun, I. J., Yusuf, A. A., dan Cosa, S. (2021). In Silico and In Vitro Screening of Antipathogenic Properties of *Melianthus comosus* (Vahl) Against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060679>
- Botelho, J., Grosso, F., dan Peixe, L. (2019). Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* – Mechanisms, Epidemiology and Evolution. *Drug Resistance Update*, 44, 100640. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2019.07.002>
- Chassagne, F., Samarakoon, T., Porras, G., Lyles, J. T., Dettweiler, M., Marquez, L., Salam, A. M., Shabih, S., Farrokhi, D. R., dan Quave, C. L. (2021). A Systematic Review of Plants with Antibacterial Activities: a Taxonomic and Phylogenetic Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 2069. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586548>
- Cosa, S., Rakoma, J. R., Yusuf, A. A., dan Tshikalange, T. E. (2020). *Calpurnia aurea* (Aiton) Benth Extracts Reduce Quorum sensing Controlled Virulence Factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecules*, 25(10). <https://doi.org/10.3390/molecules25102283>
- Eng, S. K., Pusparajah, P., Ab Mutalib, N. S., Ser, H. L., Chan, K. G., dan Lee, L. H. (2015). Salmonella: A Review on Pathogenesis, Epidemiology And Antibiotic Resistance. *Frontiers in Life Science*, 8(3), 284-293.
- Fajriyanti, A. R., Triatmoko, B. dan Nugraha, A. S. (2021). Isolasi jamur tanah dari muara sungai di desa kilensari kecamatan panarukan serta skrining aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(2), 189-202.
- Feduraev, P., Chupakhina, G., Maslennikov, P., Tacenko, N., dan Skrypnik, L. (2019). Variation in Phenolic Compounds Content and Antioxidant Activity of Different Plant Organs from *Rumex crispus* L. and *Rumex obtusifolius* L. at Different Growth Stages. *Antioxidants*, 8(7), 237. <https://doi.org/10.3390/antiox8070237>
- Gala, V. C., John, N. R., Bhagwat, A. M., Datar, A. G., Kharkar, P. S., dan Desai, K. B. (2016). Attenuation of Quorum sensing-Regulated Behaviour by *Tinospora cordifolia* Extract & Identification of its Active Constituents. *Indian Journal of Medical Research*, 144, 92–103.
- Ganesh, P. S., dan Rai, V. R. (2018). Attenuation of Quorum-Sensing-Dependent Virulence Factors and Biofilm Formation by Medicinal Plants Against Antibiotic Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8(1), 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.05.008>
- Gökalsin, B., Berber, D., dan Sesal, N. C. (2019). *Pseudomonas aeruginosa* Quorum sensing and Biofilm Inhibition. *Quorum Sensing*, 227–256. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814905-8.00009-5>
- Higgins, J., dan Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons.
- Hnamte, S., Subhaswaraj, P., Ranganathan, S. K., Ampalasa, D. R., Muralitharan, G., dan Siddhardha, B. (2019). Anti Quorum sensing and Anti Biofilm Potential of *Anogeissus Acuminata* and *Mallotus Roxburghianus* Muell. Against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 8(5), 1135–1140. <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2019.8.5.1135-1140>
- Husain, F. M., Ahmad, I., Khan, F. I., Al-Shabib, N. A., Baig, M. H., Hussain, A., Rehman, M. T., Alajmi, M. F., dan Lobb, K. A. (2018). Seed Extract of *Psoralea corylifolia* and its Constituent Bakuchiol Impairs AHL-Based Quorum sensing and Biofilm Formation in Food and Human-Related Pathogens. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 351. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00351>
- Jalli, N., KV, S. S., Hnamte, S., Pattnaik, S., Paramanantham, P., dan Siddhardha, B. (2020). Experimental Investigations on *Camellia Kissi* Wall. for Antioxidant, Anti-Quorum sensing and Anti-Biofilm Activities. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 9(4), 736–741. <https://doi.org/10.15414/jmbfs.2020.9.4.736-741>

- Joshi, C., Patel, P., dan Kothari, V. (2019). Anti-Infective Potential of Hydroalcoholic Extract of *Punica granatum* Peel Against Gram-Negative Bacterial Pathogens. *F1000Research*, 8(70), 70. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17430.1>
- Jovanović, M., Moric, I., Nikolic, B., Pavic, A., Svircev, E., Senerovic, L., dan Mitic-Culafic, D. (2020). Anti-Virulence Potential and In Vivo Toxicity of *Persicaria maculosa* and *Bistorta officinalis* Extracts. *Molecules*, 25(8).
- Ma'rufah, T., Anshory, H., dan Hertiani, T. (2013). Perbandingan Daya Antiquorum sensing Ekstrak N-Heksan, Etil Asetat dan Metanol Kulit Batang Krangan (*Litsea cubeba* (Lour.) Pers.) terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 10(1), 7–17. <https://doi.org/10.20885/jif.vol10.iss1.art2>
- Martinoia, E., Maeshima, M., dan Neuhaus, H. E. (2007). Vacuolar Transporters and Their Essential Role in Plant Metabolism. *Journal of Experimental Botany*, 58(1), 83–102. <https://doi.org/10.1093/jxb/erl183>
- Maulana, I. A., Triatmoko, B. dan Nugraha, A. S. (2020). Skrining fitokimia dan uji aktivitas antibakteri ekstrak dan fraksi tanaman senggugu (*Rothea serrata* (L.) Steane & Mabb.) terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(1), 01-11.
- Negara, K. S. (2014). Analisis Implementasi Kebijakan Penggunaan Antibiotika Rasional untuk Mencegah Resistensi Antibiotika di RSUP Sanglah Denpasar: Studi Kasus Infeksi Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Administrasi Rumah Sakit Indonesia*, 1(1).
- Ochoa, S. A., Lopez-Montiel, R., Escalona, G., Cruz-Cardova, A., Davila, L. B., Lopez-Martinez, B., Jimenez-Tapia, Y., Giono, S., Eslava, C., Hernandez-Castro, R., dan Xicohtencatl-Cortes, J. (2013). Pathogenic Characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Resistant to Carbapenems Associated with Biofilm Formation. *Boletin Medico Del Hospital Infantil de Mexico*, 70(2), 138–150
- Perry, A., dan Hammond, N. (2002). Systematic Reviews: The Experiences of a PhD Student. *Psychology Learning & Teaching*, 2(1), 32–35. <https://doi.org/10.2304/plat.2002.2.1.32>
- Quecan, B. X. V., Santos, J. T., Rivera, M. L., Hassimotto, N. M., Almeida, F. A., dan Pinto, U. M. (2019). Effect of Quercetin Rich Onion Extracts on Bacterial Quorum sensing. *Frontiers in Microbiology*, 10, 867. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00867>
- Raakhee, T., dan Rao, U. S. (2014). Prevalence and Resistance Pattern of *Pseudomonas* Strains Isolated from ICU Patients. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 3(3), 527–534
- Rajkumari, J., Borkotoky, S., Murali, A., dan Busi, S. (2018). Anti-Quorum sensing Activity of *Syzygium jambos* (L.) Alston Against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 and Identification of its Bioactive Components. *South African Journal of Botany*, 118, 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.07.004>
- Rekha, P. D., Vasavi, H. S., Vipin, C., Saptami, K., dan Arun, A. B. (2017). A Medicinal Herb *Cassia alata* Attenuates Quorum sensing in *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Letters in Applied Microbiology*, 64(3), 231–238. <https://doi.org/10.1111/lam.12710>
- Rossolini, G. M., Arena, F., Pecile, P., dan Pollini, S. (2014). Update on the Antibiotic Resistance Crisis. *Current Opinion In Pharmacology*, 18, 56-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2014.09.006>
- Sarabhai, S., Sharman, P., dan Capalash, N. (2013). Ellagic Acid Derivatives from *Terminalia chebula* Retz. Downregulate the Expression of Quorum Sensing Genes to Attenuate *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 Virulence. *PLoS ONE*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053441>
- Siswanto, S. (2012). Systematic Review as a Research Method To Synthesize Research Results (Introduction). *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 13(4).

- The World Flora Online. (2021). *An online flora of all known plants*. Available from: <http://www.worldfloraonline.org/> [Accessed 30th December 2021]
- Vasavi, H. S. Arun, A. B., dan Rekha, P. D. (2016). Anti-Quorum Sensing Activity of Flavonoid-Rich Fraction from *Centella asiatica* L. Against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 49(1), 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.03.012>
- Vasavi, H. S. Arun, A. B., dan Rekha, P. D. (2014). Anti-Quorum Sensing Activity of *Psidium guajava* L. Flavonoids Against *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microbiology and Immunology*, 58(5), 286–293. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12150>
- Wright, R. W. Brand, R. A., Dunn, W., dan Spindler, K. P. (2007). How to write a systematic review, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 455, 23-29.
- Young, J. M., dan Solomon, M. J. (2009). How to Critically Appraise an Article. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*, 6(2), 82–91. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep1331>
- Zhang, J. Zhang, J., Xu, F., Yao, L., Wang, L., Wang, M., dan Wang, G. (2020). Ethanol Extract of *Campsis grandiflora* Flower and its Organic Acid Components have Inhibitory Effects on Autoinducer Type 1 Quorum Sensing. *Molecules*, 25(20). <https://doi.org/10.3390/molecules25204727>



© 2023 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/>).m



Analisis Efektivitas Biaya Jamu Sainifik Pada Pasien Osteoarthritis di Indonesia

Vidya Atikasari¹, Didik Setiawan^{1,2*}, Galar Sigit Prasuma¹ dan Ergia Adang Sugiantoro^{3,4,5}

¹Departemen Farmasi Sosial dan Administratif, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl. KH. Ahmad Dahlan PO BOX 202, Kembaran, Banyumas, Indonesia, 53182.

²Pusat Studi Ekonomi Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl. KH. Ahmad Dahlan PO BOX 202, Kembaran, Banyumas, Indonesia, 53182.

³Wisata Kesehatan Jamu, Jl Raya Kalibakung-Bojong KM. 1, Ds. Kalibakung, Kec. Balapulang, Kabupaten Tegal, Jawa Tengah, Indonesia, 52464.

⁴Politeknik Kesehatan Kemenkes Surakarta, Jl. Ksatria, No.2, Ds. Danguran, Kec. Klaten Selatan, Kabupaten Klaten, Jawa Tengah, Indonesia, 57425.

