

Prosiding Seminar Nasional

“Eight Star Performance Pharmacist”



Yogyakarta, tgl 27 Desember 2010

Program Pascasarjana Ilmu Farmasi
Fakultas Farmasi UGM
Yogyakarta
2011

PROSIDING SEMINAR NASIONAL

“Eight Star Performance Pharmacist”



Diselenggarakan oleh
Program Studi Pascasarjana Ilmu Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Gadjah Mada

Penyunting:
Triana Hertiani
Zullies Ikawati
Djoko Wahyono

Februari 2011

Kata Pengantar

Assalamualaikum wr.wb., Salam sejahtera bagi kita semua.

Puji Syukur kehadiran Allah S.W.T. yang atas ijin dan perkenanNya sehingga seminar nasional dengan tema “Eight Star Performance Pharmacist” dapat terselenggara dengan baik pada tanggal 27 Desember 2010.

Seminar ini merupakan bagian dari kegiatan ilmiah rutin yang diselenggarakan oleh Program Pascasarjana Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada sebagai salah satu upaya untuk mendiseminasikan hasil-hasil penelitian yang mutakhir di bidang kefarmasian di suatu forum tingkat nasional. Hal yang mendasari pemilihan topik seminar kali ini adalah perkembangan pelayanan kefarmasian dari “manufacture and supply medicine” atau “drug centered approach” menjadi “patient centered (pharmaceutical care)”. Seorang Farmasis diharapkan dapat menjadi seorang *caregiver, communicator, decision maker, teacher, lifelong learner, leader, manager* dan *researcher*.

Sebagai kelanjutan dari seminar tersebut, Panitia menerbitkan prosiding yang menampilkan sebanyak 34 makalah seputar kefarmasian yang telah dipresentasikan baik dalam bentuk oral maupun poster. Kami berharap bahwa prosiding ini dapat bermanfaat tidak hanya bagi peserta seminar tetapi juga bagi masyarakat luas.

Akhirulkalim kami menghaturkan maaf yang sebesar-besarnya jika dalam penulisan prosiding ini terdapat suatu hal yang tidak berkenan di hati pembaca. Terimakasih atas perhatiannya dan selamat membaca.

Wassalamualaikum wr.wb.

Yogyakarta, 27 Desember 2010

Ketua Panitia,

Dr.rer.nat. Triana Hertiani, M.Si., Apt.

**SAMBUTAN
KETUA PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS FARMASI**

Assalamu'alaikum wr.wb

Semoga Keselamatan, Rahmat, dan Berkah selalu dilimpahkan oleh Allah SWT kepada kita sekalian

Seraya mengucapkan syukur kehadirat Allah SWT, kami menyampaikan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Panitia atas terselenggaranya seminar dan terbitnya Prosiding hasil Seminar Nasional yang diselenggarakan pada tanggal 27 desember 2011.

Seminar ini diselenggarakan oleh Program Pascasarjana Fakultas Farmasi UGM, yang selama ini selalu berkomitmen dalam membantu menjaring dan merajut sekaligus menyebarkan hasil-hasil penelitian yang dilakukan di berbagai institusi penelitian dan pendidikan, baik di dalam, maupun di luar negeri.

Program Pascasarjana Fakultas Farmasi juga menyampaikan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penyelenggaraan Seminar dan penerbitan Prosiding ini.

Yogyakarta, 1 Februari 2011

Ketua Program Pascasarjana
Fakultas Farmasi UGM

Djoko Wahyono

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Kata Pengantar	iii
Sambutan dari Ketua Program Pascasarjana Ilmu Farmasi	v
Daftar Isi	vii

PRESENTER ORAL

01.	1
PENGARUH PELAYANAN INFORMASI OBAT TERHADAP POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN RAWAT INAP PADA PASIEN RAWAT INAP PENYAKIT DALAM DI RSUD PROF. DR. MARGONO SOEKARJO PURWOKERTO PERIODE MARET-AGUSTUS 2010.	
<i><u>Andriana Sari</u>¹⁾, <u>Djoko Wahyono</u>²⁾, <u>Budi Raharjo</u>³⁾</i>	
02.	8
PROFIL DRUG-RELATED PROBLEMS PADA PASIEN GERIATRIK RAWAT INAP DI BANGSAL BUGENVIL UNIT PENYAKIT DALAM RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA PERIODE SEPTEMBER 2009 – JANUARI 2010	
<i><u>¹Kismawati M.</u>, <u>²Lukman Hakim</u>, <u>³Dewa Putu Pramantara</u></i>	
03.	15
KAJIAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN PIRASETAM DAN SITIKOLIN PADA PASIEN STROKE DENGAN MENGGUNAKAN THE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS) DI BANGSAL RAWAT INAP RS PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA	
<i><u>Nailis Syifa'</u>, <u>Zullies Ikawati</u>, <u>Inayati</u></i>	
04.	20
PENGARUH PEMBERIAN INFORMASI OBAT BERDASARKAN <i>BEERS CRITERIA</i> TERHADAP POLA PEMBERIAN OBAT PADA PASIEN USIA LANJUT RAWAT INAP PENYAKIT DALAM DI RSUD Prof. Dr. MARGONO SOEKARJO PURWOKERTO PERIODE MEI – AGUSTUS 2010	
<i><u>Molina Galuh Januar</u>¹⁾, <u>Zullies Ikawati</u>¹⁾, <u>Budi Raharjo</u>³⁾</i>	
05.	26
EVALUASI TERAPI HIPERTENSI INTRADIALITIK MENGGUNAKAN ANTIHIPERTENSI ORAL PADA PASIEN GAGAL GINJAL TAHAP AKHIR YANG MENJALANI HEMODIALISIS	
<i><u>Daril Rahmatullah</u>¹⁾, <u>Widyati</u>²⁾, <u>Zullies Ikawati</u>³⁾</i>	
06.	42
ETNOFARMAKOLOGI TUMBUHAN MURBEI PADA ETNIS BUGIS DI SULAWESI SELATAN DAN AKTIVITASNYA SEBAGAI ANTIMALARIA	
<i><u>Dewi Yuliana</u>, <u>Asni Amin</u></i>	
07.	48
ETNOFARMAKOLOGI TUMBUHAN OBAT PADA ETNIS BUGIS UNTUK PENGOBATAN GANGGUAN SALURAN CERNA DAN IDENTIFIKASI FARMAKOGNOSTIKNYA	
<i><u>Asni Amin</u>, <u>Dewi Yuliana</u></i>	

08.	56
HUBUNGAN KEPATUHAN PENGGUNAAN OBAT dengan persistensi PENGISIAN OBAT PADA PASIEN HIPERTENSI DI RSUP. DR. SARDJITO YOGYAKARTA	
<i>¹Eni Purwaningtyastuti, ²Zullies Ikawati, ³Dewa Putu Pramantara</i>	
09.	66
POTENSI SENYAWA TURUNAN KUMARIN SEBAGAI AGEN ANTI-ALERGI	
<i>Agung Endro Nugroho, Yance Anas</i>	
010.....	72
ANALISIS PERBANDINGAN KINERJA INSTALASI FARMASI RUMAH SAKIT PEMERINTAH DAN SWASTA SERTA FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KINERJANYA DI DAERAH ISTIMEWA YOGYAKARTA	
<i>Satibi*), Achmad Fudholi*), Hari Kusnanto**), Jogiyanto***)</i>	
011.....	80
ANALISIS PENGARUH KEPEMIMPINAN TRANSFORMASIONAL DAN KOMITMEN ORGANISASI TERHADAP ORGANIZATIONAL CITIZENSHIP BEHAVIOR (OCB) PADA KARYAWAN DIVISI QUALITY ASSURANCE-QUALITY CONTROL PT.BINTANG TOEDJOE JAKARTA	
<i>Zahmilia Akbar¹, Achmad Purnomo¹, Sumarni³</i>	
012.....	85
ANALISIS PERBEDAAN KUALITAS PELAYANAN ANTARA PASIEN RAWAT JALAN UMUM DENGAN PESERTA JAMKESMAS DI INSTALASI FARMASI RSUD AJIBARANG KABUPATEN BANYUMAS	
<i>Erza Genatrika*¹), Achmad Purnomo¹), Edi Prasetyo Nugroho²</i>	
013.....	90
KAJIAN PENERAPAN HOUSE OF QUALITY (HOQ) UNTUK MENINGKATKAN KUALITAS LAYANAN KESEHATAN STUDI DI GMC HEALTH CENTER YOGYAKARTA	
<i>Yurista Septiani Dewi¹, Achmad Purnomo¹, Edi Prasetyo Nugroho²</i>	
014.....	96
PERBEDAAN HARAPAN DAN PERSEPSI PASIEN RAWAT JALAN TERHADAP PELAYANAN KEFARMASIAN DI RSUP DR . SARDJITO YOGYAKARTA DAN RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA	
<i>Ni Putu Udayana Antari¹, Achmad Purnomo¹, Sumarni²</i>	
015.....	101
PENGEMBANGAN DAN ANALISIS PERSEPSI PENGGUNA TERHADAP OLAP-GIS DATA APOTEKER DI PROPINSI DAERAH ISTIMEWA YOGYAKARTA	
<i>Bondan Ardiningtyas¹, Hari Kusnanto², Lutfan Lazuardi³</i>	
016.....	109
PERBANDINGAN PROFIL DISOLUSI RANITIDIN HCL DARI SEDIAAN GASTRORETENTIVE DENGAN ALAT DISOLUSI TIPE 2 USP DAN MODIFIKASI MAGNETIC STIRRER	
<i>T. N. Saifullah S., Achmad Fudholi, A. Kharis Nugroho.</i>	

017.....	116
FORMULASI GEL KURKUMINOID SEBAGAI ANTIJERAWAT DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA TERHADAP SATAPHYLOCOCCUS AUREUS.	
<u>Suparman, Ika Yuni Astuti, Fitri Amalia.</u>	
018.....	124
PENGARUH KONSENTRASI EKSTRAK TEH HIJAU (<i>Camellia sinensis</i> , L) TERHADAP NILAI SPF (Sun Protection Factor) DAN UJI DAYA IRITASI KRIMNYA	
<u>Nining Sugihartini¹, Achmad Fudholi², Suwijiyono Pramono², Sismindari²</u>	
019.....	129
KANDUNGAN POLIFENOL ALGA DARI TIGA SPESIES ALGA COKLAT MARGA SARGASSUM DAN IMPLIKASINYA TERHADAP PENYERAPAN RADIASI UV- B DAN UV- A	
<u>Agnes Nora Iska Harnita¹, Ignatius Yulius Kristio Budiasmoro¹, Sudibyo Martono², Sudarsono², Sitarina Widyarini³</u>	
020.....	136
OPTIMASI FORMULA TABLET TEOLIFIN MENGGUNAKAN <i>CO-PROCESSED EXCIPIENTS</i> CAMPURAN LAKTOSA DAN AVICEL	
<u>Hayatus Sa`adah, Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA, Apt</u>	
021.....	143
PENGARUH VARIASI KADAR AMILUM BIJI NANGKA (<i>artocarpus heterophyllus lamk</i>) SEBAGAI BAHAN PENGIKAT TERHADAP SIFAT FISIK TABLET PARASETAMOL	
<u>Chrisdani Rahmayadi, Yulias Ninik W, Sugiyono</u>	
022.....	149
ISOLASI FUNGI ENDOFIT PENGHASIL ANTIFUNGI DARI <i>Eupatorium riparium</i> Reg. DAN IDENTIFIKASI SENYAWA AKTIFNYA MENGGUNAKAN BIOAUTOGRAFI	
<u>Indah Purwantini, Ratna Hapsari, A. Eka Purnama Putri</u>	
023.....	155
AKTIVITAS INHIBITOR POLIMERISASI HEM METABOLIT <i>PENICILLIUM</i> SP, FUNGI ENDOFIT YANG DIISOLASI DARI <i>ARTEMISIA ANNUA</i>	
<u>Indah Purwantini, Wahyono, Mustofa, Ratna Asmah S</u>	
024.....	160
UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN PENANGKAP RADIKAL BEBAS DARI BATANG PAKIS (<i>Alsophila glauca</i> J. Sm)	
<u>Sri Wahdaningsih^{1,2*}, Subagus Wahyuono², Erna Prawita Setyowati²</u>	
025.....	165
UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAUN KESEMEK (<i>DIOSPYROS KAKI L.F</i>) DENGAN METODE DPPH (2,2-DIFENIL-1 PIKRIKHIDRAZIN)	
<u>Isnindar^{1,2*}, Subagus Wahyuono², Erna Prawita Setyowati²</u>	
026.....	172
ISOLASI DAN IDENTIFIKASI SENYAWA ANTIBAKTERI DARI DAUN PETAI CINA (<i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.) De Wit.)	

<u><i>Ari Sartinah, Subagus Wahyuono dan Puji Astuti</i></u>	
027.....	180
UJI AKTIVITAS SENYAWA ANTIBACTERIA DARI ACTINOMYCETES SIMBION SPONS DAN PROFIL SENYAWA AKTIFNYA SECARA KLT-BIOAUTOGRAFI	
<u><i>Herlina Rante^{1,2}, Wahyono², Yosi Bayu Murti², Gemini Alam¹</i></u>	
028.....	185
APLIKASI METODE <i>SIMPLEX LATTICE DESIGN</i> UNTUK OPTIMASI EKSTRAKSI SIMPLISIA: KORELASI HASIL OPTIMASI BERDASARKAN KADAR EUGENOL DAUN CENGKEH (<i>Sizygium aromaticum</i>) DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP <i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Andayana Puspitasari</i>	
029.....	190
ANALISIS MEKANISME KERJA IN SILIKO SENYAWA HP2009 :DOCKING HP2009 TERHADAP COX-1 DAN COX-2 DENGAN PLANTS	
<i>Hari Purnomo</i>	
030.....	205
AKTIVITAS PENANGKAPAN RADIKAL 3,6-BIS-[(3-HIDROKSI-3,5-DIMETILFENIL)METILIDEN]PIPERAZIN-2,5-DION DAN 3,6-BIS[(4-HIDROKSI-3-METOKSIFENIL)METILIDEN]PIPERAZIN-2,5-DION TERHADAP RADIKAL 2,2-DIFENIL-1-PIKRILHIDRAZIL (DPPH)*)	
<u><i>Broto Santoso² dan Supardjan AM¹</i></u>	
031.....	210
MOLEKULAR <i>DOCKING</i> DENGAN METODE <i>MOLEGRO VIRTUAL DOCKER</i> EKSTRAK AIR <i>Psidium guajava</i> DAN <i>Citrus sinensis</i> PADA TIROSINASE SEBAGAI PEMUTIH KULIT	
<u><i>Ayik Rosita Puspaningtyas, Dewi Yuliana</i></u>	
032.....	221
SINTESIS SENYAWA TETRAHIDRO-A4 (TH-A4) DARI SENYAWA ANALOG SIKLOVALON 2,6-BIS (4'-METOKSIBENZILIDIN) SIKLOHEKSANON (A4)	
<u><i>Ritmaleni, Sardjiman, Septi Embun Sari Ardinova</i></u>	
033.....	227
IDENTIFIKASI CEMARAN LOGAM TIMBAL DALAM AIR MINUM ISI ULANG YANG BEREDAR DI PURWOKERTO DENGAN METODE SPEKTROFOTOMETRI SERAPAN ATOM	
<u><i>Wiranti Sri Rahayu, Pri Iswati Utami dan Yulike Rachma Sari</i></u>	
MAKALAH POSTER	
034.....	234
GAMBARAN PELAKSANAAN STANDAR PELAYANAN KEFARMASIAN DIAPOTEK KOTA SAMARINDA TAHUN 2009	
<u><i>Eka Siswanto Syamsul^{1,2}, GM.Deki Hariyadi², Dedi Setiawan²</i></u>	

**PENGARUH PELAYANAN INFORMASI OBAT TERHADAP POTENSI INTERAKSI OBAT
PADA PASIEN RAWAT INAP PADA PASIEN RAWAT INAP PENYAKIT DALAM DI RSUD
PROF. DR. MARGONO SOEKARJO PURWOKERTO PERIODE MARET-AGUSTUS 2010.**

**THE INFLUENCE OF DRUG INFORMATION TO POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN
PATIENT INTERNA WARD RSUD PROF. DR. MARGONO SOEKARJO PURWOKERTO
PERIODE MARET-AGUSTUS 2010**

Andriana Sari¹⁾, Djoko Wahyono²⁾, Budi Raharjo³⁾
^{1 dan 2)} Magister Farmasi Klinis Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
³⁾ RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto

ABSTRAK

Pelayanan informasi obat sebagai salah satu bentuk pelayanan farmasi klinis diarahkan untuk mengoptimalkan kualitas medis. Pelayanan farmasi klinis bertujuan untuk memastikan bahwa pasien dapat menerima obat yang rasional, yakni sesuai dengan kebutuhan pasien, sehingga diharapkan dapat mengurangi risiko reaksi obat yang tidak dikehendaki yang mungkin terjadi. Interaksi obat dapat menyebabkan reaksi obat yang tidak dikehendaki apabila potensi terjadinya interaksi tersebut tidak diketahui sebelumnya sehingga tidak dapat dilakukan upaya-upaya optimalisasi.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pelayanan informasi obat terhadap potensi interaksi obat pada pasien rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

Metode penelitian adalah *eksperimental* dengan *one group pre-posttest design*. Dalam melakukan analisa data dipergunakan metoda deskriptif untuk memperoleh gambaran tentang pengaruh pelayanan informasi obat.

Hasil penelitian menunjukkan pelayanan informasi obat berpengaruh menurunkan potensi interaksi obat sebesar 2,66% dimana potensi interaksi sebelum dan sesudah pelayanan informasi obat masing –masing sebesar 56,76% (n=259) dan 54,10% (n=366). Potensi interaksi yang tergolong signifikansi 1 juga menurun sebesar 1,30% dimana potensi interaksi obat sebelum dan sesudah pelayanan informasi obat masing –masing sebesar 16,60 dan 15,30%. Apabila dicermati penurunan angka potensi interaksi yang relatif kecil dikarenakan kebutuhan pasien akan obat dengan mempertimbangkan *risk and benefit* serta telah dilakukan upaya optimalisasi dengan pelayanan informasi obat untuk mengatasi kemungkinan terjadinya potensi interaksi.

Kata kunci: pelayanan informasi obat, potensi interaksi obat

ABSTRACT

Clinical pharmacy service aims to ensure that patients can receive drugs rationally, ie in accordance with the needs of patients, so that is expected to reduce the risk of unwanted drug reactions that may occur. Drug interactions can cause unwanted reactions if the drug interaction potential is not known in advance. Therefore can not be done optimization efforts

The purpose of this study was to investigate the influence of drug information to potential drug interactions in patients hospitalized in RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

The research method is experimental research design a one group pre-posttest. In conducting the data analysis used descriptive methods to describe the effect of drug information.