⁵Universitas Bhamada Slawi, Jl. Cut Nyak Dien No.16, Ds. Kalisapu, Kec. Slawi, Kabupaten Tegal, Jawa Tengah, Indonesia, 52416.

*email korespondensi: d.didiksetiawan@gmail.com

Diterima 03 Maret 2022, Disetujui 06 Januari 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: Osteoarthritis merupakan penyakit dengan terapi jangka panjang dan memiliki beban biaya yang besar. Penelitian farmakoekonomi ini bertujuan untuk melihat efektivitas biaya dari jamu saintifik dalam pengobatan osteoarthritis menggunakan perspektif pasien. Analisis efektivitas biaya dipresentasikan dalam bentuk Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER). Efektivitas terapi dilaporkan berdasarkan nilai keberhasilan terapi dan dan Quality Adjusted Life Year (QALY). Komponen biaya yang diukur meliputi biaya langsung medis maupun non-medis. Analisis sensitivitas univariat dilakukan untuk melihat pengaruh dari variable penelitian terhadap nilai ICER. Pasien berjumlah 50 orang yang berpartisipasi dalam penelitian ini dimasukkan ke dalam terapi jamu saintifik (40%) dan terapi konvensional osteoarthritis (60%). Biaya pada kelompok yang menggunakan jamu saintifik lebih tinggi jika dibandingkan dengan terapi konvensional osteoarthritis (38.993 ± 2.873 vs 31.511 ± 1.833). Efektivitas terapi jamu saintifik lebih tinggi jika dibandingkan terapi konvensional osteoarthritis namun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik (95,0% vs 93,3%; p value 0,808), begitu juga dengan *utility index* jamu saintifik yang lebih besar dibandingkan terapi konvensional osteoarthritis ($0,88 \pm 0,07$ vs $0,77 \pm 0,15$; p value 0,093). Nilai ICER untuk 1 unit penambahan efektivitas terapi bernilai Rp 437.765, sedangkan ICER untuk penambahan 1 unit kualitas hidup bernilai Rp 67.654. Faktor yang paling mempengaruhi nilai ICER adalah biaya jamu. Terapi jamu saintifik osteoarthritis merupakan terapi yang *cost-effective* dibandingkan terapi konvensional osteoarthritis.

Kata kunci: Analisis efektivitas biaya; jamu saintifik; Indonesia; osteoarthritis

Abstract. Cost Effectiveness Analysis of Scientific Jamu Therapy for Osteoarthritis Patients. Background and Objectives. Osteoarthritis is a disease with long-term therapy and has a large cost burden. This pharmacoeconomic study aims to examine the cost-effectiveness of herbal medicine in treating osteoarthritis using the patient's perspective. Cost-effectiveness analysis was presented in the form of Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER). The effectiveness of therapy is reported based on the success rate of therapy and Quality Adjusted Life Year (QALY). The cost components measured include direct medical and non-medical costs. Univariate sensitivity analysis was carried out to see the effect of the research variables on the ICER value. Fifty patients who participated in this study were included in scientific

herbal therapy (40%) and conventional osteoarthritis therapy (60%). The cost in the group using scientific herbal medicine was higher when compared to conventional osteoarthritis therapy ($38,993 \pm 2,873$ vs $31,511 \pm 1,833$). The effectiveness of scientific herbal therapy was higher than conventional therapy for osteoarthritis but the difference was not statistically significant (95.0% vs 93.3%; p value 0.808), as well as the utility index of scientific herbal medicine which was greater than conventional therapy for osteoarthritis (0.88 ± 0.07 vs 0.77 ± 0.15 ; p value 0.093). The ICER value for 1 unit of additional therapy effectiveness is Rp. 437,765, while the ICER for 1 additional unit of quality of life is Rp. 67,654. The factor that most influences the value of ICER is the cost of herbal medicine. Scientific herbal therapy for osteoarthritis is a cost-effective therapy compared to conventional osteoarthritis therapy.

Keywords: Cost-effectiveness analysis; herbal medicine; Indonesia; osteoarthritis

1. Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) merupakan bentuk radang sendi dengan progresivitas yang lambat dan menimbulkan nyeri serta disabilitas tidak hanya pada lanjut usia namun juga pada usia produktif. Data Riskesdas tahun 2018 menunjukkan 7,3% atau sekitar 19 juta masyarakat di Indonesia menderita penyakit ini, dimana jumlahnya meningkat seiring bertambahnya usia dan penderita paling banyak ada di usia > 65 tahun. Sementara itu, data proyeksi penduduk memprediksi jumlah lansia di Indonesia meningkat menjadi lebih dari 33 juta di tahun 2021 dan lebih dari 40 juta pada tahun 2030, sehingga diperkirakan jumlah penderita osteoarthritis akan terus bertambah (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Pengobatan untuk osteoarthritis umumnya bersifat simptomatis dan penggunaannya dimaksudkan untuk jangka panjang, sehingga meningkatkan resiko terjadinya efek samping yang tidak menguntungkan. Sebanyak 40% gangguan gastrointestinal dan 20% gangguan kardiovaskular pada pasien osteoarthritis dicurigai berhubungan dengan penggunaan NSAID dalam jangka panjang (Turajane *et al.*, 2009). Hasil serupa ditemukan pada penelitian Silvernstein *et al.*, (2000), dimana terapi NSAID yang diberikan pada pasien arthritis menunjukkan efek samping berupa peningkatan kejadian ulkus peptikum. Penggunaan NSAID juga dicurigai memberikan dampak peningkatan tekanan darah pada pasien arthritis, sehingga angka kejadian hipertensi lebih tinggi (23.3%) (Ruschitzka *et al.*, 2017).

Pengobatan osteoarthritis yang dilakukan dalam jangka panjang juga berdampak pada beban biaya. Di Indonesia, pasien dapat menghabiskan rata-rata Rp 364.971 ± 747.492 per bulan untuk terapi osteoarthritis (Hartanto, 2016). Sedangkan menurut National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain), (2008), lebih dari 114.000 *hip replacement* dan 35.000 *knee replacement* yang dilakukan pada pasien osteoarthritis telah menghabiskan biaya sekitar £405 juta per tahun. Beban biaya yang ditimbulkan karena penyakit OA ini tidak hanya meliputi biaya terapi, tetapi juga biaya tidak langsung berupa kehilangan produktivitas. Beban ini akan menjadi signifikan pada komunitas negara berkembang sehingga perlu dikembangkan alternatif

terapi untuk mengatasinya (National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain), 2008).

Alternatif yang dapat digunakan untuk mengatasi efek negatif dari pengobatan osteoarthritis salah satunya adalah menggunakan jamu saintifik asli Indonesia yang telah disahkan melalui Permenkes No.3 Tahun 2010 (Kementerian Kesehatan RI, 2010). Uji klinik yang dilakukan untuk membandingkan jamu saintifik dengan OAINS oral Piroxicam pada terapi osteoarthritis menghasilkan kesimpulan bahwa efektivitas terapi jamu saintifik dan Piroxicam yang diukur menggunakan metode RCT tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) sehingga dianggap memiliki khasiat yang sebanding, namun jamu saintifik tidak menimbulkan efek samping setelah pengamatan selama 28 hari (Ardiyanto *et al.*, 2016). Tambahan manfaat dari jamu saintifik tersebut perlu dikuatkan dengan adanya manfaat dari aspek farmakoekonomi. Penelitian belum dilakukan sebelumnya, maka dilakukan penelitian ini dengan tujuan untuk melihat efektivitas biaya dari jamu saintifik jika dibandingkan dengan terapi konvensional.

2. Metode

Penelitian ini dilakukan menggunakan perspektif pasien terhadap pasien osteoarthritis yang mendapatkan terapi jamu saintifik di Wisata Kesehatan Jamu (WKJ) Kalibakung dan terapi konvensional osteoarthritis di Puskesmas Kalibakung. Lama terapi yang diberikan untuk jamu saintifik selama 7 hari dan terapi konvensional selama 3 hari, perbedaan ini terjadi karena adanya perbedaan *clinical pathway* yang digunakan di masing-masing tempat pelayanan. Penelitian ini sudah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Muhammadiyah Purwokerto dengan nomor kelaikan etik KEPK/UMP/11/XII/2021. Penelitian ini menggunakan metode purposive sampling dengan kriteria inklusi adalah pasien yang telah didiagnosis dengan osteoarthritis dan telah mendapatkan terapi minimal 1 kali. Data biaya langsung medis yang meliputi biaya administrasi, biaya konsultasi dokter, biaya obat, biaya jasa apoteker, biaya embalase, dan biaya laboratorium diambil dari rekam medik, sedangkan data biaya langsung non-medis yang meliputi biaya transportasi, biaya parkir, dan biaya makan diambil dari hasil wawancara. Penelitian ini menggunakan uji statistik SPSS dan *Microsoft Excel* dalam bentuk data kategorik.

Efektivitas terapi pada pasien osteoarthritis dilihat dari penurunan derajat nyeri yang diukur oleh peneliti menggunakan *Numeric Rating Scale* (NRS) yang diadopsi dari McCaffery & Beebe (1989). Pasien diminta untuk menilai rasa sakit mereka berdasarkan skala 1-10 pada awal dan akhir terapi. Terapi dikatakan berhasil (*much better*) jika pada *baseline* $NRS \leq 4$ terjadi penurunan nyeri sebanyak 0,7 poin, pada *baseline* $NRS > 4$ sampai ≤ 7 terjadi penurunan nyeri

sebanyak 2,1 poin, dan pada *baseline* NRS $\geq 7-10$ terjadi penurunan nyeri sebanyak 2,8 poin (Salaffi *et al.*, 2004).

Nilai kualitas hidup diambil menggunakan kuisioner *European Quality of Life-5 Dimension 5 Level* (EQ5D-5L) versi Bahasa Indonesia yang diambil setelah pasien menjalani terapi. Pertanyaan yang ada pada EQ5D meliputi dimensi mobilitas, perawatan diri, aktivitas sehari-hari, rasa sakit atau ketidaknyamanan dan rasa cemas atau depresi. Pertanyaan tersebut kemudian ditanyakan kepada pasien pada sesi wawancara. Jawaban pasien diinterpretasikan ke dalam *utility index* menggunakan *value set* EQ5D versi Indonesia dengan interpretasi bahwa nilai *utility* semakin mendekati nilai 1, maka tingkat kualitas hidup pasien dianggap semakin baik (Purba *et al.*, 2017).

Biaya terapi dalam penelitian ini meliputi biaya langsung medis dan biaya langsung non-medis. Biaya medis langsung yang dihitung berupa biaya administrasi, biaya konsultasi dokter, biaya obat, biaya jasa apoteker, dan biaya embalase. Biaya langsung non-medis meliputi biaya transportasi, biaya parkir dan biaya makan yang dikeluarkan pada saat menjalani pengobatan. Biaya langsung medis diperoleh dari bagian keuangan WKJ maupun puskesmas sedangkan biaya langsung non-medis diambil dari wawancara dengan pasien.

Uji *chi Square* dan *Fisher* digunakan untuk melihat ada-tidaknya perbedaan pada karakteristik responden penelitian yang meliputi jenis kelamin, usia dan pekerjaan. Analisis efektivitas biaya dihitung menggunakan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) yang nilainya dibandingkan dengan *willingness to pay* (WTP) di Indonesia yaitu 3x nilai Produk Domestik Bruto (PDB) per kapita di tahun 2021. Mengingat PDB perkapita di Indonesia adalah 62,2 juta, maka nilai WTP dalam penelitian ini adalah 186,6 juta/*utility index*. Uji *Chi Square* dilakukan untuk mengetahui efektivitas terapi pasien osteoarthritis dan perbandingan respon dimensi EQ5D pada pasien osteoarthritis. Analisis sensitivitas satu array (*one way sensitivity analysis*) dilakukan terhadap variabel-variabel yang diprediksi dapat mempengaruhi nilai ICER yaitu biaya jamu, biaya obat konvensional, biaya jasa apoteker jamu, biaya jasa apoteker obat konvensional, nilai kualitas hidup pasien jamu, nilai kualitas hidup pasien obat konvensional dan dipresentasikan ke dalam bentuk diagram tornado (*tornado diagram*).

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik responden

Lima puluh (50) pasien osteoarthritis bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Dua puluh (20) orang pasien berasal dari WKJ dan mendapatkan terapi saintifikasi jamu, sedangkan 30 orang pasien berasal dari Puskesmas Kalibakung dan mendapatkan terapi osteoarthritis konvensional.

Karakteristik penderita osteoarthritis pada kedua kelompok terapi, yaitu pasien yang mendapatkan jamu saintifik maupun terapi konvensional, menunjukkan kemiripan dari kategori jenis kelamin, usia dan pekerjaan (p value >0.05) (Tabel 1). Sebagian besar penderita didominasi oleh perempuan (66%). Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa perempuan lebih rentan terhadap resiko osteoarthritis pinggang, lutut, dan sendi tangan dikarenakan perubahan produksi hormon estrogen terutama setelah menopause (Duha, 2019; Prieto-Alhambra *et al.*, 2014)

Pasien osteoarthritis pada penelitian ini berada pada usia lebih dari > 60 tahun (48%) dan hanya sedikit pasien yang berada pada rentang usia 30-40 tahun (10%). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang menerangkan bahwa peningkatan usia menjadi salah satu faktor resiko terjadinya osteoarthritis (Prieto-Alhambra *et al.*, 2014). Hal ini disebabkan karena penurunan metabolisme protein membuat produksi cairan sinovial berkurang, sehingga berdampak pada percepatan kerusakan pada sendi (Schmal *et al.*, 2015).

Kategori pekerjaan, ibu rumah tangga (36%) menempati prevalensi tertinggi, diikuti oleh petani (34%). Hal ini sejalan dengan penelitian Ali, (2015) dan Prieto-Alhambra *et al.*, (2014) dimana aktivitas berat yang mengandalkan kekuatan fisik akan mempercepat kerusakan sendi dan mempertinggi faktor resiko terjadinya osteoarthritis.

Tabel 1. Karakteristik responden efektivitas biaya jamu saintifik pada pasien osteoarthritis di WKJ dan Puskesmas Kalibakung. Sumber : data primer 2021.

Karakteristik	Saintifikasi Jamu		Terapi Konvensional		Total		P Value
	N	%	n	%	n	%	
Jenis Kelamin							
Laki-laki	10	50,0	12	40,0	22	44,0	0,485
Perempuan	10	50,0	18	60,0	28	66,0	
Usia							
30-40	0	0,0	5	16,7	5	10,0	0,350
40-50	3	15,0	8	26,7	11	22,0	
50-60	5	25,0	5	16,7	10	20,0	
>60	12	60,0	12	39,9	24	48,0	
Pekerjaan							
Tidak Bekerja	1	5,0	0	0,0	1	2,0	0,256
Ibu Rumah Tangga	7	35,0	11	36,7	18	36,0	
Petani	5	25,0	12	40,0	17	34,0	
Wiraswasta	5	25,0	7	23,3	12	24,0	
TNI	2	10,0	0	0,0	2	4,0	

3.2. Efektivitas terapi

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa meskipun pasien yang mendapatkan terapi jamu saintifik osteoarthritis memiliki persentase keberhasilan terapi yang lebih tinggi, namun perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik (95,0% vs 93,3%, p value 0.808) (Tabel 2). Hasil ini sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa formula jamu santifik

sebanding dengan terapi OAINS Piroxicam, tetapi memiliki keunggulan pada rendahnya efek samping (Ardiyanto *et al.*, 2016). Formula jamu saintifik yang digunakan untuk terapi osteoarthritis terdiri dari merica bolong, adas, kumis kucing, kunyit, temulawak, meniran, sembung, pegagan, secang, salam, kapulaga, alang-alang, sambiloto, pepaya, jahe, dan serah. Rimpang kunyit merupakan komponen utama jamu saintifik. Penelitian lain juga menerangkan bahwa kunyit, yang merupakan salah satu komponen utama jamu saintifik osteoarthritis, memberikan efektivitas terapi yang sebanding dengan OAINS Ibuprofen (Kuptniratsaikul *et al.*, 2014).

Tabel 2. Efektivitas biaya jamu saintifik pada pasien osteoarthritis di WKJ dan Puskesmas Kalibakung. Sumber : data primer 2021.

Keterangan	Terapi Jamu Saintifik	Terapi Konvensional	P value
Berhasil	19 (95,0%)	28 (93,3%)	0,808
Tidak berhasil	1 (5,0%)	2 (6,7%)	

3.3. Kualitas hidup

Pengukuran kualitas hidup dilakukan dengan mengisi kuisioner EQ5D ketika pasien sudah selesai menjalani terapi. Pasien yang mendapatkan terapi jamu saintifik dan terapi konvensional rata-rata memiliki prevalensi yang sama untuk dimensi mobilitas, perawatan diri, kemampuan untuk melakukan kegiatan sehari-hari dan kecemasan atau depresi, dimana jumlah yang tidak memiliki masalah lebih banyak dibanding yang memiliki masalah. Hal yang berbeda ditunjukkan pada dimensi rasa sakit atau ketidaknyamanan, dimana semua pasien (100%) baik yang mendapatkan terapi jamu saintifik maupun terapi osteoarthritis konvensional mengeluhkan rasa nyeri dan ketidaknyamanan sebagai manifestasi dari adanya penyakit osteoarthritis (Tabel 3).

Tabel 3. Perbandingan respon dimensi EQ5D pada pasien osteoarthritis di WKJ dan Puskesmas Kalibakung. Keterangan = *: perbedaan tidak signifikan ($P > 0.05$).

Dimensi	Level	Terapi Jamu Saintifik (N=20)	Terapi Konvensional (N=30)
Mobilitas (%)	Tidak ada masalah	18 (90.00)	18 (60,00)
	Ada masalah	2 (10.00)	12 (40,00)
Perawatan Diri (%)	Tidak ada masalah	20 (100.0)	21 (70,00)
	Ada masalah	0 (00.00)	9 (30,00)
Kegiatan Sehari-hari (%)	Tidak ada masalah	17 (85.00)	16 (53,33)
	Ada masalah	3 (15.00)	14 (46,67)
Rasa Nyeri / Ketidaknyamanan (%)	Tidak ada masalah	0 (00.00)	0 (0,00)
	Ada masalah	20 (100.0)	30 (100,00)
Kecemasan / Depresi (%)	Tidak ada masalah	18 (90.00)	26 (86,67)
	Ada masalah	2 (10.00)	4 (13,33)
EQ-5D VAS, mean $\pm$ SD		40 $\pm$ 6,04*	41 $\pm$ 6,81*
EQ-5D Indeks, mean $\pm$ SD		0,88 $\pm$ 0,07*	0,77 $\pm$ 0,15*

Nilai EQ5D VAS jamu saintifik relatif lebih rendah jika dibandingkan terapi konvensional (41 ± 6.81 vs 40 ± 6.04 , p value 0.477). Sebaliknya, nilai utilitas pada jamu saintifik relatif lebih tinggi jika dibandingkan terapi konvensional (0.88 ± 0.07 vs 0.77 ± 0.15 , p value 0.093). Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian kualitas hidup lain menggunakan kuisioner EQ5D yang dilakukan oleh (Yuswar *et al.*, 2019) dimana nilai VAS dan utilitas berbanding lurus. Hasil relatif sebanding antara nilai EQ-VAS dan EQ-5D juga dilaporkan pada penelitian (Park *et al.*, 2020; Setiawan *et al.*, 2018). Perbedaan hasil ini terjadi karena akurasi yang rendah dari responden dalam menentukan skor VAS sebagai akibat dari ketidakpahaman pasien terhadap pentingnya akurasi penilaian skor VAS.

3.4. Biaya terapi

Biaya terapi pasien osteoarthritis per kunjungan yang merupakan penjumlahan dari biaya langsung medis maupun non-medis. Hasilnya menunjukkan (Tabel 4) bahwa biaya terapi jamu saintifik lebih tinggi dibandingkan terapi konvensional (38.993 ± 2.873 vs 31.511 ± 1.833). Perbedaan biaya terbesar dari kedua kelompok terdapat pada biaya transportasi (6.492 ± 2.622). Hal ini disebabkan karena rata-rata pasien yang mendapatkan terapi di Puskesmas Kalibakung berdomisili relatif lebih dekat jika dibandingkan dengan pasien di Wisata Kesehatan Jamu Kalibakung yang domisilinya lebih beragam dan lebih jauh. Hasil penelitian ini sejalan dengan laporan (Febriyanti *et al.*, 2014) dimana biaya terapi jamu saintifik lebih mahal dibandingkan terapi konvensional.

Tabel 4. Komponen biaya terapi pasien osteoarthritis di WKJ dan Puskesmas Kalibakung per kunjungan. Sumber: data primer.