The results showed an effect of drug information services reduce the potential for drug interactions at 2,66%, where the potential for interaction before and after the drug information services respectively 56,76% (n = 259) and 54,10% (n = 366). The potential significance of an interaction that pertained also decreased by 1,30% where the potential for drug interactions before and after the significance of a drug information service respectively 16,60and 15,30%. If the observed decrease in the number of potential interactions is relatively small due to the need to cure patients by considering risk and benefit and has made efforts to optimize the drug information services to cope with the possibility of potential interactions.

Key word: Clinical pharmacy service, potential drug interactions

Pendahuluan

Pelayanan Informasi Obat (PIO) merupakan kegiatan menyediakan dan memberikan informasi, memberikan rekomendasi obat yang independen, akurat, komprehensif, serta terkini oleh apoteker kepada pasien, masyarakat ataupun pihak-pihak lain yang memerlukan informasi tersebut di rumah sakit (Yasin *et al*, 2006). Pelayanan informasi obat sebagai salah satu bentuk pelayanan farmasi klinis diarahkan untuk mengoptimalkan kualitas medis. Pelayanan farmasi klinis bertujuan untuk memastikan bahwa pasien dapat menerima obat yang rasional, yakni sesuai dengan kebutuhan pasien, sehingga diharapkan dapat mengurangi risiko reaksi obat yang tidak dikehendaki yang mungkin terjadi.

Interaksi obat didefinisikan sebagai fenomena yang terjadi ketika efek farmakokinetik dari suatu obat berubah karena adanya pemberian obat yang lain (Tatro, 2006). Interaksi obat dapat menyebabkan reaksi obat yang tidak dikehendaki apabila potensi terjadinya interaksi tersebut tidak diketahui sebelumnya sehingga tidak dapat dilakukan upaya-upaya optimalisasi.

Interaksi obat paling tidak melibatkan 2 jenis obat (Tatro, 2006) yaitu 1). Obat obyektif, yakni obat yang aksinya atau efeknya dipengaruhi atau diubah oleh obat lain dan 2). Obat presipitan (*precipitant drug*), yakni obat yang mempengaruhi atau mengubah aksi atau efek obat lain.

Tipe interaksi obat-obat yang dikemukakan oleh Hussar (2007) antara lain: Duplikasi (ketika dua obat yang sama efeknya diberikan, efek samping mungkin dapat meningkat), *Opposition* (dua obat dengan aksi berlawanan diberikan bersamaan dapat berinteraksi, akibatnya menurunkan efektivitas obat salah satu atau keduanya), *Alteration* (suatu obat mungkin dirubah melalui absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi oleh obat lain)

Kategori signifikansi yang dikemukakan oleh Tatro (2006) antara lain: 1). Signifikansi 1: kemungkinan besar terjadi interaksi yang berat dan mengancam jiwa. Kejadian dapat diduga, telah terbukti atau sangat mungkin (*probable*) dalam penelitian terkendali. 2). Signifikansi 2: interaksi yang terjadi dapat memperburuk status klinis pasien. Kejadiannya dapat diduga, telah terbukti dan sangat mungkin dalam penelitian yang terkendali. 3). Signifikansi 3: interaksi menimbulkan efek ringan, kejadiannya dapat diduga, telah terbukti dan sangat mungkin dalam penelitian yang terkendali. 4). Signifikansi 4: interaksi dapat menimbulkan efek yang sedang hingga berat, data yang ada sangat terbatas. 5). Signifikansi 5: interaksi dapat menimbulkan efek ringan hingga berat data yang ada sangat terbatas

Suatu studi di Nepal diketahui kejadian potensial interaksi obat-obat sebesar 53% pada pasien di bangsal penyakit dalam dan ICU dengan rata-rata penggunaan obat sebesar 8,53 obat per resep (Bista *et al*, 2009). Penelitian terhadap potensi interaksi obat telah dilakukan sebelumnya di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo terhadap pasien usia lanjut diperoleh hasil potensi interaksi sebesar 3,69% sebelum dilakukan visitasi farmasis terhadap pasien dan 5,12% setelah dilakukan visitasi (Ekawati, 2006).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pelayanan informasi obat terhadap potensi interaksi obat pada pasien rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

Metodologi

Design penelitian: Desain penelitian yang digunakan adalah *eksperimental* dengan metode *one group pre-posttest design*. Dalam melakukan analisa data dipergunakan metoda deskriptif untuk memperoleh gambaran tentang penggunaan obat-obat yang memiliki potensi interaksi obat. Selanjutnya menghitung persentase perubahan potensi interaksi obat sebelum dan sesudah diberikan pelayanan informasi obat untuk memperoleh gambaran tentang pengaruh pelayanan informasi obat.

Subyek penelitian: Sampel pada penelitian ini adalah rekam medis pasien yang ditulis oleh dokter di bagian rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo selama periode penelitian. Jumlah rekam medis pasien yang menjadi subyek penelitian 259 sebelum diberikan informasi obat dan 366 setelah diberikan informasi obat.

Jalannya penelitian:

Jalannya penelitian terbagi menjadi 3 tahap:

1. Tahap pre intervensi: semua rekam medis yang ditulis oleh dokter di bagian rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto selama 3 bulan (November dan Desember

- 2009, serta Januari 2010) dikumpulkan kemudian dilakukan sampling menggunakan *proportionate stratified random sampling*. Sejumlah rekam medis yang diambil datanya kemudian dimasukkan dalam lembar pengumpulan data untuk setiap rekam medis pasien. Langkah selanjutnya dilakukan analisa potensi interaksi obat yang potensial berdasarkan standar *Drug Interaction Fact* (Tatro, 2006). Potensi interaksi dikategorikan menurut level signifikansi interaksi obat dan dihitung persentase potensi interaksi obat untuk masing-masing kategori signifikansi potensi interaksi.
2. Tahap intervensi: telah dilakukan pelayanan informasi obat pada tanggal 1 Juli 2010 jam 08.00 WIB. Pelayanan informasi obat diberikan oleh peneliti didampingi pembimbing selaku bagian Instalasi Farmasi Rumah Sakit kepada dokter yang menulis rekam medis pasien rawat inap penyakit dalam. Metode penyampaian pelayanan informasi obat berupa presentasi dalam suatu *discussion group*.
 3. Tahap post intervensi: Cara pengambilan data dilakukan dengan mengambil rekam medis pasien yang berkunjung selama pada periode penelitian yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi. Cara selanjutnya sesuai dengan cara penelitian sebelum pelayanan informasi obat.

Tabel 1. Potensi interaksi obat pada rekam medis pasien berdasarkan karakteristik usia sebelum dan setelah diberikan informasi obat

Karakteristik usia	Sebelum diberikan informasi		Setelah diberikan informasi		Penurunan potensi interaksi (%)
	potensi interaksi (%)	total RM pasien	potensi interaksi (%)	total RM pasien	
Dewasa dini (>18-40 tahun)	31 (44,93)	69	39 (48,15)	81	-3.22
Dewasa madya (>40-60 tahun)	60 (65,22)	92	76 (56,72)	134	8.50
Dewasa lanjut(>60 tahun)	56 (57,14)	98	83 (54,97)	151	2.18
Total usia	149 (56,76)	259	198 (54,10)	366	2.66

Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan potensi interaksi obat pada keseluruhan rekam medis pasien rawat inap sebelum diberikan pelayanan informasi obat sebesar 56,76% dan setelah diberikan informasi 54,10%. Selain itu diketahui pula potensi interaksi obat yang termasuk kategori signifikansi 1 sebelum dan sesudah pelayanan informasi obat masing-masing sebesar 16,60 dan 15,30%. Potensi interaksi obat signifikansi 1 perlu menjadi perhatian dikarenakan potensi interaksi tersebut efek potensinya berat dan dapat mengancam jiwa.

Suatu studi terhadap 624 pasien rawat inap di Mexico diperoleh hasil 80% pasien mendapatkan resep yang terdapat satu atau lebih potensi interaksi obat-obat dan 3,8% pasien mendapatkan kombinasi obat berinteraksi yang sebaiknya dihindari (Doubuva *et al*, 2007). Studi lain dilakukan terhadap 962.013 resep di Swedia melaporkan 13,6% berpotensi interaksi dengan 1 atau lebih potensi interaksi obat-obat (Merlo *et al*, 2001).

Potensi interaksi obat pada keseluruhan rekam medis setelah dilakukan pelayanan informasi obat turun sebesar 2,66% dan Potensi interaksi yang tergolong signifikansi 1 juga menurun sebesar 1,30% (Tabel 3). Hal ini sesuai dengan penelitian Bista *et al* (2009) yang melaporkan bahwa informasi obat menurunkan kejadian potensial interaksi obat-obat sebesar 12 %. Hasil penelitian berupa kejadian potensi interaksi obat-obat sebesar 53% pada 435 pasien (*pre-intervention*) dan 41% pada 445 pasien (*post-intervention*).

Selama penelitian diketahui beberapa diagnosis penyakit dalam rekam medis pasien yang kemudian digunakan sebagai dasar mengkarakteristikkan diagnosis. Potensi interaksi obat pada setiap diagnosis penyakit ikut serta diperhitungkan persentase penurunan potensi interaksi obatnya. Potensi interaksi obat pada rekam medis pasien berdasarkan karakteristik diagnosis penyakit sebelum dan setelah pelayanan informasi obat disajikan pada tabel 2. Potensi interaksi obat yang tinggi ditunjukkan pada diagnosis *congestive heart failure*, gangguan jantung *Ishcemic Heart disease*, *Hipertensive Heart Disease*, *acute myocard infarc* (AMI), TB paru, PPOK, GERD, epilepsi dan konvulsi serta asma bronkial.

Tabel 2. Potensi interaksi obat pada rekam medis pasien berdasarkan karakteristik diagnosis penyakit sebelum dan setelah pelayanan informasi obat

Diagnosis penyakit	Potensi interaksi obat pada rekam medis pasien						Persentase Penurunan potensi interaksi
	Sebelum diberikan informasi			Setelah diberikan informasi			
	potensi interaksi	jumlah rekam medis	Persentase	potensi interaksi	jumlah rekam medis	Persentase	
Congestif heart failure (CHF)	28	32	87,50	33	40	82,50	5,00
Gangguan jantung: IHD, HHD, VES, AF, RBBB, supraventrikular tachicardi	18	23	78,26	15	21	71,43	6,83
AMI (STEMI & NSTEMI)	4	5	80,00	5	6	83,33	-3,33**
Cronik Renal failure (CRF)	4	8	50,00	4	12	33,33	16,67
Sindroma nefrotik (SN)	0	1	0,00	1	3	33,33	-33,33**
Odema	0	0	∞*	1	1	100,00	-
Nefrolithiasis	0	1	0,00	3	4	75,00	-75,00**
Hematemesis melena	2	4	50,00	2	6	33,33	16,67
Cirrhosis hepatic (CH)	2	7	28,57	0	2	0,00	28,57
GERD	2	2	100,00	4	9	44,44	55,56
Hepatitis	4	6	66,67	0	1	0,00	66,67
GEA dan diare	3	14	21,43	6	16	37,50	-16,07
Dyspepsia dan abdominal pain	21	26	80,77	7	22	31,82	48,95
Asma bronkial	5	7	71,43	7	10	70,00	1,43
TB paru	3	3	100,00	13	13	100,00	0,00
Stroke non hemorrhage (SNH)	8	16	50,00	24	42	57,14	-7,14**
PPOK	7	7	100,00	2	3	66,67	33,33
DM	3	10	30,00	9	20	45,00	-15,00**
Hipertensi	4	6	66,67	8	13	61,54	5,13
Epilepsi dan konvulsi	2	2	100,00	8	8	100,00	0,00
Stroke hemorrhage (SH)	3	6	50,00	3	10	30,00	20,00
Vertigo dan cephalgia	5	13	38,46	16	26	61,54	-23,08**
Osteoarthritis dan low back pain	4	5	80,00	9	10	90,00	-10,00**
Febris	1	11	9,09	5	24	20,83	-11,74**
Urinary track infection (UTI)	4	10	40,00	3	10	30,00	10,00
DHF	2	9	22,22	1	9	11,11	11,11
typhoid fever (TF)	0	3	0,00	2	3	66,67	-66,67**
Pneumonia	5	9	55,56	0	1	0,00	55,56
Tetanus	0	0	∞*	1	1	100,00	-
Multiple stomatitis	0	0	∞*	1	1	0,00	-
Sepsis syok	1	1	100,00	0	0	∞*	-
Anemia	1	5	20,00	0	4	0,00	20,00
Paraparese dan tetraparese	0	2	0,00	1	2	50,00	-50,00**
Post partus spontan	0	1	0,00	0	0	∞*	-
Drug eruption	0	1	0,00	0	0	∞*	-
Cholelithiasis	1	1	100,00	4	4	100,00	0,00
Hemoptoe	0	1	0,00	0	1	0,00	0,00
Hemoroid	0	1	0,00	0	0	∞*	-
Penurunan kesadaran	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Intoksikasi	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Pansitopenia	0	0	∞*	1	1	100,00	-
Hernia	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Ileus paralisis	0	0	∞*	0	2	0,00	-
Sindroma geriatri	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Disfalgia	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Total rekam medis pasien	147	259	56,76	198	366	54,10	2,66

Keterangan: * tidak dijumpai rekam medis pasien dengan diagnosis penyakit tersebut. ** potensi interaksi obat mengalami kenaikan setelah pelayanan informasi obat.

Tabel 3. Potensi interaksi obat yang termasuk dalam kategori signifikansi 1 pada rekam medis pasien berdasarkan karakteristik diagnosis penyakit sebelum dan setelah pelayanan informasi obat

Diagnosis penyakit	Potensi interaksi obat pada rekam medis pasien						Persentase Penurunan potensi interaksi
	Sebelum diberikan informasi			Setelah diberikan informasi			
	potensi interaksi	jumlah rekam medis	Persentase	potensi interaksi	jumlah rekam medis	Persentase	
Congestif heart failure (CHF)	21	32	65,63	23	40	57,50	8,13
Gangguan jantung: IHD, HHD, VES, AF, RBBB, supraventrikular tachicardi	8	23	34,78	6	21	28,57	6,21
AMI (STEMI & NSTEMI)	4	5	80,00	4	6	66,67	13,33
Cronik Renal failure (CRF)	0	8	0,00	0	12	0,00	0,00
Sindroma nefrotik (SN)	0	1	0,00	1	3	33,33	-33,33**
Odema	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Nefrolithiasis	0	1	0,00	0	4	0,00	0,00
Hematemesis melena	1	4	25,00	0	6	0,00	25,00
Cirrhosis hepatic (CH)	1	7	14,29	0	2	0,00	14,29
GERD	0	2	0,00	0	9	0,00	0,00
Hepatitis	0	6	0,00	0	1	0,00	0,00
GEA dan diare	1	14	7,14	0	16	0,00	7,14
<i>Dyspepsia</i> dan <i>abdominal pain</i>	1	26	3,85	0	22	0,00	3,85
Asma bronkial	0	7	0,00	0	10	0,00	0,00
TB paru	3	3	100,00	13	13	100,00	0,00
<i>Stroke non hemorrhage</i> (SNH)	2	16	12,50	6	42	14,29	-1.79**
PPOK	0	7	0,00	1	3	33,33	-33,33**
DM	0	10	0,00	1	20	5,00	-5,00**
Hipertensi	1	6	16,67	1	13	7,69	8,97
Epilepsi dan konvulsi	0	2	0,00	0	8	0,00	0,00
<i>Stroke hemorrhage</i> (SH)	0	6	0,00	0	10	0,00	0,00
Vertigo dan cephalgia	0	13	0,00	0	26	0,00	0,00
Osteoarthritis dan <i>low back pain</i>	0	5	0,00	0	10	0,00	0,00
Febris	0	11	0,00	0	24	0,00	0,00
<i>Urinary track infection</i> (UTI)	0	10	0,00	0	10	0,00	0,00
DHF	0	9	0,00	0	9	0,00	0,00
<i>thyphoid fever</i> (TF)	0	3	0,00	0	3	0,00	0,00
Pneumonia	0	9	0,00	0	1	0,00	0,00
Tetanus	0	0	∞*	0	1	0,00	-
<i>Multiple stomatitis</i>	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Sepsis syok	0	1	0,00	0	0	∞*	-
Anemia	0	5	0,00	0	4	0,00	0,00
Paraparese dan tetraparese	0	2	0,00	0	2	0,00	0,00
Post partus spontan	0	1	0,00	0	0	∞*	-
Drug eruption	0	1	0,00	0	0	∞*	-
Cholelithiasis	0	1	0,00	0	4	0,00	0,00
Hemoptoe	0	1	0,00	0	1	0,00	0,00
Hemoroid	0	1	0,00	0	0	∞*	-
Penurunan kesadaran	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Intoksikasi	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Pansitopenia	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Hernia	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Ileus paralisis	0	0	∞*	0	2	0,00	-
Sindroma geriatri	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Disfalgia	0	0	∞*	0	1	0,00	-
Total	43	259	16,60	56	366	15,30	1,30

Keterangan: * tidak dijumpai rekam medis pasien dengan diagnosis penyakit tersebut. ** potensi interaksi obat mengalami kenaikan setelah pelayanan informasi obat.

Beberapa contoh potensi interaksi obat yang termasuk dalam kategori signifikansi 1 antara lain: digoxin dengan furosemid, spironolacton dengan KCL, spironolacton dengan Ace inhibitor, ampisilin

dengan tetrasiklin, INH dengan rifampicin, rifampicin dengan kortikosteroid aspirin dengan clopidogrel. Selama penelitian diketahui terdapat penggunaan aspirin clopidogrel, menurut Bhatt *et al* (2006) penggunaan bersama *dual antiplatelet* aspirin dan clopidogrel pada pasien dengan risiko tinggi *atherothrombotic events* tidak berbeda signifikan dengan penggunaan aspirin tunggal selain itu diketahui terjadi peningkatan kasus *major bleeding, stent thrombosis, repeat revascularization procedure* dan beberapa kasus kematian. Hal serupa dikemukakan oleh Park (2010) dalam *The Heart org.* Review literatur tentang penggunaan *dual antiplatelet* (aspirin dan clopidogrel) yang dipublikasikan oleh *Ann pharmacother* 2008 disimpulkan kombinasi ini menguntungkan pada pasien dengan *coronary artery disease* (CAD) namun perlu dipertimbangkan risiko peningkatan *bleeding*.