Jenis Biaya	Santifikasi Jamu		Terapi Konvensional	
	Mean	SD	Mean	SD
Administrasi	3.200	0	10.000	0
Konsultasi Dokter	4.800	0	4.000	0
Obat	2.943	600	3.694	1.984
Jasa Apoteker	9.000	0	1.400	0
Embalase	1.200	0	250	0
Laboratorium	0	-	0	-
Transportasi	15.759	5.684	9.267	3.062
Parkir	0	-	1.000	0
Makan	2.100	6.828	1.900	4.700
Total	38.993	2.873	31.511	1.833

3.5. Cost Effectiveness Analysis (CEA)

Analisis efektivitas biaya menunjukkan bahwa untuk mendapatkan 1 tambahan pasien yang berhasil di terapi menggunakan santifikasi jamu, maka perlu tambahan biaya sebesar Rp 437.765,-. Analisis Utilitas Biaya menunjukkan bahwa untuk mendapatkan tambahan 1 unit kualitas hidup, diperlukan tambahan biaya sebesar Rp 67.654,-. Hasil penelitian ini dapat diartikan bahwa terapi jamu saintifik merupakan terapi yang sangat *cost effective* jika

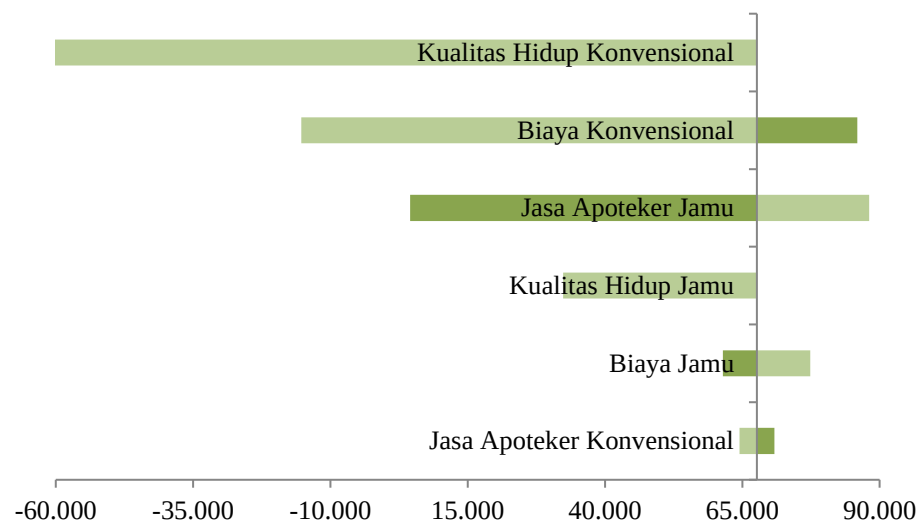
dibandingkan dengan terapi konvensional karena nilai ICER yang dihasilkan jauh berada dibawah nilai WTP yaitu 186,6 juta rupiah (Tabel 5).

3.6. Analisis sensitivitas

Hasil analisis sensitivitas yang ditunjukkan pada diagram tornado pada penelitian ini (Gambar 1) menunjukkan bahwa variabel yang paling berpengaruh terhadap perubahan nilai ICER adalah kualitas hidup pasien yang mendapatkan terapi konvensional osteoarthritis dan biaya terapi konvensional. Namun, perubahan yang dihasilkan dari kedua variabel ini tidak mengubah keputusan atau rekomendasi yang dihasilkan karena perubahan nilai ICER tetap berada di bawah nilai WTP yang digunakan.

Tabel 5. Perhitungan analisis efektivitas biaya jamu saintifik osteoarthritis dibandingkan dengan terapi konvensional. Sumber: data primer penelitian.

Terapi	Besaran		Selisih		ICER
	Biaya (Rp)	Efektivitas	Biaya (Rp)	Keberhasilan	
Keberhasilan Terapi					
Terapi Konvensional	31.551	0.93	-	-	-
Jamu Saintifik	38.993	0.95	7.442	0.017	437.765
Kualitas Hidup					
Terapi Konvensional	31.551	0.77	-	-	-
Jamu Saintifik	38.993	0.88	7.442	0.11	67.654



Gambar 1. Analisis sensitivitas univariat terhadap parameter yang berpengaruh terhadap nilai ICER.

3.7. Keterbatasan penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain durasi pemberian terapi jamu saintifik dan terapi konvensional tidak sebanding (3 hari vs 7 hari). Hal ini dikarenakan adanya perbedaan kebijakan klinis dari kedua tempat pengambilan sampel dimana pasien osteoarthritis mendapatkan terapi dengan durasi yang berbeda. Idealnya, durasi waktu pengukuran terapi sebanding agar pengukuran hasil efektivitas terapi lebih akurat. Selain itu, nilai EQ-5D VAS tidak sejalan dengan nilai indeks yang diperoleh. Skor VAS pada kuisioner EQ5D digunakan untuk menilai derajat kesehatan responden, dimana semakin tinggi nilainya, maka kesehatan

responden dianggap semakin baik. Umumnya skor VAS dan utilitas sejalan, karena keduanya menggambarkan kualitas hidup pasien.

Salah satu alasan mengapa jamu saintifik dipilih sebagai pengobatan alternatif adalah karena efek sampingnya dinilai lebih rendah daripada pengobatan konvensional. Efek samping berpengaruh pada biaya pengobatan karena diperlukan obat tambahan untuk menekan efek samping tersebut. Efek samping juga berpengaruh pada efektivitas terapi dan kualitas hidup pasien, sehingga akan mempengaruhi nilai *cost-effective* suatu terapi. Terakhir, penelitian ini tidak memasukkan data biaya tidak langsung (*Productivity loss*) yang mungkin dapat mempengaruhi nilai ICER.

Kesimpulan

Terapi jamu saintifik osteoarthritis merupakan terapi yang *cost-effective* dibandingkan terapi konvensional osteoarthritis.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini dapat dilakukan dengan baik berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, untuk itu saya mengucapkan terima kasih kepada Wisata Kesehatan Jamu Kalibakung dan Puskesmas Kalibakung yang telah bersedia bekerjasama untuk penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Ali, W. A. H. B. W. (2015). Prevalensi dan Distribusi Osteoarthritis Lutut Berdasarkan Karakteristik Sosio-Demografi dan Faktor Risiko di Wilayah Kerja Puskesmas Susut I, Kecamatan Susut, Kabupaten Bangli Pada Tahun 2014. *Intisari Sains Medis*, 4(1), 32-41.
- Ardiyanto, D., Triyono, A., Astana, P. R. W., dan Mana, T. A. (2016). Clinical Trial of Osteoarthritis Jamu Formula Compare to Piroxicam. *National Institute of Health Research and Development, Indonesian Ministry of Health*. 7(2), 84–92.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain). (2008). *Osteoarthritis: National Clinical Guidelines for Care and Management in Adults*. London : Royal College of Physicians.
- Duha, A. (2019). Hubungan Faktor Individu berupa Usia, Jenis Kelamin, Indeks Massa Tubuh (IMT) Life Style Pada Penderita Osteoarthritis Knee. *Doctoral dissertation*, Universitas Aisyiyah Yogyakarta.
- Febriyanti, R. M., Maesaroh, I., Supriyatna, S., Sukandar, H., dan Maelaningsih, F. S. (2014). Pharmacoeconomics Analysis of Scientification of Antihypertensive, Antihyperglycemic, Antihypercholesterolemic, and Antihyperuricemic Jamu. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1(2), 39–46.
- Hartanto, D. (2016). Cost Analisis Of Osteoarthritis In Rsup Dr Sardjito Yogyakarta. *Doctoral dissertation*, Universitas Gadjah Mada
- Kementerian Kesehatan RI. (2010). *Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 003/MENKES/PER/1/2010 Tentang Saintifikasi Jamu Dalam Penelitian Berbasis Pelayanan Kesehatan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. (2017). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2017*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

- Kuptniratsaikul, V., Dajpratham, P., Taechaarpornkul, W., Buntragulpoontawee, M., Lukkanapichonchut, P., Chootip, C., Saengsuwan, J., Tantayakom, K., dan Laongpech, S. (2014). Efficacy and Safety of Curcuma Domestica Extracts Compared with Ibuprofen in Patients with Knee Osteoarthritis: A Multicenter Study. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 451–458. <https://doi.org/10.2147/cia.s58535>
- McCaffery, M., dan Beebe, A. (1989). The Numeric Pain Rating Scale Instructions. *Pain: Clinic manual for nursing practice*.
- Park, M. S., Kang, C. N., Lee, W. S., Kim, H. J., Lee, S., Kim, J. H., Shin, S. J., dan Moon, S. H. (2020). A Comparative Study of The Efficacy of NAXOZOL Compared to Celecoxib In Patients With Osteoarthritis. *PLoS ONE*, 15(1), 1–14.
- Prieto-Alhambra, D., Judge, A., Javaid, M. K., Cooper, C., Diez-Perez, A., dan Arden, N. K. (2014). Incidence and Risk Factors for Clinically Diagnosed Knee, Hip and Hand Osteoarthritis: Influences of Age, Gender and Osteoarthritis Affecting Other Joints. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(9), 1659–1664.
- Purba, F. D., Hunfeld, J. A. M., Iskandarsyah, A., Fitriana, T. S., Sadarjoen, S. S., Ramos-Góñi, J. M., Passchier, J., dan Busschbach, J. J. V. (2017). The Indonesian EQ-5D-5L Value Set. *PharmacoEconomics*, 35(11), 1153–1165.
- Ruschitzka, F., Borer, J. S., Krum, H., Flammer, A. J., Yeomans, N. D., Libby, P., Lüscher, T. F., Solomon, D. H., Husni, M. E., Graham, D. Y., Davey, D. A., Wisniewski, L. M., Menon, V., Fayyad, R., Beckerman, B., Iorga, D., Lincoff, A. M., dan Nissen, S. E. (2017). Differential Blood Pressure Effects of Ibuprofen, Naproxen, And Celecoxib in Patients with Arthritis: The PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *European Heart Journal*, 38(44), 3282–3292.
- Salaffi, F., Stancati, A., Silvestri, C. A., Ciapetti, A., dan Grassi, W. (2004). Minimal Clinically Important Changes in Chronic Musculoskeletal Pain Intensity Measured on A Numerical Rating Scale. *European Journal of Pain*. 8, 283–291.
- Schmal, H., Henkelmann, R., Mehlhorn, A. T., Reising, K., Bode, G., Südkamp, N. P., dan Niemeyer, P. (2015). Synovial Cytokine Expression in Ankle Osteoarthritis Depends on Age and Stage. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 23(5), 1359–1367.
- Setiawan, D., Dusafitri, A., Galistiani, G. F., van Asselt, A. D. I., dan Postma, M. J. (2018). Health-Related Quality of Life of Patients with HPV-Related Cancers in Indonesia. *Value in Health Regional Issues*, 15, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2017.07.010>
- Silverstein, F., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., Stenson, W. F., Burr, A. M., Zhao, W. W., Kent, J. D., Lefkowitz, J. B., dan Geis, G. S. (2000). Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib Vs Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs For Osteoarthritis And Rheumatoid Arthritis: The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 284(10), 1247–1255.
- Turajane, T., Wongbunnak, R., Patcharatrakul, T., Ratansumawong, K., Poigampetch, Y., dan Songpatanasilp, T. (2009). Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 92(6).
- Yuswar, M. A., Susanti, R., dan Az-zahra, N. S. (2019). Pengukuran Kualitas Hidup Pasien Pengguna Antihipertensi dengan European Quality of Life 5 Dimensions (EQ5D) Questionnaire dan Visual Analog Scale (VAS). *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 2(2), 93–99. <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i2.123>



Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) Pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin

Ayu Pratama Kinanti, Apriani Lestari, Zukhrufina Muthiah Nabilah, Rizqina Maulida, Tri Cahyani Widiastuti, dan Naelaz Zukhruf Wakhidatul Kiromah*

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Gombong, Jl. Yos Sudarso 461, Gombong, Kebumen, Jawa Tengah, Indonesia, 54411.

*email korespondensi: naelaz.zukhruf@unimugo.ac.id

Diterima 29 Agustus 2022, Disetujui 03 April 2023, Dipublikasi 30 Maret 2023

Abstrak: Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah tubuh atau hiperglikemia. Pemberian obat antidiabetes oral merupakan salah satu terapi farmakologi penyakit diabetes, namun penggunaan obat antidiabetes jangka panjang dapat menimbulkan efek samping dan membutuhkan biaya yang cukup mahal. Tanaman ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) merupakan salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan diabetes melitus dengan efek samping minimal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas dan dosis efektif ekstrak etanol daun ganitri sebagai antidiabetes pada tikus yang diinduksi streptozotocin. Metode penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium menggunakan tanaman ekstrak etanol daun ganitri dengan subjek penelitian tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*). Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), kontrol positif (*Amaryl* 0,036 mg/kgBB), kelompok ekstrak etanol daun ganitri dosis 50, 100 dan 200 mg/kgBB. Penelitian ini menggunakan model tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin 40 mg/kgBB secara intra peritoneal. Perlakuan diberikan secara peroral selama 21 hari dan dilakukan pengukuran kadar gula darah tiap 7 hari menggunakan alat glukometer. Hasil pengukuran kadar glukosa darah dihitung % penurunan dan dianalisis menggunakan program statistik SPSS 16. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun ganitri dosis 200 mg/kgBB secara signifikan mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dengan nilai Sig. 0,017 ($p < 0,05$). Ekstrak etanol daun ganitri secara signifikan memiliki efek antidiabetes terhadap tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin dengan dosis efektif 200 mg/kgBB ($p < 0,05$).

Kata kunci: Antidiabetes; ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.); streptozotocin

Abstract. Antidiabetic Activity Test of Ethanol Extract Ganitri Leaves (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) In Male Wistar Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Streptozotocin. Diabetes mellitus is a metabolic disorder of carbohydrates, fats and proteins characterized by increased body blood sugar levels or hyperglycemia. Administration of oral antidiabetic drugs is one of the pharmacological therapies for diabetics, but long-term use of oral antidiabetic drugs can cause side effects and requires a fairly expensive cost. Ganitri plant (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) is one of the natural plant that can be used as an alternative treatment for diabetes mellitus with minimal side effects. The purpose of this study was to determine the effect and effective dose of ethanol extract of ganitri leaves (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) as antidiabetes in streptozotocin-induced rats. This research method is a laboratory experimental study using ethanol extract of ganitri leaves with male white rats of the wistar strain (*Rattus norvegicus*) as the research subjects. The test animals were divided into 5 treatment groups,

namely negative control (Na-CMC 0.5%), positive control (*Amaryl* 0.036 mg/kgBW), ethanol extract group of ganitri leaves doses of 50, 100 and 200 mg/kgBB. This study used a diabetic rat model that was induced by streptozotocin 40 mg/kgBB intra peritoneally. The treatment was given orally for 21 days and blood sugar levels were measured every 7 days using a glucometer. The results of the measurement of blood glucose levels were calculated as % decrease and analyzed using the SPSS 16 statistical program. The results showed that the administration of ethanol extract of ganitri leaves at doses of 50, 100 and 200 mg/kgBW with a percent reduction value of 6%, 28%, 53% was significantly able to reduce blood glucose levels in streptozotocin-induced diabetic rats ($p < 0,05$). Ethanol extract of ganitri leaves had a significant antidiabetic effect on streptozotocin-induced diabetic rats with an effective dose of 200 mg/kgBW ($p < 0,05$).

Keywords: Antidiabetic; ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.); streptozotocin

1. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah tubuh yang dapat menyerang semua golongan usia. Tahun 2019 sedikitnya terdapat 463 juta orang berusia 20-79 tahun menderita diabetes melitus dengan prevalensi sebesar 9,3% di seluruh dunia. Indonesia merupakan salah satu negara yang masuk dalam kategori 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak peringkat ke-7 di dunia dengan jumlah penderita sebesar 10,7 juta. Prevalensi penyakit diabetes berdasarkan data Rikesdas menunjukkan angka 6,9% pada tahun 2013 dan mengalami peningkatan di tahun 2018 sebesar 8,5%. Kasus diabetes melitus di Kabupaten Kebumen mengalami peningkatan dari tahun 2018 sebesar 7.274 menjadi 13.110 kasus di tahun 2019 (Kemenkes RI, 2019).

Penyakit diabetes melitus dapat diakibatkan oleh adanya resistensi insulin, sekresi insulin yang tidak mencukupi atau keduanya (Dipiro *et al.*, 2015). Sekresi insulin dapat mengalami penurunan yang disebabkan oleh beberapa hal, salah satunya adalah adanya kerusakan sel β pankreas (Hasdianah, 2012). Kerusakan jaringan pada sel β pankreas dapat disebabkan oleh radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS), sehingga menurunkan produksi insulin (Prawitasari, 2019). Terapi farmakologi dari penyakit diabetes melitus yaitu pemberian obat antidiabetes oral dan insulin (Kemenkes RI, 2019). Penggunaan obat antidiabetes oral jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti mual, diare ringan, kembung, rasa lelah, gangguan ginjal bahkan hipoglikemik. Jangka waktu pengobatan yang lama relatif mengeluarkan biaya yang cukup mahal (Depkes RI, 2005).

Penggunaan tanaman sebagai pengobatan herbal cenderung meningkat akibat adanya fenomena *back to nature* dan krisis ekonomi yang mengakibatkan turunnya daya beli masyarakat terhadap obat-obatan modern yang relatif lebih mahal dan dianggap memiliki efek samping yang membahayakan (Kurniawan *et al.*, 2022). Penelitian Novianti (2017), menyebutkan bahwa banyak masyarakat yang telah menggunakan berbagai macam tanaman

untuk mengobati berbagai macam penyakit yang dialami dibandingkan menggunakan obat modern.

Tumbuhan ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) merupakan tumbuhan yang berasal dari negara subtropis dan tersebar luas di beberapa negara Asia Tenggara salah satunya di Indonesia (Rachman, 2012). Tanaman ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dapat dimanfaatkan sebagai alternatif pengobatan diabetes melitus dengan efek samping minimal yang dapat digunakan untuk mengendalikan kadar glukosa darah disamping modifikasi gaya hidup seperti diet dan olahraga. Hasil skrining fitokimia daun ganitri menunjukkan bahwa daun ganitri mengandung senyawa flavonoid dan tanin, yang berperan sebagai antidiabetes (Shah *et al.*, 2011).

Flavonoid dan tanin memiliki aktivitas antidiabetes dengan kemampuannya sebagai antioksidan (Hilma *et al.*, 2020). Flavonoid dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan kemampuannya dalam menghambat kerusakan sel β pankreas dari reaksi peroksidasi berantai yang disebabkan oleh *Reactive Oxygen Species* (Wahyuono *et al.*, 2017; Prawitasari, 2019). Penelitian Sasmita *et al.*, (2017), flavonoid mampu meregenerasi sel β pankreas dan membantu merangsang sekresi insulin. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Rao *et al.*, (2012), menyatakan ekstrak akuades daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) berbasis kitosan dengan dosis 200 mg/kgBB menunjukkan potensi efek antidiabetes pada tikus yang diinduksi streptozotocin.

Aktivitas antidiabetes daun ganitri telah dilakukan pengujian di luar negeri khususnya di Negara India dengan menggunakan pelarut akuades, sedangkan pengujian aktivitas antidiabetes daun ganitri dengan menggunakan pelarut etanol belum pernah dilakukan (Rao *et al.*, 2012). Etanol dipilih sebagai pelarut dikarenakan etanol memiliki kelebihan dalam menyari senyawa kimia lebih banyak dan sulit ditumbuhi jamur atau bakteri dibandingkan dengan akuades (Sa'adah *et al.*, 2017; Riwanti *et al.*, 2020). Etanol memiliki gugus OH (gugus hidroksil) yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan gugus OH senyawa flavonoid untuk meningkatkan kelarutan senyawa flavonoid dalam etanol. Etanol 70% efektif untuk melarutkan senyawa flavonoid yang memiliki berat molekul rendah (Riwanti *et al.*, 2020).