Penurunan potensi interaksi obat pada keseluruhan rekam medis yang relatif kecil pada hasil penelitian ini mungkin dikarenakan pasien membutuhkan obat dan dokter mempertimbangkan *risk and benefit* terhadap potensi interaksi obat. Kemungkinan lain yang menjadi alasan penurunan relatif kecil adalah tidak semua dokter yang mendapatkan informasi obat. Dalam penelitian ini pelayanan informasi obat hanya dilakukan 1 kali melalui informasi aktif berupa presentasi (Winfield and Richard, 2004). Sebaiknya pelayan informasi obat dilakukan berulang-ulang. Dari hasil penelitian diketahui beberapa diagnosis penyakit beresiko tinggi interaksi sehingga akan lebih baik bila pelayanan informasi obat dapat difokuskan pada penyakit tertentu utamanya yang memiliki potensi interaksi yang tinggi dengan potensi interaksi yang termasuk kategori signifikansi 1.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisa data dapat disimpulkan pelayanan informasi obat berpengaruh menurunkan potensi interaksi obat sebesar 2,66% dimana potensi interaksi sebelum dan sesudah pelayanan informasi obat masing-masing sebesar 56,76 dan 54,10%. Potensi interaksi yang tergolong signifikansi 1 juga menurun sebesar 1,30% dimana potensi interaksi obat sebelum dan sesudah pelayanan informasi obat masing-masing sebesar 16,60 dan 15,30%.

Saran

Saran daripada penelitian ini antara lain:

1. Dilakukan pelayan informasi obat berulang-ulang sehingga dapat dilakukan penarikan kesimpulan apakah pelayanan informasi obat berpengaruh signifikan terhadap penurunan potensi interaksi obat.
2. Pelayanan informasi obat diharapkan diperluas tidak hanya kepada Dokter Spesialis Penyakit Dalam dan Spesialis Syaraf namun dilakukan pula kepada dokter IGD dan Dokter Spesialis lain.
3. Pelayanan informasi obat dapat difokuskan pada penyakit tertentu utamanya yang memiliki potensi interaksi yang tinggi.
4. Dapat dilakukan pemantauan terhadap kemungkinan timbulnya efek samping obat pada potensi interaksi obat tertentu utamanya yang efeknya berat dan mengancam jiwa.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhatt, D L., 2006. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. Massachusetts Medical Society. N Engl J Med 354;16 www.nejm.org april 20, 2006
- Bista, Durga., Saha, Archana., Mishra, Prayana., Palaian, Subish., and Shankar. 2009. Impact of educational intervention on the pattern and incidence of potensial drug-drug interaction in Nepal. www.pharmacypractice.org. (ISSN.1886.3655)
- Dobova, SvetlanaVladislavovna, HortensiaReyes-Morales, Laura del PilarTorres-Arreola and MagdalenaSuárez-Ortega. 2007. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Services Research* 2007, 7:147doi:10.1186/1472-6963-7-147
- Ekawati ,H., Tungggul A.P., Trisnowati, Budi R. 2006. Pengaruh visitasi farmasis terhadap potensi interaksi obat pada pasien lanjut usia rawat inap di Bangsal Dahlia RSUD. Prof. Dr. Margono Soekarjo. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(4), 199 – 203, 2006.

- Hussar, D. A., 2007. Drug Interaction: Factor affecting respon. [www. merck. Com/mmke/sec.02/ch.013/ch.013c.html](http://www.merck.com/mmke/sec.02/ch.013/ch.013c.html)
- Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, Björck-Linné A, Fält J, Lindberg G, Melander A. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ*. 2001;323:427-428.
- Park., Seung-Jung. 2010. Optimal dual antiplatelet duration in REAL-LATE, ZEST-LATE: Too little, too soon. www.theheart.org
- Tatro D., 2006, *Drug Interaction Facts TM*, editor: David S. Tatro, Facts and Comparisons, St. Louis, Missouri.
- Winfield, A. J., and Richard, R. M. E., 2004. *Medicine Information in Pharmaceutical practice third edition*. Churcill Livingstone. New York.
- Yasin, N. M., Endang K., Effendi M. I., Prayitno A., Sari S. P., Azwinar, Mariyatun, Susiani Siti., Widya, Endang B., Yulia T., 2006, *Pedoman Pelayanan Informasi Obat di Rumah Sakit*, Depkes RI, Direktorat Jenderal Pelayanan Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta.

Notulen :

Pertanyaan :

1. Cara dan pendekatan dan penurunan interaksi obat
2. Dilihat dari apa perkembangannya apakah bulan maret atau bulan apa?
3. Dilihat dari mana interaksi obatnya?

Jawaban :

1. Tahapannya meliputi :
 - Tahap pre interfensi, Analisa rekam medis pasien
 - Tahap interfensi, Pelayanan info obat kepada dokter yang merawat pasien tersebut
 - Tahap pos interfensi, Analisa reka medis prospektif
2. Perkembangannya dilihat pada rentang waktu Januari-Desember. Di rekam medis harus mundur pengambilan data lapangannya
3. Standart drugs interaction obat (tatro). Interaksi signifikansi satu, dilakukan pendekatan interaksi baru lihat resepnya..

**PROFIL DRUG-RELATED PROBLEMS PADA PASIEN GERIATRIK RAWAT INAP
DI BANGSAL BUGENVIL UNIT PENYAKIT DALAM RSUP. DR. SARDJITO
YOGYAKARTA PERIODE SEPTEMBER 2009 – JANUARI**

**DRUG-RELATED PROBLEMS PROFILE ON HOSPITALIZED GERIATRIC PATIENT
IN BOUGENVIL WARD INTERNAL MEDICINE UNIT RSUP DR. SARDJITO
YOGYAKARTA SEPTEMBER 2009 – JANUARY 2010**

Kismawati Mulyaningsih¹⁾, Lukman Hakim²⁾, Dewa I Putu Pramantara³⁾
^{1,2)}Magister Farmasi Klinik-UGM, ³⁾SMF Geriatri RSUP Dr. Sardjito-Yogyakarta

ABSTRAK

Profil pengobatan pada pasien geriatrik rawat inap di bangsal Bugenvil RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta dari bulan September 2009 sampai dengan Januari 2010 telah diteliti secara observasional, menggunakan desain deskriptif analitik. Pengamatan dilakukan pada periode tertentu dengan mengambil pasien secara random. Pengambilan data dilakukan secara prospektif. Analisis hasil penelitian dilakukan menggunakan metode deskriptif. Dari 100 kasus yang diteliti 73% mengalami DRP, yang terdiri dari 136 kejadian *Drug Related Problem*, kejadian *Drug needed* (kebutuhan akan obat) 13,24%, *Wrong/Inappropriate Drug* (salah Obat) 61,03%, *Wrong dose* 16,18%, *Adverse Drug Reaction* (ADR) 9,56%. Terdapat hubungan antara jumlah diagnosis, serta jumlah macam obat dengan DRP.

ABSTRACT

Profile of treatment in hospitalized patients in geriatric ward in bougainville RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta from September 2009 until January 2010 have been examined observationally, using descriptive analytic design. Observations made on a specific period by taking a random patient. Data were collected prospectively. Result analysis of the research conducted using descriptive methods. The result of this study showed that of the 100 cases studied 73% of patient having DRP, which consists of 136 incidence of Drug Related Problems, Drug needed events (the need for medication) 13.24%, Wrong/Inappropriate Drug (wrong drug) 61.03%, Wrong dose 16.18%, Adverse Drug Reaction (ADR) 9.56%. There is a relationship between the number of diagnoses and total types of drug with the DRP.

Pendahuluan

Usia lanjut adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas. (Anonim, 2004). Jumlah penduduk usila di Indonesia mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Pada tahun 1999 Indonesia memasuki tahap “penduduk tua”. Jumlah penduduk usila di Indonesia tahun 2010 diperkirakan mencapai 23.992.553 jiwa atau sekitar 9,77%. Jumlah ini akan terus meningkat, hingga diperkirakan pada 2020 mencapai 28.822.879 jiwa atau 11,34%. (Anonim, 2003). Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta, pada tahun 2005 mempunyai jumlah penduduk lanjut usia 3.893.000 jiwa atau 12,48%, merupakan propinsi yang memiliki distribusi lanjut usia paling banyak di Indonesia.

Pada usia 60 tahun ke atas terjadi dampak proses penuaan yang bersifat universal berupa kemunduran dari fungsi biosel, jaringan, organ, bersifat progresif, perubahan secara bertahap, akumulatif, dan intrinsik. Proses penuaan mengakibatkan terjadinya perubahan pada berbagai organ di dalam tubuh seperti sistem gastrointestinal, sistem genito-urinaria, sistem endokrin, sistem imunologis, sistem serebrovaskular, sistem saraf pusat dan sebagainya. Selain itu timbulnya penyakit yang biasanya juga tidak hanya satu macam tetapi multipel, yang merupakan gabungan antara penurunan fisiologis dengan berbagai proses patologis sehingga penyakit pada lanjut usia berjalan kronis, menimbulkan kecacatan dan secara pelan-pelan menimbulkan kematian, juga rentan terhadap penyakit akut. Pada lanjut usia yang menderita lebih dari satu penyakit merupakan kelompok yang rentan terhadap interaksi obat. (Walker dan Edward, 1999).

pasien geriatri yang kompleks permasalahannya memerlukan kiat-kiat tertentu; setidaknya diperlukan kinerja yang efektif melalui sebuah Tim Tenaga Kesehatan. Tim Tenaga Kesehatan untuk pasien geriatri di rumah sakit lazim disebut sebagai Tim Terpadu Geriatri yang terdiri atas internis, dokter spesialis rehabilitasi medik, psikiater, dokter gigi, ahli gizi, apoteker, perawat dan tim rehabilitasi medik. Keanggotaan Tim Terpadu Geriatri dan kelengkapan disiplin ilmu yang terlibat bisa disesuaikan

dengan kondisi setiap rumah sakit. Karakteristik pasien geriatri maka jenis tim yang dibentuk mengacu kepada konsep tim interdisiplin yang berorientasi pada kepentingan pasien. (Anonim, 2004)

Pramantara, D. P., dkk., (2005), dalam penelitiannya tentang *Masalah-Masalah yang Berkaitan dengan Konsumsi Obat Pasien Geriatrik yang Dirawat Inap di Bangsal Geriatri RS Dr. Sardjito*, dengan jumlah subyek 30 pasien geriatrik, menyebutkan bahwa Terapi tanpa indikasi merupakan jenis DRPs yang paling banyak dijumpai yang sangat mungkin berkaitan dengan penampilan klinis yang tidak spesifik. Masalah sistem penyediaan obat perlu mendapat perhatian yang berkaitan dengan kegagalan pasien menerima obat. Faktor-faktor yang berkaitan dengan kejadian DRPs secara bermakna adalah : lama perawatan, jumlah diagnosis, dan jumlah obat yang diberikan.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui profil pengobatan pada pasien geriatrik rawat inap di bangsal Bugenvil RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta dari bulan September 2009 sampai dengan Januari 2010 serta mengetahui pengaruh jumlah diagnosis dan jumlah macam obat dengan DRP yang terjadi.

Metodologi

Disain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat observasional, menggunakan desain deskriptif analitik. Pengamatan dilakukan pada periode tertentu dengan mengambil pasien secara random. Pengambilan data dilakukan secara prospektif. Analisis hasil penelitian dilakukan menggunakan metode deskriptif.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di bangsal unit penyakit dalam IRNA I RS. Dr. Sardjito Yogyakarta. Penelitian dilakukan selama bulan September 2009 sampai dengan Januari 2010.

Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah pasien usia lanjut yang dirawat di bangsal unit penyakit dalam IRNA I RS. Dr. Sardjito Yogyakarta dan tidak berkeberatan untuk menjadi responden dalam penelitian ini.

Jalannya penelitian

Penelitian dilakukan pada pasien setiap hari selama bulan September 2009 sampai dengan Januari 2010, dengan mengunjungi bangsal Bugenvil unit penyakit dalam IRNA I RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta untuk melakukan pengumpulan data. Pengambilan sampel dengan cara *stratified sampling* (Sari, 2004). Peneliti mencatat data dari rekam medik pasien usia lanjut selama periode September 2009 sampai dengan Januari 2010, yang meliputi : data pasien (nomor rekam medik, usia, jenis kelamin, status pasien dan berat badan), diagnosis, tanda-tanda vital pasien, terapi (obat yang didapatkan, dosis, cara pemberian, aturan pakai, durasi terapi). Peneliti mencatat dari lembar permintaan obat, kesesuaian antara rekam medik dan lembar permintaan obat. Dilakukan komunikasi dengan dokter yang merawat pasien, perawat atau tenaga medis lain mengenai permasalahan yang berhubungan dengan pengobatan pasien. Disamping itu juga dilakukan visite bersama dokter atau visite mandiri untuk mengetahui perkembangan pasien. Komunikasi aktif dengan pasien atau keluarga pasien mengenai hal-hal yang berkaitan dengan obat yang diberikan.

Setelah semua data terkumpul, dilakukan diskusi dengan Dokter Spesialis Penyakit Dalam K- Ger. (Pembimbing) untuk menentukan DRP's yang terjadi. Hasil dianalisa dan ditarik kesimpulan.

Data karakteristik umum pasien mencakup usia, jenis kelamin, lama rawat inap, jumlah diagnosis, dan jumlah obat yang dikonsumsi pasien dianalisis dengan statistik deskriptif. Hasil pengolahan data adanya DRPs, pasien yang mengalami DRPs dilakukan analisis dengan statistik deskriptif (jumlah dan persentase) kejadian dari tiap item DRPs. Hubungan antara jumlah diagnosis, serta macam jumlah obat dengan jumlah DRP dianalisa dengan uji korelasi.

Hasil dan Pembahasan
Karakteristik Pasien

Dari kriteria pasien yang telah ditentukan dan pasien yang dapat diikuti dalam penelitian ini diperoleh sampel usila sejumlah 100 kasus, dengan karakteristik umum sebagai berikut (Tabel 1) :

Tabel 1. Karakteristik umum pasien geriatri rawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode September 2009-Januari 2010

No.	Karakteristik pasien		Persentase (%)
1.	Usia (tahun)	a. 60-70	60
		b. 70-80	34
		c. >80	6
2.	Jenis kelamin	a. Laki-laki	49
		b. Perempuan	51

Tabel 1 menunjukkan bahwa usia pasien yang paling banyak dijumpai adalah pasien yang berusia 60-70 tahun yaitu sejumlah 60%. Lansia yang berjenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan dengan lansia yang berjenis kelamin pria (51%).

Berdasarkan jenis pasien geriatri rawat inap menurut sistem pembayarannya ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Jenis pasien geriatri rawat inap menurut sistem pembayarannya di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode September 2009-Januari 2010

Jenis Pasien	Jumlah Pasien (orang)	Persentase (%)
Askes	53	53
Jamkesmas	26	26
Umum	21	21
	$\Sigma = 100$	$\Sigma = 100$

Pada penelitian ini pasien geriatri yang mempunyai jumlah diagnosis 4-6 ada 51%, ada 5% atau 5 orang yang mempunyai diagnosis 7-9 sedangkan 44% mempunyai diagnosis 1-3 diagnosis (Tabel 3). Rata-rata pasien lanjut usia mempunyai diagnosis 3,7 atau sekitar 4 diagnosis.

Tabel 3. Jumlah Diagnosis pasien geriatri rawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode September 2009-Januari 2010

Jumlah Diagnosis	Jumlah Pasien (orang)	Persentase (%)
1-3	44	44
4-6	51	51
7-9	5	5
Rata-rata 3,7	$\Sigma = 100$	$\Sigma = 100$

Penyakit Hipertensi merupakan penyakit yang mempunyai prevalensi paling besar dalam penelitian ini (34%). Kemudian *Congestive Heart Failure*(CHF) (31%) dan Diabetes Melitus tipe 2 Non Obese (25%). Hal ini menunjukkan bahwa penyakit kronik menahun dan kardiovaskuler merupakan peringkat pertama pada lansia (Tabel 4).

Tabel 4. 10 Diagnosis/problem medis terbanyak pasien geriatri rawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode September 2009-Januari 2010

No.	Nama Diagnosis	Jumlah Pasien (orang)	Persentase (%)
1.	Hipertensi	34	34
2.	Congestive Heart Failure	31	31
3.	Diabetes Mellitus tipe 2 Non Obese	25	25
4.	Sepsis	23	23
5.	Pneumonia	19	19
6.	Infeksi Saluran Kemih	16	16
7.	Acute Kidney Injury	16	12
8.	Melena	12	11
9.	Dispepsia	11	10
10.	Anorexia pada geriatri	10	

Kondisi akut yang terjadi pada seseorang dengan berbagai penyakit kronik degeneratif menambah daftar obat yang harus 'dikonsumsi' pasien. Dalam penelitian ini 80% pasien mendapatkan macam obat dengan jumlah >5 (Tabel5).

Tabel 5. Jumlah Macam Obat yang digunakan pasien geriatri rawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode September 2009-Januari 2010

Jumlah Macam Obat	Jumlah Pasien (orang)	Persentase (%)
1-5	20	20
>5	80	80
	$\Sigma = 100$	$\Sigma = 100$

Lama waktu lama rawat inap pasien yang dipergunakan dalam penelitian ini, paling banyak adalah 1 sampai 10 hari, yaitu 66%. Lama rawat antara 11-20 hari ada 25%, dan 9% yang mempunyai lama rawat diatas 20 hari. Sedangkan rata-rata lama lama rawat inap adalah 10,06 hari (Tabel 6).

Tabel 6. Lama rawat inap pasien geriatri rawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode September 2009-Januari 2010

Lama Rawat Inap (hari)	Jumlah Pasien (orang)	Persentase (%)
1-10	66	66
11-20	25	25
>20	9	9
Rata-rata 10,06	$\Sigma = 100$	$\Sigma = 100$

Pada tahun 2009, rata-rata lama rawat inap lanjut usia di bangsal Bugenvil RSUP Dr. Sardjito adalah 7,8 atau sekitar 8 hari. (Data diperoleh dari bagian Rekam Medis Dr. Sardjito Yogyakarta).

Kajian Drug Related Problem

Dari 100 kasus yang dianalisa dengan diskusi bersama Dokter Spesialis Penyakit Dalam K- Ger., ditemukan 27 pasien yang tidak mengalami *Drug Related Problem*. (27%). Sedangkan 73% mengalami *Drug Related Problem*. Dari 73% yang mengalami *Drug Related Problem* terdapat 136 kejadian (Tabel 8). Beberapa klasifikasi diberikan untuk mengkaji *Drug Related Problem* yang terjadi

pada pengobatan pasien. Pada penelitian ini acuan pengklasifikasian yang digunakan adalah klasifikasi yang tercantum dalam Koda-Kimble *et al.*, (2005).

Tabel 7. Jumlah *Drug Related Problem* yang terjadi.