Kasus diabetes melitus memiliki prevalensi yang tinggi dengan adanya potensi tumbuhan ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) sebagai alternatif pengobatan antidiabetes alami yang memiliki efek samping relatif lebih sedikit dan harga yang terjangkau, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dan dosis efektif ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) sebagai antidiabetes pada tikus yang diinduksi streptozotocin.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Bahan yang digunakan, yaitu daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.), hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar sebanyak 25 ekor, akuades (Smartlab), asam klorida (Merck; Darmstadt, Jerman), besi (III) klorida (Merck; Darmstadt, Jerman), asam sitrat (Merck), natrium hidroksida (Merck; Darmstadt, Jerman), n-heksan (Merck; Darmstadt, Jerman), kloroform (Merck; Darmstadt, Jerman), asam asetat anhidrat (Merck; Darmstadt, Jerman), asam sulfat (Merck; Darmstadt, Jerman), butanol (Merck; Darmstadt, Jerman), asam asetat (Merck; Darmstadt, Jerman), etanol 70% (Merck; Darmstadt, Jerman), metanol (Merck; Darmstadt, Jerman), etil asetat (Merck; Darmstadt, Jerman), glimepiride (Amaryl), plat silika gel GF₂₅₄ (Merck; Darmstadt, Jerman), kuersetin (Sigma Aldrich; St. Louis, MO), asam tanat (Sigma Aldrich; St. Louis, MO), serbuk magnesium (Merck; Darmstadt, Jerman), streptozotocin (BioWorld), Na-CMC (AloinLabora), pakan standar, kertas saring, *handscoon*, alumunium foil, dan tisu.

2.2. Alat

Alat yang digunakan, yaitu gelas beker (Iwaki Pyrex, Jepang), gelas ukur (Iwaki Pyrex, Jepang), labu ukur (Iwaki Pyrex, Jepang), cawan porselen, tabung reaksi (Iwaki Pyrex, Jepang), vortex mixer (Biobase, China), rak tabung, timbangan analitik (Biobase, China), timbangan tikus, blender (Philips), bejana maserasi, oven (Biobase, China), *rotary evaporator* (Biobase, China), desikator (Biobase, China), lampu ultraviolet 254 dan 366 nm (Biobase, China), vial, kompor listrik (Maspion), *waterbath* (Biobase, China), penjepit tabung, mortir dan stamper, pipet tetes, pipa kapiler, batang pengaduk, corong kaca, ayakan mesh 40, oral sonde, spuit 3 cc dan 5 cc (Terumo), kandang hewan, botol minum tikus, tempat pakan tikus, kain hitam, glukometer (*Gluko-Dr*), *glukotest strip test*, laptop, kamera dokumentasi, dan alat tulis.

2.3. Metode

2.3.1. Pembuatan simplisia daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.)

Hasil determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Universitas Gadjah Mada dengan Surat Keterangan No. 014767/S.Tb/XIII/2019. Daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) yang diperoleh dari Desa Pagebangan, Karanggayam, Kebumen, memiliki spesies *Elaeocarpus ganitrus* Roxb. Daun yang diperoleh dicuci menggunakan air bersih, kemudian dijemur dibawah sinar matahari selama 3 hari dan ditutup menggunakan kain hitam selama penjemuran. Daun ganitri kering selanjutnya disortasi kering dan dihaluskan menggunakan alat blender. Serbuk simplisia disimpan dalam plastik untuk mencegah lembab dan kontaminasi bahan pengotor lainnya (Mayasari & Laoli, 2018)..

2.3.2. Ekstraksi daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.)

Ekstraksi daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dilakukan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10 selama 72 jam dan dilakukan pengadukan setiap hari selama 30 menit. Maserat yang diperoleh disaring dan diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40°C kemudian dipekatkan menggunakan waterbath untuk mendapatkan ekstrak kental. Ekstrak kental daun ganitri harus disimpan di lemari pendingin pada suhu 4°C (Joshi *et al.*, 2020).

2.3.3. Skrining fitokimia ekstrak daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.)

- Flavonoid

Uji flavonoid dilakukan dengan 2 metode, yakni metode pereaksi basa dengan melarutkan ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) ke dalam pelarut akuades, lalu tambahkan beberapa tetes NaOH 20% hingga terbentuk warna kuning. Ekstrak positif mengandung senyawa flavonoid apabila warna kuning memudar saat ditambahkan dengan HCl (Talukdar *et al.*, 2017). Metode selanjutnya yakni metode *wilsatter* dengan mencampurkan 4 ml larutan ekstrak etanol daun ganitri ke dalam 1,5 ml metanol 50%, larutan dipanaskan dan ditambahkan logam Mg. Penambahan 5-6 tetes HCl encer akan mengubah warna larutan menjadi warna merah atau orange yang menandakan ekstrak positif mengandung senyawa flavonoid (Jayashree *et al.*, 2016).

- Tanin

Ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dilarutkan ke dalam akuades dan disaring, kemudian tambahkan 1-3 tetes pereaksi FeCl₃ 1%. Timbulnya warna hitam atau biru kehijauan menandakan ekstrak positif mengandung senyawa tanin (Talukdar *et al.*, 2017).

- Saponin

Ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) sejumlah 0,5 gram dilarutkan ke dalam 10 ml akuades panas lalu dinginkan. Larutan ekstrak digojoy dengan kuat selama 10 detik. Ekstrak positif mengandung senyawa saponin jika terbentuk busa stabil selama 10 menit dengan ketinggian 1-10 cm (Rachman, 2012).

- Triterpenoid dan Steroid

Senyawa triterpenoid dan steroid dilakukan pemeriksaan dengan cara melarutkan ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) sebanyak 0,5 gram ke dalam 0,5 ml kloroform dan tambahkan asam asetat anhidrat sebanyak 0,5 ml, kemudian tambahkan 2 ml asam sulfat pekat melalui dinding tabung. Ekstrak dikatakan mengandung senyawa triterpenoid jika terbentuk cincin berwarna kecoklatan atau violet pada perbatasan larutan, sedangkan

terbentuknya cincin berwarna biru kehijauan menunjukkan adanya senyawa steroid dalam ekstrak (Julianto, 2019).

2.3.4. Identifikasi senyawa menggunakan kromatografi lapis tipis

Pengujian KLT dilakukan untuk mengetahui adanya senyawa flavonoid dan tanin dalam ekstrak. Pemeriksaan ini menggunakan fase diam plat silika gel GF₂₅₄ dan fase gerak yang digunakan pada pemeriksaan senyawa flavonoid adalah campuran etil asetat : n-heksan dengan perbandingan 7:3, sedangkan pada senyawa tanin adalah campuran butanol : asam asetat : akuades dengan perbandingan 4:1:5. Pembanding yang digunakan yakni kuersetin (flavonoid) dan asam tanat (tanin). Hasil kromatogram dapat diidentifikasi menggunakan penampak bercak ammonia dan FeCl₃. Kromatogram diamati dibawah sinar tampak, sinar UV 254 dan 366 nm untuk melihat fluoresensi bercak dan dihitung nilai R_f.

2.3.5. Uji aktivitas antidiabetes ekstrak daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.)

Tikus jantan digunakan karena memiliki status biologis yang lebih stabil dibandingkan tikus betina dan tidak terpengaruh oleh siklus estrus. Tikus yang digunakan memiliki berat badan 150-200 gram dan usia 3-4 bulan (Tandi, 2017). Tikus diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari dan diukur berat badan serta kadar glukosa darah awal menggunakan alat glukometer. Kadar gula darah diukur dengan cara mengambil darah melalui pembuluh darah vena ekor yang dilukai. Kadar glukosa darah tikus sehat (normal) yaitu 55-135 mg/dL (Marcendes, 2017). Tikus dibuat diabetes dengan penginduksian Streptozotocin dosis 40 mg/kgBB secara intraperitoneal (Mangela *et al.*, 2019). Streptozotocin merupakan agen diabetogenik yang digunakan sebagai sumber radikal bebas karena bersifat toksik terhadap sel β pankreas. Mekanisme kerja streptozotocin dalam meningkatkan glukosa darah yakni disebabkan oleh sifat toksiknya yang dimediasi oleh *reactive oxygen species* (ROS) dengan cara membentuk radikal bebas sehingga menimbulkan kerusakan sel β pankreas dan menyebabkan gangguan produksi insulin (Bisala *et al.*, 2019). Tikus dinyatakan telah mengalami diabetes setelah hari ketiga pemberian streptozotocin dan dilakukan pengujian kadar gula darah menunjukkan nilai >200 mg/dl atau telah melebihi kadar glukosa darah normal tikus (>135 mg/dl) (Hikmah, 2014).

Tikus sejumlah 25 ekor yang telah dinyatakan diabetes dibagi menjadi 5 kelompok untuk diberi perlakuan sekali sehari secara peroral selama 21 hari dengan pembagian kelompok sebagai berikut, kelompok 1 (Na-CMC 0,5%) sebagai kontrol negatif, kelompok 2 (*Amaryl* 0,036 mg/kgBB) sebagai kontrol positif, kelompok 3 diberikan ekstrak dosis 50 mg/kgBB, kelompok 4 diberikan ekstrak dosis 100 mg/kgBB dan kelompok 5 diberikan ekstrak dosis 200 mg/kgBB. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan setiap 7 hari sekali yakni pada hari ke-7, 14 dan 21 menggunakan alat glukometer.

2.3.6. Teknik analisis data

Penurunan kadar gula darah dapat dihitung dengan menggunakan rumus % penurunan pada Persamaan 1. Hasil perhitungan persentase penurunan selanjutnya dianalisis secara statistik menggunakan program software SPSS 16 dan dianalisis menggunakan uji komparatif Anova (*One Way Anova*) dengan taraf kepercayaan 95%, selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan. Hasil pengujian menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan apabila nilai $p < 0,05$.

$$\% \text{Penurunan} = \frac{\text{Kadar gula darah awal (H0)} - \text{Kadar gula darah akhir (H21)}}{\text{Kadar gula darah awal (H0)}} \times 100\%$$

Persamaan 1. Persentase penurunan kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang telah dinyatakan diabetes (Amir *et al.*, 2020).