No.	Drug Related Problem	Jumlah kejadian	Persentase (%)
1.	<i>Drug needed</i> (kebutuhan akan obat, termasuk <i>referred to as no drug</i>)	18	13,24
	a. Obat diindikasikan tetapi tidak diresepkan, problem medik sudah jelas (terdiagnosa) tetapi tidak diterapi (mungkin tidak diperlukan).	17	12,50
	b. Obat yang diresepkan benar, tetapi tidak diambil/diminum (<i>non compliance</i>).	1	0,74
2.	<i>Wrong/Inappropriate Drug</i> (salah obat)	83	61,03
	a. Tidak ada problem medik yang jelas untuk penggunaan suatu obat.	33	24,27
	b. Obat tidak sesuai untuk indikasi problem medik yang ada.	39	28,68
	c. Problem medik terjadi hanya sebentar (sembuh/hilang sendiri).	0	0
	d. Duplikasi terapi.	1	0,74
	e. Obat lebih mahal dan ada alternatif lain yang lebih murah.	3	2,21
	f. Obat tidak ada dalam formularium.	1	0,74
	g. Pemberian tidak memperhitungkan kondisi pasien seperti kehamilan, usia lanjut, kontra indikasi lain.	5	3,68
	h. Penggunaan obat-obat bebas yang tidak sesuai oleh pasien.	0	0
	i. <i>Recreational drug use</i> .	1	0,74
3.	<i>Wrong dose</i>	22	16,18
	a. Dosis obat yang diresepkan terlalu tinggi (termasuk <i>adjustment dose</i> untuk ketidaknormalan fungsi hati, ginjal, usia, ukuran tubuh).	8	5,88
	b. Peresepan benar, tetapi <i>overuse</i> oleh pasien (<i>overcompliance</i>).	0	0
	c. Dosis terlalu rendah.	7	5,15
	d. Peresepan benar, tetapi <i>underuse</i> oleh pasien (<i>under-compliance</i>).	0	0
	e. Ketidaktepatan, ketidakbenaran interval dosis (pada penggunaan bentuk sediaan <i>sustained release</i>).	7	5,15
4.	<i>Adverse Drug Reaction</i>	13	9,56
	a. Efek samping.	11	8,09
	b. Alergi.	0	0
	c. <i>Drug induced disease</i> .	0	0
	d. <i>Drug induced laboratory change</i> .	2	1,47
5.	<i>Drug Interaction</i>	0	0
	Jumlah	136	100

Dari 136 kejadian *Drug Related Problem*, kejadian yang paling sering adalah *wrong/inappropriate drug* (61,03%), meliputi obat tidak sesuai untuk indikasi problem medik yang ada sebanyak 39 kasus atau 28,68%. Kemudian tidak ada problem medik yang jelas untuk penggunaan suatu obat sebanyak 33 kejadian atau 24,27%. Kejadian obat diindikasikan tetapi tidak diresepkan, problem medik sudah jelas (terdiagnosa) tetapi tidak diterapi terjadi sebanyak 17 kejadian atau 12,50%.

Hubungan antara jumlah diagnosis, jumlah obat, lama rawat dan jumlah DRP yang terjadi dijelaskan pada tabel 8, tabel 9 dan tabel 10. Semakin banyak penyakit yang diderita pasien, akan semakin banyak obat yang dikonsumsi, dan kemungkinan akan semakin lama dirawat di rumah sakit, dan akan semakin banyak kemungkinan atau kejadian DRP.

Tabel 8. Hubungan jumlah diagnosis, jumlah macam obat, lama rawat dan jumlah kejadian DRP.

Jumlah Diagnosis	Persentase (%)	Jumlah Macam Obat/pasien (rata-rata)	Lama rawat/pasien (hr)	Jumlah DRP/pasien (rata-rata)
1-3	44	7,16	9,25	1,09
4-6	51	9,92	10,39	1,43
7-9	5	13	13,8	2,4
Rata-rata 3,7	$\Sigma = 100$			

Tabel 9 menunjukkan bahwa semakin besar jumlah diagnosis/jumlah penyakit yang diderita pasien, akan semakin besar pula kejadian DRP yang terjadi.

Tabel 9. Hubungan jumlah diagnosis dan jumlah kejadian DRP.

Jumlah Diagnosis	Persentase (%)	Jumlah DRP/pasien (rata-rata)	Pasien yang tdk mengalami DRP(%)	Pasien yang mengalami DRP (%)	Total (%)
1-3	44	1,09	34,09	65,91	100
4-6	51	1,43	27,45	72,55	100
7-9	5	2,4	0	100	100

Tabel 10 menunjukkan bahwa semakin besar jumlah macam obat yang digunakan, semakin besar pula kejadian DRP yang terjadi.

Tabel 10. Hubungan jumlah macam obat dan jumlah kejadian DRP.

Jumlah Obat	Persentase (%)	Jumlah DRP/pasien (rata-rata)	Pasien yang tdk mengalami DRP(%)	Pasien yang mengalami DRP (%)	Total (%)
1-5	20	0,9	45	55	100
>5	80	1,44	25	75	100

Kesimpulan

Dari 100 pasien geriatrik rawat inap di Bangsal Bugenvil RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan September 2009 sampai dengan Januari 2010 ditemukan 27 pasien yang tidak mengalami *Drug Related Problem* (27%). Sedangkan 73% mengalami *Drug Related Problem* aktual. Terdapat 136 kejadian *Drug Related Problem*, yang aktual terjadi, dengan rincian *Drug needed* 18 kejadian (13,2%), *Wrong/Inappropriate Drug* 83 kejadian (61,03%), *Wrong dose* 22 kejadian (16,18%), *Adverse Drug Reaction Drug Interaction* 13 kejadian (9,56%).

Jumlah diagnosis dan jumlah macam obat mempunyai hubungan yang bermakna dengan jumlah kejadian DRP. Semakin banyak jumlah diagnosis/penyakit yang diderita, semakin besar kemungkinan untuk terjadi DRP. Semakin banyak jumlah obat yang diresepkan, semakin besar kemungkinan untuk terjadi DRP.

Daftar Pustaka

Alter, M., Hademenos G.J, Goldstein L.B, Gorelick P.B, Y. Hsu C.Y, Biller J, MD; Wendy Edlund W, National Guideline Clearinghouse, 2004, *Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke* : report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association, www.guideline.gov, diakses 10 Agustus 2009.

Anonim, 2003, *Pedoman Rencana Aksi Nasional Untuk Kesejahteraan Lanjut Usia*, Departemen Sosial Republik Indonesia, Jakarta, hal 7-8.

- Anonim, 2004, *Pedoman Pelayanan Farmasi (Tata Laksana Terapi Obat) Untuk Pasien Geriatri*, Direktorat Jenderal Pelayanan Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Aslam, M., Tan, C. K., Prayitno, A., 2003, *Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy), Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*, Universitas Surabaya, Surabaya, 16-19.
- Bemt, P. M., Egberts T.C, deJong-van den Berg L.T, Brouwers J.R, 2000, *Drug Safety*; 22 (4) : 321-33
- Berenbeim, D.M.,2002, *Polypharmacy: overdosing on good intentions. Manag Care*, 10(3):1-5.
- Cipolle, R.J, Strand L.M, Morley P.C, 1998, *Pharmaceutical Care Practice*, McGraw-Hill, Health Professions Division.
- Cohen, M.R., 1999, *Medication Errors*, The American Pharmaceutical Association, Washington, USA.
- Darmojo, R. B. dan Martono, H. H., 2004, *Buku Ajar Geriatri*, (Ilmu Kesehatan Usia Lanjut), Edisi ke tiga, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Fagan, S.C, and Hess D.C, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach : Stroke*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Floriddia, D.G, 2000, *Management of Medication Errors*, Amer. Pharm. Assoc. Ann. Meeting.
- Hardywinoto, dan Setiabudi, T., 1999, *Panduan Gerontologi, Tinjauan dari Berbagai Aspek*, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 8-11, 124, 130.
- Koda-Kimble, M.A., Young L.Y., Kradjan W.A., Guglielmo B.J., 2005, *Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs*, 8th ed, Lippincott Williams and Wilkin, Philadelphia, Chap. 99, p. 1-20.
- Michocki, R.J, 2001, *Polypharmacy and principles of drug therapy*. Dalam:Adelman AM, Daly MP, eds. 20 Common problems in geriatrics.Boston:McGraw-Hill, 69-81.
- Nair, B.,1999, Older people and medications: what is the right prescription?, *Austr Presc.*, 22:130-1
- Sari, I. P., 2004, *Penelitian Farmasi Komunitas dan Klinik*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Tamtomo, D.G., 2009, *Perubahan Anatomik Organ Tubuh Pada Penuaan*, UPT Perpustakaan Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Walker, R., dan Edward, C., 1999, *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2 th Eds., Edinburg, Churchill, Livingstone, 119-131.

Notulen :

Pertanyaan :

1. Untuk 53 pasiennya adalah pasien askes, standar terapi RS, apa ketidaksesuaian obat DPH? Standar terapi? Untuk geriatri?

Jawaban :

1. Untuk geriatri perlu penyesuaian dosis karena mungkin ada penurunan fungsi ginjal. Hal ini dilakukan hanya untuk melihat profilnya

KAJIAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN PIRASETAM DAN SITIKOLIN PADA PASIEN STROKE DENGAN MENGGUNAKAN *THE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE* (NIHSS) DI BANGSAL RAWAT INAP RS PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA

THE EFFECTIVITY OF PIRACETAM AND CITICOLIN AMONG STROKE INPATIENT WITH THE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS) AT RS PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA

Nailis Syifa¹⁾, Zullies Ikawati¹⁾, Inayati²⁾
Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta

ABSTRAK

Latar Belakang : Sampai saat ini, penggunaan obat nootropik seperti pirasetam dan sitikolin untuk mengatur fungsi serebral dan meningkatkan kemampuan kognitif pada pasien stroke masih kontroversial dan menjadi perdebatan. Sedangkan di RS PKU Muhammadiyah, obat nootropik pirasetam dan sitikolin sangat banyak digunakan pada pasien stroke.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan serta efektivitas pirasetam dan sitikolin baik sebagai agen tunggal maupun kombinasi pada pasien stroke di bangsal rawat inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Maret – Juni 2010.

Metode : Penelitian ini dilakukan dengan rancangan studi *cross sectional* analitik, dengan mengumpulkan data secara prospektif kemudian dianalisis bagaimana *outcome* pasien secara kualitatif (respon klinis). Penilaian *outcome* pada pasien stroke diukur dengan menggunakan skala NIHSS.

Hasil dan Kesimpulan : Seluruh pasien stroke (33 pasien) mendapatkan obat nootropik, 81,8% diantaranya mendapatkan kombinasi dan 18,2% mendapatkan pirasetam. Pasien stroke yang mendapatkan kombinasi pirasetam dan sitikolin menunjukkan adanya perbaikan fungsi neurologis, sedangkan yang mendapatkan pirasetam menunjukkan perburukan fungsi neurologis.

Kata Kunci : pirasetam, sitikolin, stroke, NIHSS

ABSTRACT

Background : The use of nootropic agent to regulate cerebral function and to improve cognitive impairment in patient with stroke is still controversial. The other fact, piracetam and citicolin as nootropic agent in patient with stroke at RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta is used in a great numbers.

Objective : This research is aimed to know the profile of the use and to evaluate the effectivity of piracetam and citicolin as a single agent or combination among stroke inpatient at RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta during Maret – June 2010.

Method : Research conducted with cross sectional analytical study by intake data prospectively, then analyzed patient outcome or clinical response patient qualitatively. The clinical outcome of stroke was measured by NIHSS.

Result and Conclusion : All of the stroke patients (33 patients) was given nootropic, 81,8% patients was given combination and 18,2% patients was given piracetam. Patients who was given combination of piracetam and citicolin showed neurological improvement, and patient who was given piracetam showed neurological worsening.

Keywords : piracetam, citicolin, stroke, NIHSS

Pendahuluan

Obat nootropik pertama kali diperkenalkan oleh CE. Guirgea pada tahun 1972 (Balaraman dan Shingala, 2002). Obat ini telah digunakan di berbagai negara dan diklaim dapat mengatur fungsi serebral dengan meningkatkan kemampuan kognitif pada otak yang menurun (Keil *et al.*, 2006). Beberapa obat yang berfungsi sebagai nootropik adalah pyritinol, pirasetam, dan sitikolin (Riyanto, 2002).

Berdasarkan beberapa studi tentang pirasetam pada stroke, terjadi perdebatan dan kontroversi tentang efektivitasnya dalam memperbaiki kondisi neurologi pasien, sehingga perlu dilakukan evaluasi mengenai efektivitas penggunaannya pada stroke. Kajian meta analisis menyebutkan bahwa

pemberian pirasetam pada pasien stroke iskemik akut tidak memberikan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan plasebo dalam menurunkan mortalitas pasien (Wotton dan Phillips, 1999). Sedangkan penelitian lain mengenai pemberian pirasetam untuk rehabilitasi pasien afasia pasca stroke dan untuk aktivasi aliran darah memberikan hasil bahwa pirasetam meningkatkan rehabilitasi/ recovery dari fungsi bahasa pasien pasca stroke dan meningkatkan aktivasi aliran darah secara signifikan (Kessler *et al.*, 2000).

Obat nootropik lain yang sering digunakan selain pirasetam adalah sitikolin. Pada pasien stroke, penggunaan sitikolin juga masih menjadi perdebatan. Dari studi *clinical trial* diketahui bahwa sitikolin oral dapat meningkatkan *complete recovery* pada pasien stroke sedang sampai stroke berat (Davalos *et al.*, 2002). Kajian lain menyebutkan bahwa dari uji *double blind trial* efikasi sitikolin pada pasien stroke, sitikolin aman digunakan tetapi tidak efektif dalam meningkatkan *outcome* pasien stroke iskemik akut (Wayne *et al.*, 1999).

Di sisi lain, penggunaan pirasetam dan sitikolin di RS PKU Muhammadiyah berdasarkan data tiga bulan terakhir (November 2009, Desember 2009, dan Januari 2010) cukup banyak, sedangkan harganya cukup mahal. Jumlah pemakaian pirasetam adalah 1.401 (sediaan oral), 1.178 (sediaan injeksi), dan 932 (sediaan infus). Sedangkan jumlah penggunaan sitikolin adalah 999 (sediaan oral), 3.611 (sediaan injeksi). Penggunaan yang cukup banyak di RS PKU Muhammadiyah ini menjadi salah satu alasan mengapa penelitian ini dilakukan.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil penggunaan pirasetam dan sitikolin serta untuk mengetahui efektivitas pirasetam dan sitikolin pada pasien stroke \ baik sebagai agen tunggal maupun kombinasi di bangsal rawat inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Maret – Juni 2010.

Metodologi

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan studi *cross sectional* analitik, mengumpulkan data secara prospektif kemudian dianalisis bagaimana *outcome* pasien secara kualitatif (respon klinis) yang terjadi setelah pemberian pirasetam dan sitikolin pada pasien stroke selama periode Maret - Juni 2010. Penilaian *outcome* pada pasien stroke diukur dengan menggunakan skala *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS).

Hasil Penelitian dan Pembahasan Profil Penggunaan Pirasetam dan Sitikolin

Pasien stroke iskemik yang menjalani perawatan di RS PKU Muhammadiyah selama periode Maret – Juni 2010 sebanyak 33 pasien, sebanyak 27 pasien (81,8%) diantaranya menerima obat neuroprotektan kombinasi pirasetam dan sitikolin dan tidak ada pasien yang tidak diterapi dengan pirasetam atau sitikolin. Angka tersebut menunjukkan bahwa semua pasien stroke iskemik di bangsal rawat inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta mendapatkan terapi neuroprotektan. Dosis pirasetam yang digunakan adalah 12g dan 24g, sedangkan dosis sitikolin yang digunakan adalah 1000mg dan 2000mg.

Efektivitas Pirasetam dan Sitikolin

Efektivitas pirasetam dan sitikolin pada pasien stroke dinilai dengan menggunakan skala NIHSS. Rata-rata (*mean baseline*) awal NIHSS pada pasien yang mendapatkan pirasetam adalah 14,8 dan pasien yang mendapatkan kombinasi pirasetam dan sitikolin adalah 12,7. Berikut tabel persentase perubahan skala NIHSS saat awal masuk rumah sakit dan saat keluar rumah sakit :

Tabel 1. Persentase Perubahan Skala NIHSS Saat Keluar Rumah Sakit Pada Pasien Stroke di Bangsal Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Periode Maret – Juni 2010

Nama Obat	Kondisi Awal (Jumlah Pasien)				Jumlah Pasien Total	Kondisi Akhir [Persentase (%)]		
	Ringan	Sedang	Berat	Sangat Berat		Perbaikan	Tidak Ada Perbaikan	Perburukan
Pirasetam	0	4	0	2	6	66,7%	0,0%	33,3%
Pirasetam dan Sitikolin	0	20	4	3	27	77,8%	18,5%	3,7%

Dari tabel terlihat bahwa persentase perbaikan pasien yang mendapatkan kombinasi pirasetam dan sitikolin lebih tinggi daripada persentase perbaikan pasien yang mendapatkan pirasetam sebagai agen tunggal. Sedangkan persentase perburukan fungsi neurologis pada kelompok pasien yang mendapatkan pirasetam cukup tinggi dibandingkan kelompok pasien yang mendapatkan kombinasi, yaitu sebesar 33,3%. Maka dari data ini dapat dikatakan bahwa kelompok kombinasi memberikan persentase perbaikan neurologis yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pirasetam. Berikut disajikan pula data tentang perubahan kategori NIHSS pada saat awal masuk dan keluar rumah sakit :

Tabel 2. Perubahan Kategori Gangguan Neurologi NIHSS pada Awal Masuk dan Saat Keluar Rumah Sakit pada Pasien Stroke di Bangsal Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Periode Maret – Juni 2010

Kondisi Awal (Kelompok)	Σ Pasien Awal	Kondisi Akhir									
		Meninggal dunia		Sangat Berat		Berat		Sedang		Ringan	
		Σ	%	Σ	%	Σ	%	Σ	%	Σ	%
Sangat Berat Pirasetam	2	2	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kombinasi	3	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	0	0,0
Berat Pirasetam	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kombinasi	4	0	0,0	0	0,0	1	25,0	3	75,0	0	0,0
Sedang Pirasetam	4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	100,0
Kombinasi	20	1	5,0	0	0,0	0	0,0	10	50,0	9	45,0

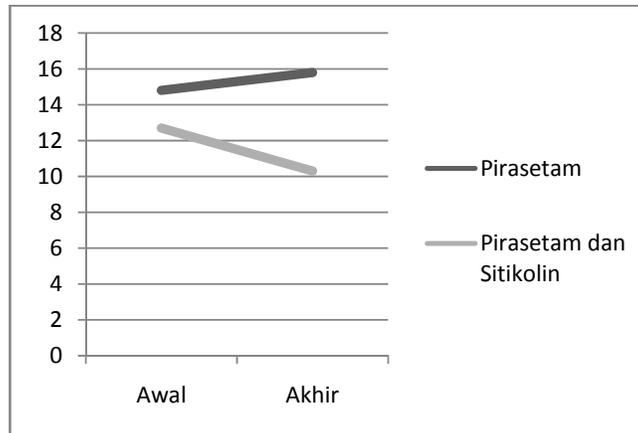
Dari tabel tersebut terlihat bahwa pada kelompok pasien yang menerima pirasetam, 2 pasien mengalami gangguan neurologi sangat berat pada waktu awal masuk rumah sakit, dan dalam proses perjalanan pengobatannya pasien meninggal dunia. Sedangkan pada kelompok kombinasi, dari 3 pasien yang mengalami gangguan neurologi sangat berat pada waktu awal masuk rumah sakit, 1 pasien mengalami perbaikan kondisi neurologi dari sangat berat menjadi berat, dan 2 pasien tidak mengalami perbaikan kondisi neurologi. Hasil ini menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan pirasetam sebagai agen tunggal mengalami perburukan kondisi neurologi dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan kombinasi pirasetam dan sitikolin.