3. Hasil dan Pembahasan

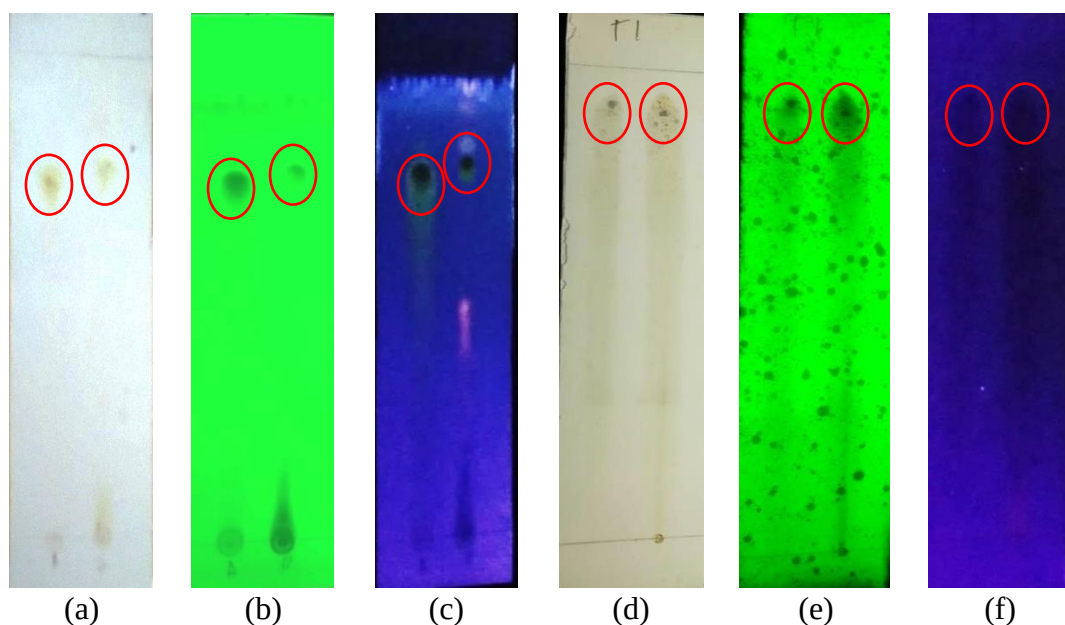
Simplisia daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) yang telah diserbuk diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% dan didapatkan ekstrak kental sebesar 114,53 gram dengan rendemen 36%. Hasil uji tabung pada Tabel 1, menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun ganitri mengandung senyawa flavonoid, tanin, saponin, dan triterpenoid. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Kiromah *et al.*, (2020), dimana ekstrak etanol daun ganitri terdapat senyawa flavonoid, tanin, saponin dan triterpenoid dalam ekstrak etanol daun ganitri.

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol simplisia daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.).

Skrining	Pereaksi	Hasil	Keterangan
Flavonoid			
Uji pereaksi basa	NaOH	Orange	Positif
Uji wilsatter	HCl dan Mg	Orange	Positif
Tanin	FeCl ₃	Hitam	Positif
Saponin	Kocok kuat	Timbul busa	Positif
Triterpenoid	Lieberman-Burchard	Cincin kecoklatan	Positif

Hasil uji KLT ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dengan menggunakan dua fase gerak etil asetat:n-heksan (7:3) dan butanol:asam asetat:akuades (4:1:5), menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun ganitri mengandung senyawa flavonoid jenis kuersetin dan tanin. Ekstrak mengandung senyawa flavonoid yang ditandai dengan terbentuknya warna hijau pada sinar UV 366 nm (Gambar 1) dan nilai R_f yang mendekati pembanding kuersetin 0,83. Gambar 1 menunjukkan ekstrak etanol daun ganitri juga mengandung senyawa tanin yang ditandai dengan terbentuknya warna hitam pada sinar UV 254 dan 366 nm serta memiliki nilai R_f yang mendekati pembanding asam tanat 0,93. Hasil ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekstrak etanol daun ganitri mengandung senyawa flavonoid jenis kuersetin dan tanin (Shah *et al.*, 2011).

Ekstrak kental yang diperoleh selanjutnya dilakukan pengujian pada hewan uji tikus wistar jantan. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan setiap minggu, untuk memastikan bahwa penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian perlakuan telah stabil. Hasil rata-rata pengukuran kadar glukosa darah tikus setelah penginduksian streptozotocin (H-0) menunjukkan kadar glukosa darah tidak normal (>135 mg/dl), sehingga dapat dinyatakan bahwa setiap kelompok perlakuan telah mengalami diabetes melitus seperti yang ditunjukkan Tabel 2. Perlakuan selama 21 hari setiap kelompok perlakuan mengalami penurunan kadar glukosa darah, kecuali kontrol negatif yang tidak menunjukkan penurunan kadar glukosa darah, hal tersebut dikarenakan pada kelompok kontrol negatif hanya diberikan Na-CMC 0,5%, dimana senyawa ini merupakan senyawa yang tidak memiliki efek antidiabetes, sehingga tidak dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes (Dewi *et al.*, 2016).



Gambar 1. Hasil uji KLT ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dengan menggunakan dua fase gerak etil asetat:n-heksan (7:3) dan butanol:asam asetat:akuades (4:1:5). Keterangan: (a) Pengamatan flavonoid pada sinar tampak, (b) Pengamatan flavonoid pada sinar UV 254 nm, (c) Pengamatan flavonoid pada sinar UV 366 nm, (d) Pengamatan tanin pada sinar tampak, (e) Pengamatan tanin pada sinar UV 254 nm, (f) Pengamatan tanin pada sinar UV 366 nm.

Persentase penurunan kadar glukosa darah tikus terbesar terlihat pada kelompok perlakuan 5 yang diberikan ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dosis 200 mg/kgBB dengan nilai persentase penurunan sebesar 53% seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2. Nilai ini menunjukkan hasil yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok perlakuan kontrol positif dengan nilai 41%, jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, nilai persentase penurunan kadar glukosa darah pada berbagai variasi konsentrasi ekstrak menunjukkan hasil yang lebih besar dibandingkan dengan persentase penurunan dari kontrol

negatif CMC-Na 0,5% yang bernilai -6%. Dosis ekstrak semakin tinggi yang diberikan maka efek yang ditimbulkan juga akan semakin besar. Hal ini disebabkan karena tingginya dosis yang diberikan sehingga konsentrasi senyawa aktif pada ekstrak juga semakin tinggi dan kemampuan daya antidiabetesnya akan semakin kuat (Purwaningdyah *et al.*, 2015).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rao *et al.*, (2012), mengenai efek hipoglikemik dan antidiabetes pada ekstrak akuades daun ganitri dengan basis kitosan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah yang paling efektif terdapat pada ekstrak dengan dosis 200 mg/kgBB, dimana dosis ini merupakan varian dosis yang paling tinggi. Penelitian mengenai uji aktivitas antidiabetes pada daun ganitri juga pernah dilakukan oleh Bualee *et al.*, (2007), menunjukkan bahwa ekstrak akuades daun ganitri pada dosis 0,001 g/kgBB secara signifikan dapat mengurangi efek diabetes dan memiliki efek hipoglikemik pada tikus yang diinduksi aloksan.

Tabel 2. Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotocin dan beberapa perlakuan dengan pemberian ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.). Keterangan: perbedaan huruf menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap kontrol positif. a : Sig. 0.000, b : Sig. 0.000, c : Sig. 0.000, d : Sig. 0.010, e : Sig. 0.017.

Kelompok	Kadar Glukosa Darah (mg/dl) (Mean±SD)				% Penurunan
	H-0	H-7	H-14	H-21	
Kontrol Positif	148±7,906	119±12,137	105±6,907	87±15,466	41 ^a
Kontrol Negatif	223±5,413	234±10,663	233±13,722	236±9,066	-6 ^b
Ekstrak Dosis 50 mg/kgBB	145±7,190	140±5,310	142±6,819	137±4,278	6 ^c
Ekstrak Dosis 100 mg/kgBB	188±14,272	169±16,407	149±12,194	135±11,189	28 ^d
Ekstrak Dosis 200 mg/kgBB	217±5,941	185±13,576	144±17,598	101±22,061	53 ^e

Hasil analisis statistik dapat disimpulkan bahwa kelompok uji yang diberikan ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) dosis 200 mg/kgBB secara signifikan memiliki aktivitas antidiabetes yang lebih kuat jika dibandingkan dengan semua kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Hasil ini sesuai dengan hasil perhitungan persentase penurunan kadar glukosa darah tikus diabetes yang ditunjukkan pada Tabel 2, yang menyatakan bahwa kelompok ekstrak dosis 200 mg/kgBB memiliki persentase penurunan kadar glukosa darah tikus yang cukup tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diberikan ekstrak dosis 50 dan 100 mg/kgBB. Penelitian ini memiliki keterbatasan yakni jumlah pemberian pakan tikus dan kadar glukosa darah awal tikus tidak sama, sehingga data kadar glukosa darah yang dihasilkan tiap tikus bervariasi.

Penurunan kadar glukosa darah pada ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) disebabkan oleh adanya senyawa metabolit sekunder flavonoid dan tanin yang terkandung dalam ekstrak tersebut, hal ini sesuai dengan pernyataan Shah *et al.*, (2011), yang

menyatakan bahwa kandungan metabolit pada daun ganitri yang berperan sebagai antidiabetes adalah flavonoid jenis kuersetin dan tanin. Senyawa flavonoid pada daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) secara ilmiah telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan (Kumar *et al.*, 2008; Tilak *et al.*, 2017). Aktivitas antioksidan dari flavonoid terkait dengan gugus -OH fenolik dengan mekanisme mendonorkan atom hidrogen ke senyawa yang radikal sehingga menjadi stabil dan bersifat non radikal (Gupta *et al.*, 2016). Flavonoid dapat meningkatkan sensitivitas insulin karena mampu menghambat kerusakan sel β pankreas dari reaksi peroksidasi berantai yang disebabkan oleh *Reactive Oxygen Species* (Prawitasari, 2019). Flavonoid mampu meregenerasi sel β pankreas dan membantu merangsang sekresi insulin (Sasmita *et al.*, 2017). Kuersetin adalah turunan flavonoid yang berperan sebagai senyawa antidiabetik dengan mekanisme kerja yakni menurunkan penyerapan glukosa dan fruktosa di usus (Vinayagam & Xu, 2015).

Mekanisme kerja obat hipoglikemik oral, diantaranya yaitu meningkatkan sekresi insulin (golongan sulfonilurea), meningkatkan kepekaan reseptor insulin sehingga absorpsi glukosa di jaringan perifer meningkat dan menghambat penguraian polisakarida menjadi monosakarida (Depkes RI, 2005). Senyawa flavonoid memiliki mekanisme yang sama dengan obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus yakni dengan cara meningkatkan sekresi insulin pada organ pankreas (Tjay & Rahardja, 2007). Senyawa lain yang memiliki aktivitas antidiabetes yaitu tanin. Tanin bekerja dengan cara meningkatkan metabolisme glukosa dan lemak, sehingga penimbunan zat tersebut tidak terjadi. Tanin juga berperan sebagai astrigent atau agen pengkhelat yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus, sehingga penyerapan sari makanan dapat dikurangi dan akibatnya asupan glukosa terhambat dan laju peningkatan glukosa darah tidak terlalu tinggi (Prameswari & Widjanarko, 2014). Tanin juga dapat berfungsi sebagai antioksidan yakni menstabilkan radikal bebas dengan cara mendonorkan satu elektronnya pada gugus fenolik -OH kepada senyawa yang bersifat oksidan (Makatamba, 2020).