Hasil tersebut didukung oleh studi RCT yang dilakukan oleh Alawneh dkk (2008), bahwa pemberian pirasetam tidak memberikan efek neurologi pada pasien stroke. Penelitian yang dilakukan oleh Wotton dan Philips (1999) menyebutkan bahwa pirasetam tidak memberikan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan plasebo dalam menurunkan mortalitas pasien stroke iskemik akut. Studi lain yang dilakukan Ricci dkk (2000) memberikan hasil bahwa pirasetam tidak memberikan pengaruh pada *case fatality rate* dan *outcome* pasien stroke iskemik akut.

Pada pasien dengan gangguan neurologi berat pada waktu awal masuk rumah sakit, 3 dari 4 pasien yang mendapatkan kombinasi mengalami perbaikan kondisi neurologi dari berat menjadi sedang, dan 1 pasien tidak mengalami perbaikan. Sedangkan pada pasien yang mengalami gangguan neurologi sedang pada waktu awal masuk rumah sakit, kelompok pasien yang mendapatkan pirasetam dan yang mendapatkan kombinasi sama-sama memberikan perbaikan kondisi neurologi.

Perbaikan kondisi neurologi pada pasien yang mendapatkan pirasetam sebagai agen tunggal dalam penelitian ini didukung oleh hasil dari Kongres Internasional *Conference on Stroke* di Praha (1995). Dalam kongres tersebut dikatakan bahwa pasien yang mendapatkan pirasetam mengalami perbaikan sebesar 25% , dan 2 dari 10 pasien (dibandingkan dengan 1 dari 10 pasien yang mendapatkan plasebo) pulih sempurna. Percobaan ini melibatkan 927 pasien stroke sedang dan berat, pirasetam diberikan dengan dosis bolus 12 g intravena selama 20 menit dalam 12 jam pertama setelah serangan stroke, diikuti dengan 3 dd 4 g intravena perhari selama 4 minggu. Kemudian disusul dengan 4,8 g perhari selama 8 minggu (Setiawan *et al.*, 1996).

Secara keseluruhan, untuk mengetahui perubahan kondisi neurologi pasien setelah mendapatkan obat-obatan neuroprotektan, juga dilakukan analisis skala NIHSS sebelum dan sesudah mendapatkan obat (awal masuk rumah sakit dan keluar rumah sakit) pada pasien yang mendapatkan terapi pirasetam serta pasien yang mendapatkan terapi pirasetam dan sitikolin. Berikut grafik perbandingan nilai rata-rata skala NIHSS pasien stroke pada saat awal masuk rumah sakit dan pada saat keluar rumah sakit, baik dari kelompok yang mendapatkan pirasetam maupun dari kelompok yang mendapatkan kombinasi pirasetam dan sitikolin:



Gambar 1. Perbandingan Nilai Rata-rata Skala NIHSS Pasien Stroke Pada saat Awal Masuk dan saat Keluar Rumah Sakit di Bangsal Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Maret – Juni 2010

Rata-rata (*mean*) *baseline* awal NIHSS pada pasien yang mendapatkan pirasetam adalah 14,8 dan pasien yang mendapatkan kombinasi pirasetam dan sitikolin adalah 12,7, yang secara statistik tidak bermakna secara signifikan.

Rata-rata (*mean*) akhir skala NIHSS pada pasien yang mendapatkan pirasetam adalah 15,8 dan pasien yang mendapatkan kombinasi pirasetam dan sitikolin adalah sebesar 10,3. Hasil ini menunjukkan bahwa pada kelompok pirasetam terjadi peningkatan skala NIHSS, yang berarti bahwa pasien mengalami perburukan kondisi neurologi selama mendapatkan terapi pirasetam. Sedangkan pada kelompok kombinasi, terjadi penurunan skala NIHSS yang berarti bahwa pasien yang mendapatkan terapi kombinasi pirasetam dan sitikolin mengalami perbaikan neurologi.

Evaluasi persentase kematian pada masing-masing kelompok pasien stroke memberikan hasil persentase kematian pasien stroke yang mendapatkan terapi pirasetam sangat tinggi dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan kombinasi pirasetam dan sitikolin. Sedangkan evaluasi lama tinggal masing-masing kelompok pasien stroke memberikan hasil lama tinggal kelompok yang mendapatkan pirasetam dan sitikolin lebih lama dibandingkan dengan lama tinggal pasien yang mendapatkan pirasetam.

Kesimpulan

Seluruh pasien stroke (33 pasien) di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta mendapatkan obat neuroprotektan, sebanyak 27 pasien (81,8%) menerima kombinasi pirasetam dan sitikolin, dan 6 pasien (18,2%) menerima pirasetam.

2. Pasien stroke yang menerima pirasetam menunjukkan adanya perburukan fungsi neurologi. Sedangkan pasien stroke yang menerima kombinasi pirasetam dan sitikolin menunjukkan adanya perbaikan fungsi neurologi.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang efektivitas pirasetam dan sitikolin pada pasien stroke dengan kondisi *baseline* awal yang seimbang pada masing-masing kelompok yang diberi pirasetam, sitikolin, kombinasi keduanya, dan kelompok yang tidak mendapatkan pirasetam maupun sitikolin.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh dosis pirasetam dan sitikolin terhadap perbaikan neurologis pasien stroke.

Perlu dipertimbangkan penggunaan NIHSS di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta untuk menilai perkembangan kondisi pasien stroke.

DAFTAR PUSTAKA

- Alawneh, J., Clathwrthy, P., Morris, R., dan Warburton, E., 2008, Clinical Evidence: Stroke Management, Neuroprotective Agents, *Br. Med J.* p 1. Publishing Group.
- Balaraman, R., dan Shingala, J. 2002., Molecule of the Millenium, *Ind. J Pharmacol*: 34: 439-440.
- Davalos, A., Castillo, J., Alvarez-Sabin, J., Secades, J. J., Mercadal, J., Lopez, S., Cobo, E., Warach, S., Sherman, D., Clark, W. M., dan Lozano, R., 2002, *Oral Citicolin in Acute Ischemic Stroke: an Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials*, Department of Neurology, Hospital Universitary Doctor Josep Trueta. 33 (12): 2850-7
- Keil, U., Scherping, I., Hauptmann, S., Schuessel, K., Eckert, A., dan Muller, W.E., 2006, Piracetam Improves Mitochondrial Dysfunction Following Oxidative Stress, *Br. J Pharmacol*; 147 (2): 199-208.
- Kessler, J., Thiel, A., Karbe, H., dan Heiss, W., D., 2000, Piracetam Improves Activated Blood Flow and Facilitates Rehabilitation of Poststroke Aphasic Patient, *Am Heart Assoc J.* 31: 2112.
- Ricci, S., Celani, M., G., Cantisani, T., A., dan Righetti, E., 2000, Piracetam in Acute Stroke: a Systematic Review, *J Neurol.* 247: 263-266.
- Riyanto, W. B., 2002, Penatalaksanaan Fase Akut Cedera Kepala, *Cermin Dunia Kedokteran* No, 77. Hal: 52-55.
- Setiawan, Atmojo, R., Zahir, S., 1996, *Cermin Dunia Kedokteran*, Jakarta, Hal: 63.
- Wayne, M. C., Bejamin, J. W., ,Kenneth, A. S., Richard, M. Z., LuAnn, A. S., dan Richard, E. G., 1999, A Randomized Efficacy Trial of Citicholine in Patient with Acute Ischemic Stroke, American Stroke Association, *J Am Heart Assoc.* 30;2592-2597.
- Wotton, C., dan Phillips, B., 1999, *Stroke: Piracetam had no Clear Effect on Death or Dependency*, The Cochrane Library Issue 2, Oxford, p.2.

Notulen :

Pertanyaan :

1. PIRACETAM yang digunakan 12 g bagaimana jika 400mg dan 800 mg ?
2. Pasien yang sudah mengalami pendarahan dan operasi, biasanya menggunakan seftriakson, bagaimana pengaruhnya?

Jawaban :

1. Yang diteliti 12&24 gram.. belum ada standart tetapi perdosinya menentukan itu dan sitikolin 1000-2000.
2. Ini kondisi terapi di RS bukan untuk dibawa pulang ke rumah. Segi general, stroke dipengaruhi oleh luas infark dll untuk menentukan obat yang digunakan secara oral/injeksi, untuk efektivitas tergantung pasien, diperlukan penelitian dengan lebih banyak pasien lagi

**PENGARUH PEMBERIAN INFORMASI OBAT BERDASARKAN *BEERS CRITERIA*
TERHADAP POLA PEMBERIAN OBAT PADA PASIEN USIA LANJUT RAWAT INAP
PENYAKIT DALAM DI RSUD Prof. Dr. MARGONO SOEKARJO PURWOKERTO PERIODE
MEI – AGUSTUS 2010**

***THE INFLUENCE OF DRUG INFORMATION ON PATTERNS OF DRUGS
ADMINISTRATION ON ELDERLY INTERNA INPATIENTS RSUD PROF. Dr MARGONO
SOEKARJO PURWOKERTO PERIOD MEI – AUGUST 2010***

Molina Galuh Januar¹⁾, Zullies Ikawati¹⁾, Budi Raharjo³⁾
¹⁾ Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
³⁾ RSUD Prof.Dr.Margono Soekarjo Purwokerto

ABSTRAK

Latar Belakang : Perubahan fisiologi tubuh pada usia lanjut berpengaruh terhadap terapi obat baik farmakokinetik maupun farmakodinamik, sehingga lebih sensitif terhadap efek dari obat. *Beers Criteria* merupakan salah satu *tools* tentang ketidaksesuaian pengobatan yang mencakup obat-obat yang sebaiknya tidak digunakan atau dapat digunakan dengan perhatian khusus pada pasien usia lanjut (usia 65 tahun ke atas). Salah satu pendekatan yang dapat dilakukan adalah dengan pemberian informasi obat tentang *Beers Criteria* untuk mengurangi risiko efek yang tidak dikehendaki pada pasien usia lanjut.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian informasi obat terhadap pola pemberian obat pada pasien usia lanjut rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto berdasar *Beers Criteria*.

Metode : Metode yang digunakan adalah eksperimental dengan *prestudy-post-study design*. Analisis dilakukan dengan metoda deskriptif untuk memperoleh gambaran tentang pengaruh pemberian informasi obat.

Hasil dan Kesimpulan : Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan pemberian informasi obat berdasarkan *Beers Criteria* Tabel I dan II berpengaruh terhadap penurunan penggunaan obat-obat dalam cakupan *Beers Criteria* pasien usia lanjut rawat inap RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto masing-masing sebesar 20,27% dan 2,27 %. Beberapa obat dalam cakupan *Beers Criteria* masih digunakan pada pasien rawat inap RSUD Prof.Dr. Margono Soekarjo karena kebutuhan pasien akan obat tetapi tetap penggunaannya mempertimbangkan *risk-benefit* obat.

Kata kunci : *Beers Criteria*, Pemberian informasi obat

ABSTRACT

Background : Changes in body physiology in geriatric drug therapy affect the pharmacokinetics and pharmacodynamic, so it is more sensitive to the effects of the drug. Beers Criteria is one of the tools inappropriate drugs that includes drugs that should not be used or can be used with special attention to elderly patients (aged 65 years or older). One approach that can be done is by providing information about the Beers criteria drugs to reduce the risk of undesirable effects in elderly patients.

Objective : This study aimed to determine the effect of drug information on the pattern of drug administration in elderly inpatients internal disease in Hospital Prof. Dr. Margono Soekarjo based on Beers Criteria. The method used was experimental, pretest-posttest design. The analysis was done with descriptive method to get an idea of the effect of drug information.

Method : The method used was experimental with prestudy-poststudy design. The analysis was done with descriptive method to get an idea of the effect of drug information.

Result and Conclusion: Based on the final conclusion of drug information based on Beers Criteria Tables I and II influence the decline in the use of drugs within the scope of Beers Criteria elderly inpatients hospitalized Hospital Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto respectively 20.27% and 2.27%. Some drugs in the coverage of Beers Criteria is still used in hospitals inpatients Prof.Dr. Margono Soekarjo because the patient's need for drug use but still consider the risk-benefit of drugs.

Keyword : Beers Criteria, Drug information

PENDAHULUAN

Perubahan fisiologi tubuh pada usia lanjut berpengaruh terhadap terapi obat baik farmakokinetik maupun farmakodinamik, sehingga memungkinkan terjadi peningkatan efek yang tidak dikehendaki terhadap penggunaan obat. *Beers Criteria* merupakan salah satu *tools* tentang ketidaksesuaian pengobatan yang mencakup obat-obat yang sebaiknya tidak digunakan atau dapat digunakan dengan perhatian khusus pada pasien usia lanjut (usia 65 tahun keatas). Terapi obat dapat efektif apabila diberikan dengan tepat sesuai kebutuhan dan kondisi pasien. Pelayanan farmasi klinis dilakukan agar pasien dapat menerima obat sesuai dengan kondisi pasien sehingga mengurangi terjadinya efek yang tidak dikehendaki. Selain farmasis, pemberian terapi obat melibatkan kerjasama dengan beberapa profesional medis seperti Dokter dan perawat. Salah satu pendekatan yang dapat dilakukan adalah dengan pemberian informasi obat tentang *Beers Criteria* untuk mengurangi risiko efek yang tidak dikehendaki pada pasien usia lanjut.

Penelitian tentang *Beers Criteria* yang telah dilakukan oleh Page and Ruscini terhadap 389 pasien geriatri rawat inap yang diamati sekitar 27,5% mendapatkan obat dalam cakupan *Beers Criteria* dan 9,2% mengalami efek yang tidak dikehendaki (Page, 2007). Pada penelitian yang dilakukan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto (RSMS) mengemukakan bahwa skrining terhadap 1783 resep pasien usia lanjut rawat jalan umum terdapat 5176 *recipe* pasien usia lanjut rawat jalan umum, dan didapat 574 (11,09%) (Indriya, 2010). Berdasarkan hasil tersebut, diperlukan pemberian informasi obat berdasarkan *Beers Criteria* untuk meminimalkan terjadinya efek yang tidak dikehendaki.

Tinjauan Pustaka

Perubahan fisiologi tubuh pada Usia lanjut

Proses penuaan yang terjadi pada usia lanjut merupakan proses alami yang disertai adanya penurunan kondisi fisik, fisiologi, psikologis maupun sosial yang saling berinteraksi satu sama lain. (Kuntjoro, 2002). Farmakokinetika dan farmako-dinamika pada pasien usia lanjut berbeda dari pasien muda karena beberapa hal, yakni terutama akibat perubahan komposisi tubuh, perubahan faal hati terkait metabolisme obat, perubahan faal ginjal terkait ekskresi obat serta kondisi multipatologi (Shorr, 2007). Selain itu, perubahan status mental dan faal kognitif juga turut ber-peran dalam pencapaian hasil pengobatan. pengobatan dengan obat untuk lanjut usia harus selalu disertai per-timbangan yang sangat hati-hati terhadap kesehatan dan toleransi individu, seleksi obat, dan jadwal dosis serta kemungkinan kebutuhan untuk bantuan dalam pengobatan rutin. Pembagian terhadap populasi lanjut usia meliputi tiga angkatan, yaitu lansia muda (*young old*) dengan kisaran umur 65-74 tahun, *middle old* dengan kisaran umur antara > 75-84 tahun dan sangat tua (*Old-Old*) dengan kisaran umur 85 tahun keatas (Danish dan Kotteke, 1995).

Beers Criteria

Beers Criteria merupakan hasil konsensus 12 ahli, termasuk di dalamnya ahli gerontologi, apoteker, dan psikiater gerontologi, untuk mendeteksi obat-obat yang memiliki potensi risiko yang lebih besar daripada manfaatnya pada pasien usia lanjut. *Beers Criteria* memberikan penilaian tingkat risiko keparahan (tinggi atau rendah) dan ringkasan singkat alasan penilaiannya. Nama *Beers Criteria* berdasar atas nama pimpinan proyek penelitian yaitu Mark H. Beers. Usia lanjut dalam kasus ini adalah pasien yang berusia enam puluh lima tahun ke atas.

Pada tahun 1991, Dr. Beers memulai menyusun kriteria untuk mengidentifikasi obat-obatan yang secara potensial tidak tepat untuk pasien usia lanjut. Para ahli tersebut memperbaharui hasil diskusi pada tahun 1997 dan pada tahun 2003 (Fick, 2003). *Beers Criteria* tahun 2003 meliputi produk baru dan informasi ilmiah; memastikan generalisasi daftar untuk semua orang di atas usia 65 tahun (terlepas dari tingkat fungsional atau tempat tinggal), dan menetapkan rating relatif keparahan untuk masing-masing obat. *Beers Criteria* dikembangkan menggunakan metode Delphi (suatu cara untuk menganalisis dan memformulasikan konsensus kelompok), hasil dari konsensus kelompok tersebut dapat dibentuk menjadi dua kelompok utama yaitu pengobatan untuk kelas pengobatan yang secara umum dihindari pada usia enam puluh lima tahun ke atas dan pengobatan yang harus dihindari oleh pasien usia lanjut dengan kondisi kesehatan yang spesifik (Fick, 2003).

Tujuan penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh sebelum dan sesudah pemberian informasi obat berdasarkan *Beers Criteria* terhadap pola pemberian obat pada pasien usia lanjut di rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

Metodologi

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *prestudy-post-study design*. Pengambilan sampel dilakukan secara prospektif terhadap rekam medik pasien usia lanjut rawat inap penyakit dalam, sebelum dan setelah diberikan informasi obat. Perlakuan dengan cara memberikan informasi obat menggunakan metode *discussion group* pada Dokter yang merawat pasien usia lanjut di rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Analisis data dilakukan dengan metode deskriptif yang digunakan untuk memperoleh gambaran tentang pengaruh pemberian informasi obat berdasarkan *Beers Criteria*.

Subjek Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah rekam medik pasien usia lanjut yang ditulis oleh Dokter yang bertugas di rawat inap penyakit dalam di RSUD Prof Dr. Margono Soekarjo.

Cara Kerja

Pengambilan sampel dilakukan secara prospektif terhadap rekam medik pasien usia lanjut rawat inap penyakit dalam, sebelum dan setelah diberikan informasi obat kepada Dokter penyakit dalam yang merawat. Pemberian informasi obat telah dilaksanakan menggunakan metode *discussion group*. Pemberian informasi obat diawali dengan presentasi tentang sejarah *Beers Criteria* dan pemaparan kasus-kasus yang terjadi selama 2 bulan sebelum pemberian informasi obat. Setelah dilakukan informasi obat pengambilan data tidak langsung dilakukan pada hari tersebut, tetapi diberikan jeda waktu beberapa hari. Kemudian dilakukan analisis data. Pengumpulan data dan evaluasi dilakukan kembali bagi kelompok intervensi. Pengambilan data terbagi menjadi 2 periode yaitu periode mei-juni 2010 sebagai periode sebelum pemberian informasi obat dan periode juli-agustus 2010 sebagai periode sesudah pemberian informasi obat.

Hasil dan pembahasan

Pemberian informasi obat tentang *Beers Criteria*

Pemberian informasi obat merupakan salah satu pelayanan kefarmasian untuk menunjang pemberian obat yang rasional sesuai dengan kebutuhan pasien agar dapat meminimalkan risiko efek yang tidak dikehendaki. Dalam penelitian ini, telah dilakukan pemberian informasi obat tentang *Beers Criteria* di rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Pelaksanaan informasi obat dihadiri oleh 4 orang Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Apoteker dan beberapa koas kedokteran. Jumlah Dokter yang seharusnya hadir adalah 6 orang Dokter, tetapi 2 orang Dokter berhalangan untuk hadir. Pemberian informasi berupa materi diskusi diberikan kepada Dokter yang berhalangan hadir dalam diskusi. Beberapa topik yang dibahas dalam diskusi antara lain :

- a. *Beers Criteria* yang merupakan suatu hasil konsensus bukan *guideline*. Berdasarkan pemikiran dokter, obat-obat dalam cakupan *Beers Criteria* masih dapat digunakan jika pasien usia lanjut membutuhkan obat-obat tersebut dengan batasan yang terdapat dalam tabel *Beers Criteria*.
- b. Obat-obat dalam cakupan *Beers Criteria* bukan merupakan kontraindikasi bagi pasien usia lanjut tetapi penggunaan obat-obat tersebut pada usia lanjut perlu menjadi perhatian.

Pada penelitian, dalam pengamatan rekam medik pasien usia lanjut rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto ditemukan sebesar 3,53% terdapat catatan kondisi klinik pasien yang kemungkinan merupakan efek yang tidak dikehendaki selama penggunaan obat dalam *Beers Criteria* terjadi sebelum pemberian informasi obat. Sedangkan setelah pemberian informasi obat tidak ditemukan catatan kondisi klinik yang menunjukkan efek yang tidak dikehendaki.

2. Analisis data berdasarkan Tabel I *Beers Criteria*

Hasil pengamatan penggunaan obat-obat dalam cakupan *Beers Criteria* terhadap 168 rekam medik pasien usia lanjut rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto periode Mei - Agustus 2010 pada sebelum pemberian informasi obat dan sesudah pemberian informasi obat berturut-turut 58,82% dan 38,55% menggunakan obat-obat dalam cakupan *Beers Criteria* Tabel II (pengobatan yang tidak tergantung kondisi penyakit), 5,88%. Hal tersebut penunjukan adanya penurunan ketidaksesuaian pemberian obat pada pasien usia lanjut setelah pemberian informasi obat sebesar 20,27% (berdasar Tabel I *Beers Criteria*) sehingga kemungkinan terjadi penurunan risiko efek yang tidak dikehendaki. Adapun karakteristik pasien dalam penelitian ini dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia pasien serta pola penyakit, ditunjukkan dalam Tabel 1.

Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 1, menunjukan bahwa terdapat pengaruh pemberian informasi obat baik pada pasien laki-laki maupun perempuan yaitu terjadi penurunan presentase penggunaan obat-obat dalam cakupan *Beers Criteria* masing-masing sebesar 28,18% dan 8,02%. Penggunaan obat-obat dalam cakupan *Beers Criteria* lebih banyak pada pasien laki-laki.

Tabel 1. Gambaran pengaruh pemberian informasi obat berdasarkan Tabel I *Beers Criteria* pada pasien usia lanjut rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto periode Mei - Agustus 2010 berdasarkan karakteristik pasien.

Karakteristik	Sebelum pemberian informasi obat (n=85)			Sesudah pemberian informasi obat(n=83)			Selisih (%)
	Jumlah RM pasien	%RM yang masuk dalam <i>Beers Criteria</i>	%per total pasien	Jumlah RM pasien	%RM yang masuk dalam <i>Beers Criteria</i>	%per total pasien	
1. Jenis kelamin							
a. Perempuan	39	56,41	25,88	31	48,39	18,07	8,02
b. Laki-laki	46	60,87	32,94	52	32,69	20,48	28,18
2. Usia							
a. 65-75	58	56,9	38,82	57	38,60	26,51	18,3
b. >75-85	24	50	14,12	21	33,33	8,43	16,67
c. 85- ke atas	3	66,67	2,35	5	60	3,61	6,67
3. Penyakit							
a. hipertensi	7	71,43	5,88	5	60	3,61	11,64
b. gagal jantung	11	90,91	11,76	18	66,68	14,46	24,24
c. gangguan jantung	19	78,93	17,65	7	57,15	4,82	21,58
e. Gangguan sal. Pernafasan	4	50	2,35	13	23,07	2,41	26,93
f. Gangguan saluran kemih	7	71,44	5,88	11	27,28	3,61	42,16
g. Gangguan Metabolik (DM)	7	28,57	2,35	2	0	0	28,57
h. Infeksi	10	40	4,71	6	33,33	2,41	6,66
i. Gangguan Fungsi Hati	6	50	3,53	5	20	1,20	30
j. karsinoma	1	100	1,18	5	0	0	100
k. nyeri	4	50	2,35	1	100	1,20	-50
l. gangguan sal. Pencernaan	6	16,67	1,18	8	37,5	3,61	-20,88
m. penyakit lainnya	3	0	0	2	0	0	0
4. macam obat <i>Beers Criteria</i> yang digunakan		(n=50)			(n=32)		
a. 1 macam		54	31,76		90,63	34,94	-36,63
b. 2 macam		32	18,82		9,38	3,61	22,62
c. 3 macam		14	8,24		0	0	14

Hasil analisis penggunaan obat dalam cakupan *Beers Criteria* berdasarkan kelompok usia menunjukkan bahwa pemberian informasi obat berpengaruh menurunkan prosentase penggunaan obat yang masuk dalam *Beers Criteria* berdasarkan kelompok usia yaitu pada kelompok usia 65-74 tahun, usia > 75-84 tahun, usia 85 tahun ke atas masing-masing mengalami penurunan sebesar 12,31%, 5,69% dan 6,67% (Tabel 1). Penggunaan obat-obat dalam cakupan *Beers Criteria* lebih banyak pada kelompok usia 65-75 tahun.

Hasil analisis penggunaan obat dalam cakupan *Beers Criteria* berdasarkan pola penyakit yang terjadi selama periode Mei - Agustus 2010. Pengelompokannya terkait dengan kondisi-kondisi pada *Beers Criteria* Tabel II. Pada beberapa kondisi penyakit (Tabel 6), terjadi peningkatan penggunaan obat dalam cakupan *Beers Criteria*. Hal tersebut kemungkinan terjadi karena terjadi peningkatan kunjungan pasien pada kondisi penyakit tertentu.

Pada tabel 1 hasil analisis berdasarkan jumlah obat-obat dalam cakupan *Beers Criteria* yang digunakan menunjukkan penggunaan 1 macam obat ter-jadi penurunan sebesar -36,63% menunjukkan tidak terdapat pengaruh informasi obat. Walaupun demikian pengaruh pemberian informasi obat terlihat pada terjadinya penurunan penggunaan obat dalam cakupan *Beers Criteria* 2 macam yaitu sebesar 15,21%, bahkan untuk penggunaan 3 macam obat dalam cakupan *Beers Criteria*, pada sesudah pemberian informasi obat sudah tidak diberikan. Hal tersebut menunjukkan telah dilakukan minimalisasi penggunaan obat dalam cakupan *Beers Criteria* Hasil tersebut sesuai dengan penelitian *Beers Criteria* di Irish tahun 2008 yang dilakukan dengan tinjauan deskriptif. Apabila dibandingkan dengan hasil pada sebelum pemberian informasi obat, prosentase pada sebelum pemberian informasi obat lebih besar dibandingkan penelitian di Irish (Gallagher, *et al.*, 2008).

3. Hasil analisis Tabel 2 *Beers Criteria*

Hasil analisis penggunaan obat *Beers Criteria* Tabel II, sebelum dan sesudah pemberian informasi obat 15,88% dan 3,61%. Hal tersebut menunjukkan adanya penurunan penggunaan obat-obat dalam cakupan *Beers Criteria* sebesar 2,27%. Kondisi / diagnosis pasien yang digunakan untuk analisis Tabel II ini, merupakan kondisi penyerta bukan merupakan penyakit utama.

Tabel II. Gambaran penggunaan obat-obat dalam *Beers Criteria* dengan kondisi/penyakit tertentu pada pasien usia lanjut rawat inap RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto Periode Mei - Agustus 2010

Problem medik	Obat	Sebelum pemberian informasi obat (n=85)	Sesudah pemberian informasi obat (n=83)	Selisih (%)
PPOK	Benzodiazepin <i>long-acting</i>	0	2,41	- 2,41
Konstipasi	CCB,	3,52	0	3,53
Konstipasi	Antikolinergik (scopamin®, buscopan®)	1,18	1,2	- 0,02
Obstruksi kandung kemih	Antikolinergik (buscopan®)	1,18	0	1,18
Total		5,88	3,61	2,27

Kesimpulan dan saran

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan pemberian informasi obat berpengaruh terhadap penurunan penggunaan obat dalam cakupan *Beers Criteria* tabel I dan II masing-masing sebesar 20,27% dan 2,27 %. Beberapa obat dalam cakupan *Beers Criteria* masih digunakan pada pasien rawat inap RSUD Prof.Dr. Margono Soekarjo karena kebutuhan pasien akan obat tetapi tetap mempertimbangkan *risk-benefit* obat.

Daftar pustaka

- Danish M., Kotttke M., 1995, Pediatric and Usia lanjut Aspects of Pharmaceutics, dalam *Buku Modern Pharmaceutics*, p668, Marcel Dekker inc 270 Madison Avenue, New York.
- Fick D.M., Cooper J.W., Wade W.E., Waller J.L., Maclean J.R., Beers M.H. 2003. Updating The *Beers Criteria* for Potentially Inappropriate Medication Use in Older adults; *Archives of Internal Medicine* : 163,DEC 8/22:2716-2724.13 April 2007
- Gallagher P., Barry P.J., Ryan C. 2008. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing*::37(1):96–101
- Indrya N., 2009, *Evaluasi Pola Peresepan pada Pasien Geriatri Rawat Jalan Berdasarkan Beers Criteria di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto tahun 2009*. Universitas Jendral Soedirman : Purwokerto
- Kuntjoro, Z.S , 2002, *Masalah Kesehatan Jiwa Lansia*.<http://www.e-psikologi.com>.13 April 2007.
- Page RL., Linnebur SA., Bryant LL., Ruscin JM. 2010. Inappropriate in the hospitalized elderly patient : Defining the problem, evaluation tools, and possible solution. Dove Medical Press. *Clinical Intervention Aging* : 5 : P75-87
- Shorr R.I, Angela BH., Nathan R. 2007. *Drugs for the geriatric patient*. Elsevier Inc : Philadelphia

Notulen :

Pertanyaan:

1. per UU 2004 informasi obat (KIE) bagaimana pemberian informasi kepada geriatri?, Pasien geriatri cenderung susah untuk diberi informasi obat
2. bagaimana cara pengambilan data?
3. penurunan 2% (yang paling signifikan) obat apa?
4. Kasus tersebut berkurang atau memang tidak digunakan?

Jawaban :

1. Plo ke dokternya, data diambil dari rekam medik, setelah pemberian informasi ke dokter baru di cek lagi
2. dengan tabel khusus dari RS terdiri dari : data pasien, penyakit, obat yg diberikan, lama pemberian obat, ada perubahan dari terapi (dicurigai penggunaan yg diskriteria)
3. dipenhidramin, amodiaron
4. kasus tetap ada, tetapi obatnya yang tidak ada

EVALUASI TERAPI HIPERTENSI INTRADIALITIK MENGGUNAKAN ANTIHIPERTENSI ORAL PADA PASIEN GAGAL GINJAL TAHAP AKHIR YANG MENJALANI HEMODIALISIS

Daril Rahmatullah¹, Widyati², Zullies Ikawati³

¹ Puskesmas Kunjang Kabupaten Kediri

² RSAL Dr. Ramelan, Surabaya

³ Fakultas Farmasi-UGM, Jogjakarta

ABSTRAK

Latar Belakang : Hipertensi intradialitik merupakan kenaikan tekanan darah yang diakibatkan prosedur hemodialisis atau disebut *hypertension-induced hypertension*. Fenomena paradoks tersebut diantaranya disebabkan aktivasi berbagai vasopresor endogen akibat adanya perubahan status volume maupun factor terdialisisnya obat antihipertensi. Komplikasi ini meningkatkan resiko kardiovaskular hingga 1.96 kali lipat pada kenaikan tekanan darah sistole diatas > 180 mmHg.

Obyektif : Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi perbedaan efektivitas terapi hipertensi intradialitik antara penambahan dosis dengan penambahan agen antihipertensi. Efek samping yang terjadi akibat intervensi juga menjadi bagian penelitian.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain *randomized single blind trial*. Pasien direkrut dari bangsal hemodialisis RSAL Dr. Ramelan Surabaya. Sebanyak 17 pasien yang memenuhi kriteria inklusi telah menandatangani *inform consent*. Dua diantaranya dieksklusi karena meninggal dunia pada tahap observasi. Populasi pasien yang tersisa kemudian dibagi menjadi dua kelompok intervensi secara acak. Data yang dikompilasi berupa data tekanan darah yang diambil dalam dua tahap, yaitu tahap pra-paska hemodialisis serta tahap pra-paska intervensi. Data dianalisis secara statistic menggunakan uji t berpasangan (*paired t test*) dan uji *Mann-Whitney U*. Selain tekanan darah, efek samping juga diamati kejadiannya.

Hasil dan kesimpulan : Sebanyak 7 pasien masuk dalam kelompok penambahan dosis (A) dan sebanyak 8 pasien masuk dalam kelompok penambahan agen (B). Rerata penurunan tekanan darah kelompok A adalah sebesar 17.62 ± 18.56 mmHg sedangkan kelompok B adalah sebesar 1.13 ± 18.17 mmHg. Analisis uji t berpasangan ($p < 0.05$) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah intervensi. Namun, uji *Mann-Whitney U* ($p < 0.05$) menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara penurunan tekanan darah pada kelompok intervensi A dibandingkan dengan kelompok B. Efek samping obat berupa episode hipotensi ditemukan pada salah satu pasien yang mendapatkan penambahan dosis. Analisis efek samping obat menggunakan skala Naranjo menunjukkan bahwa pada kasus ini kategori efek samping yang terjadi adalah *possible* dengan nilai skor 4.

Kata kunci : hipertensi, intradialitik, hemodialisis

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Penyakit gagal ginjal kronik merupakan penyakit yang sifatnya berkembang prognosisnya (memburuk) dari waktu ke waktu yang jumlah penderitanya diperkirakan bertambah dua kali lipat pada tahun 2010. Berbagai komplikasi penyakit gagal ginjal kronis muncul pada tahap 4 dan 5 seperti anemia, kardiovaskular, abnormalitas metabolik serta elektrolit. Komplikasi kardiovaskular seperti penyakit jantung, kardiomiopati, penyakit serebrovaskular dan penyakit pembuluh perifer merupakan penyebab kematian pertama pasien penyakit gagal ginjal tahap akhir (Zoccali dan Dunea, 2001 ; Quan dan Aweeka, 2005 ; Hudson, 2008).

Hipertensi merupakan penyakit pembuluh perifer yang umum dialami oleh pasien dengan penyakit ginjal kronis sebagai konsekuensi kerusakan progresif fungsi ginjal (Hudson, 2008 ; Salem, 1999). Sebanyak 50% diantaranya memiliki tekanan darah yang tidak dapat dikontrol dengan baik terutama jika terdapat diabetes sebagai faktor penyulit (Elwell dan Foote, 2005). Hipertensi merupakan pemicu terjadinya penyakit gagal ginjal dan juga faktor pengembang. Meskipun demikian penelitian mengenai faktor-faktor yang berkaitan dengan pengendalian tekanan darah pada sampel pasien ini sangat terbatas (Agarwal dan Anderson, 2005).

Pasien penyakit gagal ginjal kronis tahap akhir diindikasikan untuk memperoleh terapi *renal replacement therapy*, yaitu dialisis baik dialisis peritoneal maupun hemodialisis (Decker *et al*, 2007 ; Shargel dan Yu, 1995). Dialisis merupakan suatu proses buatan di mana akumulasi obat atau metabolit-metabolit sisa dipindahkan melalui difusi dari tubuh ke dalam cairan dialisis. Intervensi dialisis memunculkan berbagai komplikasi diantaranya hipertensi intradialitik sebagai akibat adanya perubahan hemodinamik (Zoccali dan Dunea, 2001 ; Chen *et al*, 2006). Hipertensi akibat komplikasi ini tentunya akan semakin mempercepat perkembangan penyakit serta menambah laju mortalitas pasien.

Menurut *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology* (2003) dan *7th Joint National Committee of Hypertension* (2004), target tekanan darah pada pasien hipertensi dengan penyakit ginjal sebagai faktor penyulit disarankan <130/80 mmHg. Pencapaian target ini diperberat dengan adanya hipertensi akibat komplikasi hemodialisis atau hipertensi intradialitik. Namun, baik definisi maupun mekanisme patologis hipertensi intradialitik belum disepakati oleh para ahli (Chen *et al*, 2006). Hal ini menjadi tantangan berat yang menuntut untuk segera dikuak mengingat kondisi hipertensi yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko terjadinya komplikasi kardiovaskular yang mempengaruhi morbiditas dan mortalitas pasien dengan hemodialisis kronis (Agarwal, 1999). Kondisi tersebut menjadi dasar pentingnya pemberian obat antihipertensi pada sampel pasien dengan hemodialisis (*National Kidney Foundation*, 2005 ; Bishu, 2006).