4. Kesimpulan

Hasil penelitian mengenai uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotocin, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) secara signifikan memiliki efek antidiabetes terhadap tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin dengan dosis efektif 200 mg/kgBB ($p < 0,05$). Saran penelitian ini yaitu memerlukan penelitian lebih lanjut terkait uji antidiabetes secara *in vitro* untuk mengetahui mekanisme kerja dari masing-masing senyawa aktif yang terkandung di dalam ekstrak daun

ganitri dalam menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu, perlu penelitian lebih lanjut mengenai efek toksik dari pemberian ekstrak etanol daun ganitri. Keterbatasan penelitian ini adalah berat badan dan jumlah pemberian makan pada tikus selama perlakuan tidak dikontrol, sehingga mempengaruhi nilai kadar glukosa darah selama pengujian. Kadar glukosa darah awal tikus tidak sama, sehingga efektivitas antidiabetes tidak dapat ditentukan hanya dari hasil rata-rata pengukuran kadar glukosa darah saja dan mencegah kematian pada tikus selama pengujian berlangsung, karena kematian hewan uji dalam penelitian ini tinggi.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih disampaikan kepada Universitas Muhammadiyah Gombong dan Kemenristekdikti sebagai pemberi dana penelitian dalam Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) tahun 2021. Penulis mengucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing Ibu Tri Cahyani Widiastuti, Ibu Naelaz Zukhruf Wakhidatul Kiromah dan teman-teman Prodi Farmasi terkait bantuan teknis di laboratorium.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis (Ayu Pratama Kinanti, Apriani Lestari, Zukhrufina Muthiah Nabilah, Rizqina Maulida, Tri Cahyani Widiastuti dan Naelaz Zukhruf Wakhidatul Kiromah) menyatakan tidak ada konflik kepentingan apapun terhadap penulisan naskah ini.

Daftar Pustaka

- Amir, M.N., Sulitiani, Y., Indriani, Pratiwi, I., Wahyudin, E., Manggau, M.A., Sumarheni, dan Ismail. (2020). Aktivitas Antidiabetes Melitus Tanaman Durian (*Durio zibethinus* Murr.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Yang Diinduksi Aloksan. *Makalah Farmasi dan Farmakologi*, 23(03), 75-78.
- Bisala, F. K., Ya'la, U. F., dan Dermiati, T. (2019). Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Talas pada Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 16(01), 13-24.
- Bualee, C., Ounaroorn, A., dan Jeenapongsa, R. (2007). Antidiabetic and Long-term Effect of *Elaeocarpus grandiflorus*. *Naresuan University Journal*, 15(01), 17-28.
- Depkes, R. I. (2005). *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Infeksi Saluran Pernafasan Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik*. Jakarta: Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan.
- Dewi, N. P., Allia, R., dan Sabang, S. M. (2016). Uji Efektivitas Antidiabetes Eleutherine Bulbosa (MILL.) URB. terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Obesitas. *In Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences (Proc. Mul. Pharm. Conf.)*, 3, 51-63.
- Dinkes. (2018). *Profil Kesehatan Kabupaten Kebumen 2018*. Kebumen: Dinas Kesehatan Kabupaten Kebumen.
- Dinkes. (2019). *Profil Kesehatan Kabupaten Kebumen 2019*. Kebumen: Dinas Kesehatan Kabupaten Kebumen.
- Dipiro, J. T., Dipiro, C. V., Schwinghammer, T. L., dan Wells, B. G. (2015). *Pharmacotherapy handbook*. McGraw-hill.
- Gupta, H., Dwivedi, S., Dubey, A., dan Jaiswal, P. (2016). Ethnomedicinal and Traditional Uses of *Elaeocarpus ganitrus* (Rudraksha). *Journal of Harmonized Research*, 5(1), 67-77.

- Hasdianah, H. R. (2012). *Mengenal Diabetes Mellitus pada Orang Dewasa dan Anak-Anak dengan Solusi Herbal*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Hikmah, N. (2014). Profil Kadar Gula Darah Diabetes dengan Metode Induksi Stratified Dose Streptozotocin (SD-STZ) dan Multi Low Dose Streptozotocin (MLD-STZ). *Skripsi*, Universitas Jember: Jawa Timur.
- Hilma, R., Gustina, N., dan Syahri, J. (2020). Pengukuran Total Fenolik, Flavonoid, Aktivitas Antioksidan dan Antidiabetes Ekstrak Etil Asetat Daun Katemas (*Euphorbia heterophylla* L.) Secara In Vitro dan In Silico Melalui Inhibisi Enzim α -Glukosidase. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 16(2), 240-249.
- Jayashree, I., Geetha, D. H., dan Rajeswari, M. (2016). Evaluation of Anti-Microbial Activity of *Elaeocarpus Tuberculatus* Roxb. *American Journal Agricultural & Environmental Sciences*, 16(11), 1726-31.
- Joshi, S., Amatya, S., Pandey, R.D., Khadka, P., and Bhattarai, J. (2020). Antimicrobial, Antioxidant, Antidiabetic, Cytotoxic Activities and GC-MS Analysis of Methanolic Extract of *Elaeocarpus sphaericus* Leaves from Nepal. *International Journal of Advanced Research in Chemical Science*, 8(1), 11–23.
- Julianto, T. S. (2019). *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Kemenkes, R. I. (2019). *INFODATIN. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kiromah, N. Z., Septiani, S. W., Rahmatulloh, W., dan Aji, A. P. (2020). Penetapan Parameter Standar Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus serratus* L.). *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 17(01), 207–215.
- Kumar, T. S., Shanmugama, S., Palvannanb, T., dan Kumar, V. M. B. (2008). Evaluation of Antioxidant Properties of *Elaeocarpus ganitrus* Roxb. Leaves. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), 211–215.
- Kurniawan, D. W., Lestari, N. D., Sulisty, H., dan Cacu, C. Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Brotowali, Sambiloto, Meniran dan Kayu Manis Terhadap Histopatologi Glomerulus Tikus Model Hiperglikemia. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(3).
- Makatamba, V., Fatimawali, dan Rundengan, G. (2020). Analisis Senyawa Tannin Dan Aktifitas Antibakteri Fraksi Buah Sirih (*Piper betle* L.) Terhadap *Streptococcus mutans*. *Jurnal MIPA UNSRAT*, 9(2), 75–80.
- Mangela, P. G., Dewi, N.P., dan Masyita, A. A. (2019). Uji Efek Fraksi Daun Majapahit terhadap Penurunan Glukosa Darah Tikus Putih yang diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 16(01), 91-102.
- Marcedes, A. (2017). Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Gedi Merah Dan Daun Semak Bunga Putih Tikus Induksi Streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 14(2), 159-166.
- Mayasari, U., dan Laoli, M. T. (2018). Karakterisasi Simplisia dan Skrining Fitokimia Daun Jeruk Lemon (*Citrus limon* (L.) Burm. f.). *KLOROFIL: Jurnal Ilmu Biologi dan Terapan*, 2(1), 7-13.
- Novianti, D. (2017). Potensi dan Pengembangan Jenis Tanaman Obat di Desa Meranjat Kecamatan Indralaya Selatan. *Sainmatika: Jurnal Ilmiah Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam*, 14(1), 45-52.
- Prameswari, O. M., dan Widjanarko, S. B. (2014). Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 2(2), 16-27.
- Prawitasari, D. S. (2019). Diabetes Mellitus dan Antionksidan. *Keluwih: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*, 1(1), 47-51.
- Purwaningdyah, Y. G., Widyaningsih, T. D., dan Wijayanti, N. (2015). Efektivitas Ekstrak Biji

- Pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai Antidiare pada Mencit yang Diinduksi *Salmonella typhimurium*. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 3(4).
- Rachman, E. (2012). Kajian Potensi dan Pemanfaatan Jenis Ganitri. *Jurnal Mitra Hutan Tanaman*, 7(2), 77-82.
- Rao, K. S., Rao, O. U., Aminabee, S., Rao, C. R. M., dan Rao, A. L. (2012). Hypoglycemic and Antidiabetic Potential of Chitosan Aqueous Extract of *Elaeocarpus ganitrus*. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2(2), 428-441.
- Riwanti, P., Izazih, F., dan Amaliyah, A. (2020). Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Etanol pada Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 50, 70 dan 96% *Sargassum polycystum* dari Madura. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika (J-PhAM)*, 2(2), 82-95.
- Sa'adah, H., Nurhasnawati, H., dan Permatasari, V. (2017). Pengaruh Metode Ekstraksi terhadap Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dengan Metode Spektrofotometri. *Borneo Journal of Pharmascientech*, 1(1).
- Sasmita, F. W., Susetyarini, E., Husamah, H., dan Pantiwati, Y. (2017). Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Alloxan. *Majalah Ilmiah Biologi BIOSFERA: A Scientific Journal*, 34(1), 22-31.
- Shah, G., Singh, P. S., Mann, A. S., dan Shri, R. (2011). Scientific Basis for the Chemical Constituent and Therapeutic use of *Elaeocarpus* Species: A Review. *International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences*, 1(1), 267-278.
- Talukdar, N., Dutta, A. M., Chakraborty, R., dan Das, K. (2017). Screening of Phytochemicals, Antioxidant and Inhibitory Effect on Alpha-Amylase by Ethanolic Extract of *Elaeocarpus ganitrus* (Bark). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(12), 5270-5275.
- Tandi, J. (2017). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum* (Burm f.) Alston) terhadap Glukosa Darah, Ureum dan Kreatinin Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 4(2), 43-51.
- Tilak, A., Gangwar, S. S., Thakur, R. N., dan Sharma, R. (2017). *Elaeocarpus Ganitrus* (Rudraksha) Medicinal Use in Modern Time. *Imperial Journal of Interdisciplinary Research (IJIR)*, 3(1), 1531-1538.
- Tjay, T. H., dan Rahardja, K. (2007). *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- Vinayagam, R., dan Xu, B. (2015). Antidiabetic Properties of Dietary Flavonoids: A Cellular Mechanism Review. *Nutrition & metabolism*, 12, 1-20.
- Wahyuono, S., Widayarni, S., dan Yuswanto, Y. (2017). Aktivitas Antioksidan Buah Kopi Hijau Merapi. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2(2), 130-136.