Tatalaksana terapi pada pasien hipertensi yang menjalani hemodialisis memerlukan perhatian pada manajemen status cairan/volume ekstra vaskuler dan penyesuaian terapi antihipertensi (*National Kidney Foundation*, 2005). Penyesuaian terapi diperlukan karena adanya jenis obat antihipertensi yang terdialisis dan abnormalitas respon tubuh terhadap hemodialisis. Kadar obat yang terdialisis mengakibatkan penurunan efektifitas obat atau *under dose* (Bohler *et al*, 1999 ; Chen *et al*, 2006) yang berakibat tidak terkontrolnya tekanan darah sehingga meningkatkan risiko penyakit jantung dan pembuluh (Agarwal, 1999). Oleh karenanya, kadangkala pasien membutuhkan adanya *supplemental dose* dari obat yang digunakan setelah dialisis untuk mempertahankan konsentrasi obat di dalam darah (Quan dan Aweeka, 2005 ; Bohler *et al*, 1999 ; Keller *et al*, 1999). Bahkan berkurangnya kadar obat di dalam darah dapat berakibat fatal pada pasien dengan kondisi kritis (Keller *et al*, 1999).

Penambahan antihipertensi sebagai monoterapi/kombinasi oleh beberapa penelitian dipilih menjadi pilihan utama. Hal ini karena penambahan antihipertensi diharapkan mampu memberikan pengendalian tekanan darah pada dosis rendah yang artinya menurunkan risiko timbulnya efek samping berupa hipotensi intradialitik (ESH-ECH, 2003). Antihipertensi yang lazim digunakan untuk mengendalikan tekanan darah pada populasi umum dapat digunakan dan efektif untuk populasi pasien yang menjalani hemodialisis. Faktor yang membedakan hanya kondisi penyakit penyerta pada pasien, farmakokinetika obat serta efek hemodinamiknya. Namun, hanya golongan diuretik yang tidak dapat digunakan karena tidak efektif (Agarwal, 2006).

Pasien yang menjalani hemodialisis di bangsal hemodialisis RSAL dr. Ramelan Surabaya umumnya cenderung mengalami peningkatan tekanan darah diatas normal dengan penyebab yang beragam pada saat menjalani hemodialisis. Salah satu kemungkinan penyebab diantaranya adalah belum optimalnya terapi obat yang diperoleh pasien. Strategi pengatasan yang diterapkan adalah modifikasi pada dosis maupun antihipertensinya. Penambahan dosis sebagaimana disebutkan diawal berfungsi sebagai kompensasi akibat adanya fraksi obat yang terdialisis sedangkan penambahan antihipertensi lain diberikan guna pengendalian tekanan darah pada pasien hipertensi jika dosis optimal atau maksimal telah diterima pasien. Penelitian pendahuluan diperlukan untuk menentukan mana diantara kedua pendekatan tersebut yang memiliki efektifitas pengendalian tekanan darah terbaik bagi populasi pasien di bangsal hemodialisis RSAL Dr. Ramelan Surabaya.

B. LANDASAN TEORI

Adanya berbagai penyebab akibat aktivasi vasopresor endogen menyebabkan adanya pacuan hipertensi intradialitik. Hal ini diperberat dengan adanya terdialisisnya obat. Peningkatan tekanan darah berakibat pada terjadinya peningkatan resiko morbiditas dan mortalitas (Chen *et al*, 2006). Jika pacuan yang terjadi dapat diketahui maka penatalaksanaan terapi dengan menambah obat atau menambah kadar obat diharapkan mampu meredam aktivasi factor penyebab yang muncul tersebut. Namun, pada penelitian ini penentuan kadar berbagai senyawa endogen tidak dilakukan melainkan hanya ditujukan pada pengatasan inadekuasi serta terdialisisnya obat.

Hipertensi akibat komplikasi hemodialisis hingga saat ini belum dapat diketahui akibat buruk jangka pendek maupun jangka panjangnya. Penelitian pada bidang ini mempertimbangkan tekanan darah pra maupun pasca dialitik. Data *dialysis clinic* menunjukkan bahwa pasien dengan tekanan darah sistolik pasca dialisis lebih dari 180 mmHg atau tekanan darah diastolik pasca dialisis lebih dari 90 mmHg memiliki risiko kardiovaskular 1.96 dan 1.73 kali lebih besar (Chen *et al*, 2006).

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *randomized single-blind trial* dengan pengambilan data secara prospektif.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di bangsal hemodialisis Rumah Sakit Dr. Ramelan Surabaya antara periode September 2008 – Januari 2009.

C. Sampel Penelitian

Sampel yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien yang menjalani hemodialisis selama periode bulan September 2008 sampai Januari 2009 di tempat penelitian.

D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1. Kriteria inklusi :

- a. Pasien yang menunjukkan tekanan darah pasca dialisis lebih dari atau sama dengan 150/90 mmHg pada pengukuran basal.
- b. Menjalani terapi hemodialisis 2 kali setiap minggu atau kurang jika terdapat pasien yang membutuhkan intervensi akibat keseriusan peningkatan tekanan darah pada saat proses hemodialisis.
- c. Bersedia mengikuti penelitian dan telah menandatangani surat persetujuan (*inform consent*)

2. Kriteria eksklusi :

- a. Pasien dengan kondisi *critically ill* yang membatasi dilakukannya intervensi penyesuaian dosis maupun penambahan antihipertensi

E. Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan bahan penelitian sebagai berikut :

1. Data pasien yang tercatat di dalam rekam medik pasien di bangsal hemodialisis Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan yang memuat identitas pasien, profil subyektif, obyektif, observasi tanda-tanda vital, penilaian dan tatalaksana terapi oleh dokter selama periode penelitian
2. Hasil wawancara dengan pasien dan keluarga pasien terkait pengobatan dan respon terhadap pengobatan antihipertensi.

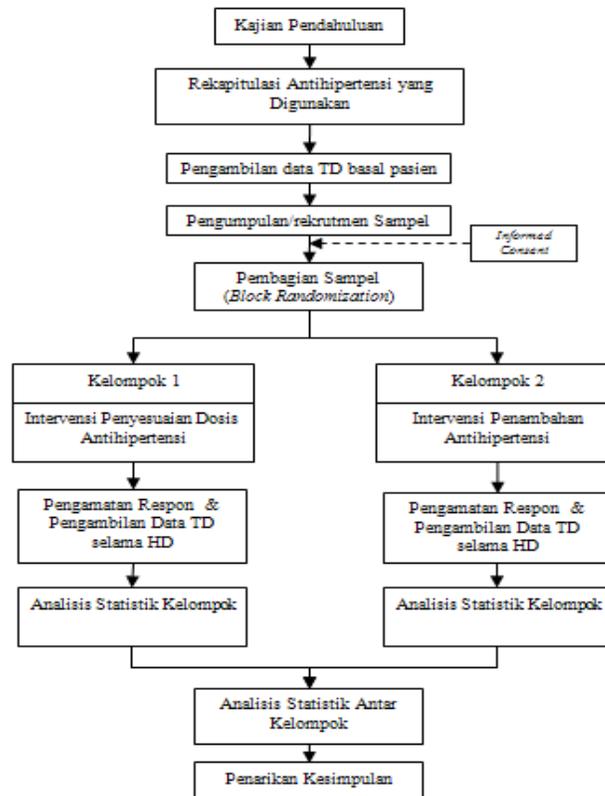
F. Alat Penelitian

Alat penelitian yang digunakan adalah :

1. Form kerja penelitian
2. Resep obat pasien atau form data obat yang dikonsumsi pasien
3. Form wawancara mengenai efek samping yang dirasakan pasien selama mengkonsumsi obat dalam masa periode penelitian
4. *Inform consent* atau form persetujuan pasien untuk melakukan aktivitas yang diharapkan selama penelitian

G. Jalannya Penelitian

1. Alur penelitian



Gambar 1. Alur Penelitian

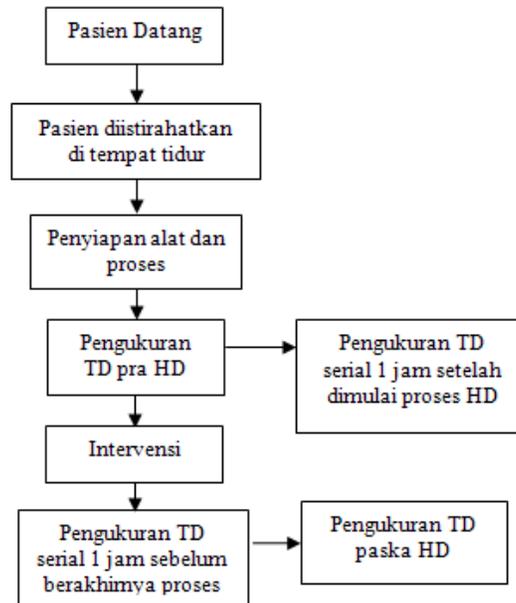
2. Skema Pengacakan

Penelitian ini menggunakan skema pengacakan pola blok atau *block randomization*. Formula blok yang digunakan adalah 2 x jumlah kelompok intervensi yang akan dibuat atau 2x2 sehingga polanya adalah AABB ABAB ABBA BAAB BABA BBAA

Skema pengacakan diawali dengan pengumpulan pasien terlebih dahulu atau rekrutmen sesuai kriteria yang disusun sebelumnya. Jumlah pasien yang tersedia kemudian dialokasikan kedalam pola blok. Pasien selanjutnya dikelompokkan ke dalam kelompok intervensi sesuai abjad masing-masing.

3. Alur pengambilan data tekanan darah selama proses hemodialisis

Pengambilan data tekanan darah dilakukan selama 4 kali yang meliputi sebelum dan sesudah hemodialisis serta sebelum dan sesudah intervensi. Pengukuran tekanan darah ini dilakukan untuk memonitor perubahan tekanan darah yang terjadi dengan cepat. Pengambilan data tekanan darah pra hemodialisis diusahakan untuk terhindar dari kerancuan kenaikan tekanan darah akibat *white-coat effect*. Pelaksanaan pengukuran harus dilakukan setelah pasien beristirahat di ruang yang tenang. Pelaksanaan intervensi dilakukan setelah 1 jam proses hemodialisis dimulai untuk menghindari adanya kemungkinan komplikasi hipotensi jika dimulai lebih awal. Pengukuran efek hipotensi antihipertensi yang diintervensikan dilakukan pada 1 jam sebelum proses hemodialisis dilakukan untuk memberikan waktu bagi obat untuk berefek. Pengulangan pengukuran dilakukan setelah hemodialisis selesai dilakukan adalah untuk memonitor efek obat terhadap perubahan tekanan darah.



Gambar 4. Alur Pengambilan Data Tekanan Darah Selama Hemodialisis

4. *Blinding*

Penelitian ini menggunakan sistem *single blind* dimana hanya pasien saja yang tidak mengetahui kelompok intervensi mana dan obat apa yang diberikan. Hal ini disebabkan karena jenis penyakit penyerta yang dimiliki oleh pasien berbeda-beda sehingga peneliti tidak dapat menyamaratakan terapi antihipertensi ke semua pasien atas dasar keamanan dan juga pasien (saat pelaksanaan penelitian) pada kondisi telah mendapatkan obat yang berbeda-beda dari klinisi. Jika peneliti tidak *open label* maka akan terjadi duplikasi yang berakibat peningkatan risiko efek samping dan tidak dapat dibagi kelompok seperti yang dilakukan dalam penelitian ini. *Blinding* sebisa mungkin dilakukan peneliti untuk memenuhi syarat obyektivitas. Penelitian ini tidak difokuskan pada pengatasan perkembangan penyakit penyerta melainkan pada pengendalian tekanan darah.

H. Definisi Variabel Operasional Penelitian

Variabel bebas adalah terapi atau intervensi yang meliputi evaluasi terapi penyesuaian dosis, penambahan obat antihipertensi, dan hemodialisis

- Evaluasi terapi yang dimaksud adalah evaluasi yang dilakukan pada terapi antihipertensi pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis berupa penyesuaian dosis dan penambahan antihipertensi.
- Hipertensi intradialitik adalah tekanan darah paska ultrafiltrasi yang melebihi tekanan darah pra ultrafiltrasi pada proses hemodialisis (Chen *et al*, 2006).
- Hipotensi intradialitik adalah penurunan tekanan dibawah standar minimal tekanan darah normal untuk populasi umum (kurang dari 100/70 mmHg) yang terjadi pada saat proses hemodialisis
- Target tekanan darah adalah target tekanan darah yang diharapkan dicapai oleh pasien. Target tekanan darah yang digunakan mengacu pada Hudson (2008) dan Agarwal (2006) yang menyatakan bahwa target tekanan darah pada populasi pasien hemodialisis adalah <150/90 mmHg.
- Kondisi basal adalah kondisi pasien sebelum dilakukannya perubahan/intervensi terapi.

Variabel tergantung adalah respon pasien terhadap terapi yang meliputi tekanan darah dan efek samping

- a. Tekanan darah pra dialisis adalah tekanan darah yang diukur sebelum prosedur dialisis dilaksanakan.
- b. Tekanan darah paska dialisis adalah tekanan darah yang diukur setelah prosedur dialisis berakhir.
- c. Tekanan darah pra intervensi adalah tekanan darah yang diukur 1 jam setelah proses hemodialisis dimulai
- d. Tekanan darah paska intervensi adalah tekanan darah yang diukur 1 jam sebelum proses hemodialisis berakhir.
- e. Efek samping adalah efek atau reaksi yang tidak diharapkan dari suatu terapi atau intervensi dan sifatnya dapat diprediksi kejadiannya. Kejadian efek samping ditentukan oleh peneliti serta farmasis klinis setempat.

I. Rencana Pengolahan dan Analisa Data

Hasil dari pengumpulan data akan dilakukan analisis hubungan antara variabel serta dibandingkan dengan literatur yang relevan. Data yang diamati pada masing-masing sampel adalah

1. Efektifitas antihipertensi

Efektifitas antihipertensi yang diberikan pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi dinilai dengan membandingkan selisih tekanan darah pra intervensi dan paska intervensi.

Data tekanan darah yang diperoleh kemudian ditabulasi dan dianalisis secara statistik. Pengolahan statistik dilakukan dua tahap. Tahap pertama adalah pengolahan data pada tiap kelompok yang dilakukan dengan mengamati respon penurunan tekanan darah pra intervensi terhadap tekanan darah paska intervensi. Kedua data pada masing-masing kelompok yang diperoleh kemudian direrata dan dibandingkan dengan menggunakan *paired-t test*. Tahap kedua dilakukan dengan membandingkan rerata penurunan tekanan darah pada kedua kelompok menggunakan *student's t test* untuk melihat kebermaknaan terapi terhadap respon pasien. Kedua uji tersebut sebelumnya dilakukan uji homogenitas untuk memastikan ketepatan uji yang direncanakan terhadap data yang diperoleh. Program statistik yang digunakan adalah SPSS versi 15.

2. Efek samping.

- a. Efek samping adalah efek tidak diinginkan yang timbul dari suatu obat yang dikonsumsi oleh pasien
- b. Penilaian terjadinya efek samping didasarkan atas skala *Naranjo* kemudian dilanjutkan dengan penelusuran literatur tersier diantaranya *ASHP, Drug Facts and Comparison* dan pendapat kedua dari praktisi apoteker farmasi klinik

J. Keterbatasan Penelitian

Peneliti memiliki keterbatasan dalam penelitian ini diantaranya adalah :

1. Pasien memiliki faktor pemicu terjadinya hipertensi intradialitik yang berbeda-beda. Hal ini seharusnya diukur sehingga jika terkuak karakteristik individual tersebut dapat menjadi penentu keberhasilan terapi jika ada kesesuaian antara faktor yang dominan dengan jenis intervensi dan antihipertensi yang diintervensikan. Namun hal ini tidak dilakukan karena keterbatasan peneliti.
2. Sampel jumlah pasien yang diteliti sangat kecil karena keterbatasan infrastruktur. Peneliti tidak dapat menambah jumlah pasien dengan menambah center hemodialisis di rumah sakit yang lain karena keterbatasan sumber daya.
3. Peneliti tidak dapat melakukan observasi tekanan darah setiap jam pada setiap sesi hemodialisis karena keterbatasan tenaga perawat. Observasi hanya dilakukan pada saat pasien datang, pra intervensi, paska intervensi dan setelah sesi hemodialisis selesai.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Umum Pasien

Hipertensi pada pasien dengan penyakit ginjal kronis merupakan hal yang umum terjadi. Hemodialisis sebagai salah satu modalitas terapi penyakit ginjal kronis yang telah mencapai tahap akhir memicu terjadinya komplikasi hipertensi. Komplikasi *hemodialisis-induced hypertension* yang dikenal

dengan hipertensi intradialitik. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengendalian tekanan darah dengan terapi antihipertensi yang dilakukan pada pasien penyakit ginjal kronis yang secara rutin telah mendapat terapi hemodialisis sebagai terapi pengganti fungsi ginjal dua kali dalam seminggu.

Tabel 1. Karakteristik Umum Pasien

Karakteristik	Statistik	
	Kelompok Penambahan Dosis (A)	Kelompok Penambahan Antihipertensi (B)
Usia (tahun)	54.43 ± 8.5	44.25 ± 13.4
Sampel	7	8
Jenis Kelamin :		
Laki-laki	5	5
Perempuan	2	3
Riwayat Penyakit :		
Hipertensi	2	5
Diabetes Melitus	2	1
Jantung	1	2
Stroke	1	-
Ginjal	1	-
Rerata Jumlah Sesi Hemodialisis ^a	168.14 ± 110.11	156.87 ± 103.76

^a Jumlah sesi hemodialisis yang telah dijalani pasien sebelum intervensi.

Jumlah pasien yang termasuk kriteria inklusi pada penelitian ini selama bulan September hingga Januari sebanyak 17 orang yang selanjutnya dibagi secara acak ke dalam 2 kelompok intervensi dari total pasien yang termasuk dalam observasi awal atau rekrutmen sebanyak 30 Orang. Pasien – pasien yang direkrut tersebut merupakan pasien asuransi baik negeri maupun swasta. Prosentase *bed occupancy rate* bangsal hemodialisis lebih dari 80% atau bisa dikatakan hampir melebihi kapasitas yang tersedia namun jumlah pasien tetap di bangsal hemodialisis jumlahnya terbatas semata-mata akibat jumlah mesin hemodialisis yang hanya berjumlah 13 unit. Jumlah pasien yang berada dalam perawatan per hari adalah maksimal sebanyak 26 orang terdiri dari dua sesi pelaksanaan masing – masing dengan waktu 4-5 jam.

Laju pertambahan penderita penyakit ginjal kronis saat ini menjadi isu yang mendunia dan telah menjadi permasalahan bersama secara global. Demografi pasien penyakit gangguan ginjal yang menjalani perawatan dialisis di Amerika Serikat menunjukkan bahwa hingga tahun 2001 sebesar 1.1 juta pasien dengan laju peningkatan 7% per tahun dengan perkiraan jumlah pasien mencapai 2,095 juta pasien pada tahun 2010. Data di Indonesia saat ini belum terdeskripsi secara akumulatif namun beberapa center telah merilis data demografi penderita penyakit ginjal kronis. Penelitian Tessy (2006) menunjukkan bahwa tindakan hemodialisis yang dilakukan di lima rumah sakit di Makasar antara 1980 -2004 sebanyak 76.833 kali tindakan. Tessy juga menyebutkan bahwa sebesar 100 kasus baru akan muncul di setiap 1 juta populasi setiap tahunnya di Indonesia yang mengindikasikan akan semakin meningkatnya tindakan hemodialisis di Indonesia. Data secara *online* yang disampaikan oleh Fatchiati (2006) bahwa di Daerah Istimewa Jogjakarta penderita penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis sebesar 1.099 pasien yang meningkat sebesar 82.26 % pada pertengahan 2006.

B. Profil Tekanan Darah Pasien

Kenaikan tekanan darah pada pelaksanaan hemodialisis merupakan komplikasi yang belum sepenuhnya dimengerti baik mekanisme patologis maupun tatalaksana pengatasannya. Pasien hemodialisis umumnya cenderung mengalami komplikasi hipotensi dari pada hipertensi. Pembuangan air melalui hemodialisis dimaksudkan untuk mengurangi akumulasi cairan ekstrasvaskuler yang akan menurunkan tekanan darah yang dialami pasien sehingga diharapkan tekanan darah pasien akan normotensi atau paling tidak lebih rendah jika dibandingkan dengan keadaan pra hemodialisis.

Fenomena yang terjadi adalah paradoksial atau sebaliknya. Sebagian pasien ternyata memiliki tekanan darah paska hemodialisis ternyata lebih tinggi dibandingkan tekanan pra hemodialisis. Profil perubahan tekanan darah selama penelitian ini tergambar pada tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan Rerata Tekanan Darah Basal Pra dan Paska Hemodialisis terhadap Rerata kenaikan Tekanan Darah pada Sampel Penelitian

No Pasien	Kelp	Rerata TD Basal Pra HD		Rerata TD Basal Paska HD		Rerata Kenaikan TD	
		S	D	S	D	S	D
1	A	159	91	175	95	16	4
2	A	147	85	164	90	17	5
5	A	132	84	153	90	21	6
7	A	141	89	159	96	18	7
9	A	155	94	168	97	13	3
12	A	152	98	157	97	5	-1
14	A	142	88	149	92	7	4
3	B	151	96	170	98	19	2
4	B	160	99	177	104	17	5
6	B	164	92	169	92	5	0
8	B	132	86	144	95	12	9
10	B	164	95	172	95	8	0
11	B	133	85	148	89	15	4
13	B	161	104	191	110	30	6
16	B	133	82	172	91	39	9

Beberapa pasien mengalami kenaikan tekanan darah namun masih terhitung dalam batasan normal atau dibawah 140/80 mmHg. Pasien-pasien ini tidak termasuk dalam kriteria inklusi namun adanya kecenderungan kenaikan tekanan darah merupakan faktor risiko yang bila tidak diawasi dan dikendalikan sejak dini dapat meningkatkan laju morbiditas dan mortalitas sebagaimana yang telah disebutkan diatas. Ada 3 orang pasien dengan tekanan darah sistolik basal pra hemodialisis yang secara rerata tekanan darahnya diatas 150 mmHg, namun tetap diikuti karena selama pelaksanaan pengamatan penelitian pasien pernah mengalami hipertensi intradialitik saat menjalani proses hemodialisis. Pasien-pasien ini merupakan contoh pasien yang sedang mengalami perkembangan penyakit karena riwayat pasien-pasien tersebut pada awal hemodialisis tidak mempunyai tekanan darah setinggi saat dilakukan penelitian. Berbagai kemungkinan patofisiologis dapat berperan namun tetap tidak dapat ditentukan dengan jelas jalur mekanisme patofisiologis mana yang berperan paling besar terhadap kenaikan tekanan darah pasien yang menjalani hemodialisis

C. Efektivitas Antihipertensi dalam Pengawasan Hipertensi Intradialitik

Efektifitas antihipertensi ditandai dengan adanya penurunan tekanan darah pada pasien hipertensi. Penurunan tekanan darah pada penelitian ini dapat tercapai setelah pasien mendapatkan intervensi sebagaimana tampak pada tabel 3. Hasil statistika menunjukkan bahwa metode intervensi dengan jalan penambahan dosis berpengaruh secara signifikan pada tekanan darah pra – paska intervensi dibandingkan metode intervensi dengan penambahan agen antihipertensi. Namun, baik intervensi dengan menambah dosis maupun menambah antihipertensi, penurunan yang dihasilkan secara statistik tidak berbeda bermakna. Penjelasan lebih mendalam akan disampaikan dalam alinea-alinea selanjutnya.

Terapi penanganan hipertensi intradialitik dilakukan dengan cara penambahan antihipertensi atau penambahan dosis antihipertensi. Penambahan antihipertensi telah dilakukan di bangsal

hemodialisis RSAL Dr. Ramelan Surabaya, namun pendekatan dengan penambahan dosis belum pernah diujikan. Penambahan dosis dilakukan berdasarkan literatur mengenai adanya antihipertensi – antihipertensi yang terdialisis dan juga kemungkinan inadekuasi antihipertensi yang relatif terhadap kondisi tubuh. Inadekuasi antihipertensi ini merupakan manifestasi progres penyakit serta hiperaktivasi senyawa endogen tubuh terhadap proses hemodialisis. Penelitian ini melibatkan tujuh belas pasien dengan penyakit utama penyakit ginjal kronis tahap ke-5 atau tahap akhir. Dua diantaranya dikeluarkan akibat meninggal dunia.

Tabel 3. Pola Antihipertensi yang Diberikan pada Intervensi yang Dihubungkan dengan Penyakit Penyerta serta Perbandingan Rerata Tekanan Darah Pra dan Paska Intervensi terhadap Rerata Penurunan Tekanan Darah pada Sampel Penelitian

No Pasien	Kelp ^{*)}	Penyakit Penyerta	Anti Hipertensi	Rerata TD Pra Intervensi		Rerata TD Paska Intervensi		Rerata Penurunan TD	
				S ^{**)}	D ^{**)}	S	D	S	D
1	A	Hipertensi	Captopril 25	190	100	170	90	20	10
2	A	Stroke	Nifedipin 10	200	107	190	103	10	3.33
5	A	Jantung	Valsartan 80	190	90	170	100	20	-10
7	A	Urolitiasis	Captopril 25	183	97	187	97	-3.33	0
9	A	Diabetes	Amlodipin 5	165	103	160	93	5	10
12	A	Hipertensi	Lisinopril 10	180	113	163	97	16.7	16.7
14 ^{***)}	A	Diabetes	Amlodipin 5	185	105	130	80	55	25
Rerata Penurunan TDS								17.62 ± 18.56	7.86 ± 11.4
3	B	Hipertensi	Lisinopril 10	173	100	160	103	13.3	-3.3
4	B	Hipertensi	Nifedipin 10	180	110	160	106	20	22
6	B	Diabetes	Atenolol 50	150	100	177	110	-26.7	10
8	B	Hipertensi	Captopril 25	150	100	150	100	0	0
10	B	Hipertensi	Lisinopril 10	190	90	180	90	10	0
11	B	Hipertensi	Lisinopril 10	165	100	170	95	-5	5
13	B	Jantung	Nifedipin 10	183	125	205	122	-22.5	2.5
16	B	Jantung	Nifedipin 10	205	95	185	95	20	0
Rerata Penurunan TDS								1.13 ± 18.17	4.52 ± 8.12

*) A : kelompok penambahan dosis ; B : kelompok penambahan antihipertensi

**) S : sistol ; D : diastol

***) Pasien hanya menerima dua dari tiga kali intervensi yang direncanakan karena mengalami episode hipotensi

Parameter utama yang diukur adalah respon tekanan darah sistolik pasien terhadap perubahan terapi. Tekanan darah sistolik menjadi target pemantauan utama dibandingkan tekanan darah diastolik karena beberapa faktor yaitu pengendalian tekanan darah sistolik lebih sulit dibandingkan dengan pengendalian tekanan darah diastolik. Selain itu, kejadian *isolated systolic hypertension* merupakan kejadian yang langka, pengendalian tekanan darah sistolik akan berakibat pada terkendalinya tekanan darah diastolik namun hal tersebut tidak berlaku sebaliknya (JNC VII, 2004 ; *National Kidney Foundation*, 2002). Oleh karena hal-hal tersebut diatas, tekanan darah sistolik merupakan ukuran parameter dalam penelitian ini

Jika dibandingkan dengan profil rerata tekanan darah basal pra hemodialisis pasien pada tabel 2, pada pengukuran pra intervensi tekanan darah sistolik pasien penelitian mengalami peningkatan. Hal ini senada dengan definisi hipertensi intradialitik yang disampaikan Chen *et al* (2006). Tabel 3 diatas juga menunjukkan bahwa intervensi memberikan hasil positif terhadap penurunan tekanan darah pada

sebagian besar pasien. Penurunan tekanan darah yang terjadi bervariasi dan bahkan beberapa mengalami kenaikan tekanan darah. Kenaikan tekanan darah sistolik paska intervensi yang terjadi tersebut akan dibahas tersendiri pada alinea berikutnya. Pengujian secara statistik diperlukan guna melihat kebermaknaan penurunan tekanan darah yang terjadi.

Tabel 4. Uji Normalitas Data Tekanan Darah

Kelompok Intervensi	Kelompok Data TDS*)	Nilai Sig.	α	Kesimpulan **)
Kelompok Penambahan Dosis (A)	Pra Intervensi	0.964	0.05	Normal
	Paska Intervensi	0.896		Normal
	Rerata Penurunan TDS	0.528		Normal
Kelompok Penambahan Antihipertensi (B)	Pra Intervensi	0.994	0.05	Normal
	Paska Intervensi	0.991		Normal
	Rerata Penurunan TDS	0.942		Normal

*) TDS : Tekanan Darah Sistolik

**) Berdasarkan perbandingan nilai sig. dengan nilai α , jika nilai sig > nilai α maka H_0 diterima yang artinya data terdistribusi normal (Sari, I.P., 2005).

Tabel 5. Analisis Statistika yang Dilakukan pada Sampel Penelitian

Jenis Uji	Deskripsi	Kelompok Intervensi *)	Nilai t Hitung	Nilai t Tabel	Kesimpulan
<i>Paired-t test</i> ($p < 0.05$)	Perbandingan rerata tekanan darah pra-paska intervensi	A	2.489	2.447	Berbeda bermakna
		B	0.176	2.365	Tidak berbeda bermakna
<i>Mann-Whitney U</i> ($p < 0.05$)	Perbandingan rerata penurunan TD dua kelompok intervensi	A - B	0.179**)	0.025***)	Tidak berbeda bermakna

*) A : kelompok penambahan dosis ; B : kelompok penambahan antihipertensi

**) menggunakan nilai Asymp. Sig(2-tailed)

***) nilai $1/2\alpha$

Hasil penelitian secara statistik menggunakan dua pengujian yaitu uji *paired-t test* dan *independent t test*. Pengujian *paired-t test* ditujukan untuk melihat apakah masing-masing kelompok intervensi memberikan hasil terhadap perubahan tekanan darah ataukah tidak. Hasil yang ditunjukkan bahwa intervensi penambahan dosis memberikan hasil yang bermakna pada penurunan tekanan darah sistolik pada sebelum dan sesudah intervensi. Namun, perbandingan besarnya efektifitas penurunan tekanan darah tidak menghasilkan adanya perbedaan yang bermakna. Pembahasan lebih mendalam akan disajikan selanjutnya.

Hasil yang diperoleh melalui pengujian *paired-t test* kelompok penambahan dosis (A) ternyata menunjukkan adanya perbedaan bermakna dengan hasil t hitung sebesar 2.489 yang lebih besar dibandingkan $t_{(6,0.025)}$ sebesar 2.447 sedangkan hasil *paired-t test* untuk kelompok penambahan antihipertensi menunjukkan tidak adanya perbedaan yang makna dengan hasil t hitung sebesar 0.176 yang lebih kecil dibandingkan dengan nilai $t_{(7,0.025)}$ yang sebesar 2.365. Hasil diatas menunjukkan bahwa intervensi penambahan dosis mampu memberikan pengendalian tekanan darah paska intervensi pada hipertensi intradialitik sampel penelitian ini.

Analisis statistika dilanjutkan menggunakan *independent t test* atau pengujian statistik dua kelompok yang tidak berhubungan atau *unpaired* yang berguna untuk mencari kebermaknaan metode pendekatan apa diantara penambahan antihipertensi ataukah penambahan/penyesuaian dosis yang lebih

baik dalam rangka menurunkan tekanan darah pada kasus tersebut. Namun, kecilnya sampel yang diteliti menjadikan pemeriksaan menggunakan metode parametrik dikhawatirkan menimbulkan bias meskipun distribusi data menunjukkan sebaran yang homogen. Analisis statistika yang digunakan selanjutnya adalah *Mann-Whitney U*. Uji ini mirip dengan *independent t test* namun asumsi yang digunakan lebih longgar. Hasil yang diperoleh ternyata menunjukkan bahwa *Asymp. Sig(2-tailed)* hitung sebesar 0.179 yang lebih besar jika dibandingkan dengan nilai $1/2 \alpha$ yaitu 0.025. Hasil ini menunjukkan ketidakbermaknaan perbedaan yang terjadi pada kedua kelompok atau dengan kata lain penurunan tekanan darah yang dihasilkan oleh kelompok penambahan dosis tidak lebih baik atau sama jika dibandingkan dengan kelompok penambahan antihipertensi.

Kedua kelompok memberikan rerata penurunan tekanan darah yang berbeda meskipun secara statistik sama. Hasil rerata penurunan tekanan darah sistolik tertinggi dicapai dengan pendekatan intervensi penambahan dosis yaitu sebesar 17.62 ± 18.56 mmHg sedangkan penurunan yang dicapai dengan menggunakan intervensi penambahan antihipertensi adalah sebesar 1.13 ± 18.17 mmHg.

Meskipun hasil secara statistik menunjukkan hasil yang tidak signifikan namun kebermaknaan klinis menjadi pertimbangan yang sama pentingnya. Kedua kelompok menunjukkan rerata yang berbeda namun dengan *standard deviasi* yang mirip yang artinya dengan sebaran data yang mirip tampak rerata penambahan dosis lebih besar dibandingkan dengan kelompok penambahan antihipertensi. Kebermaknaan klinis ini disampaikan di dalam laporan JNC VII (2004) mengenai hipertensi. JNC VII menentukan kebermaknaan klinis hingga 2-4 mmHg yang dapat dicapai melalui perubahan pola hidup bahkan penurunan tekanan darah sistolik sebesar 8-14 mmHg yang dihasilkan dari diet garam sebesar 1.6 gr setara dengan penurunan tekanan darah menggunakan monoterapi antihipertensi.

Namun, keterbatasan waktu penelitian merupakan salah satu hal yang tidak terelakkan. Waktu disini berfungsi untuk melihat *sustainability* efektifitas antihipertensi yang dilakukan terhadap berbagai keadaan pasien yang diuji. Pasien dengan hemodialisis menunjukkan instabilitas kondisi baik secara hemodinamika dan metabolisme yang berpengaruh terhadap kondisi tekanan darah (Neff *et al*, 1971) sehingga penelitian lebih lanjut dengan jumlah sample yang lebih besar dan waktu lebih lama kemungkinan dapat menegakkan hasil yang lebih baik mengenai perbedaan atau persamaan pada kedua kelompok terapi tersebut.

D. Kenaikan Tekanan Darah Sistolik Paska Intervensi

Pemberian intervensi tidak selalu memberikan respon yang positif. Tekanan darah tidak terkendali dengan baik atau tidak menurun kearah normotensif sesuai dengan yang diharapkan. Pasien yang mengalami kegagalan penurunan tekanan darah sistolik setelah mendapatkan terapi sebanyak 4 (26.6%) orang. Pasien – pasien yang mengalami kegagalan terapi terutama pada pasien yang mendapat terapi ACE *inhibitor* yaitu sebanyak 2 (50%) orang diantaranya.

Tabel 6. Data Tekanan Darah Pasien Yang Mengalami Kenaikan Paska Intervensi

No-Pasien	Blok	Antihipertensi- Intervensi	Rerata-TD-Pre- Intervensi		Rerata-TD-Paska- Intervensi		Rerata-Penurunan	
			S	D	S	D	S	D
6	B	Atenolol	177	100	177	110	-26.7	10
7	A	Captopril	183	97	187	97	-3.33	0
11	B	Lisinopril	165	100	170	95	-5	5
13	B	Nifedipin	183	125	205	122	-22.5	2.5

Pada tabel 6, pasien no. 7 yang mendapatkan intervensi penambahan dosis captopril sebesar 25 mg ternyata didapatkan adanya respon peningkatan tekanan darah. Peristiwa yang sama dialami pada pasien no. 11 yang mendapatkan intervensi penambahan antihipertensi. Pasien no. 11 sebelumnya belum pernah mendapatkan antihipertensi ACE *inhibitor* sehingga kadar ACE *inhibitor* yang ada untuk berefek sangat terbatas. Hal ini karena antihipertensi tersebut belum mencapai kadar tunak dan terdialisis. Antihipertensi - antihipertensi yang terdialisis seperti penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE *inhibitor*) menyebabkan berkurangnya pengendalian tekanan darah. Pada pasien

yang obat rumatannya menggunakan ACE *inhibitor* tampak adanya peningkatan tekanan darah pra intervensi meskipun mereka mengkonsumsi obat sesaat sebelum meninggalkan rumah untuk sesi rutin hemodialisis. Penggunaan antihipertensi ACE *inhibitor* ditujukan untuk meredakan adanya pacuan aktivitas renin-angiotensin akibat pengurangan volume plasma serta adanya kondisi hiperreninemia (Koomans *et al*, 2004). Angiotensin merupakan senyawa endogen pemacu vasokonstriktor yang poten sehingga kegagalan penghambatannya memungkinkan timbulnya hipertensi. Pasien – pasien tersebut mengalami peningkatan aktivitas angiotensin begitu besar akibat perubahan volume yang terjadi dengan cepat dan pengaruh natrium yang juga mempengaruhi volume extravaskuler. Tidak hanya itu, pasien-pasien ini kemungkinan memiliki peningkatan sensitivitas vaskuler terhadap vasopresor endogen sehingga antihipertensi - antihipertensi yang ada secara relative kadarnya tidak mampu membendung peningkatan tersebut (Horl dan Horl, 2002). Chen *et al* (2006) menyebutkan bahwa peningkatan aktivitas angiotensin ini merupakan bukti bahwa fungsi integral dari sistem RAS masih dimiliki oleh pasien dengan gangguan ginjal. Inadekuasi ini juga disebabkan oleh karena kemungkinan fraksi obat yang terbuang akibat hemodialisis cukup signifikan. Jika kedua kemungkinan ini terjadi secara bersamaan maka penambahan dosis maupun penambahan antihipertensi ACE *inhibitor* menjadi sesuatu yang sangat penting.

Pasien no 6 yang mendapatkan atenolol dalam skema penambahan antihipertensi mengalami peningkatan tekanan darah sistolik rata-rata sebesar 22.5 mmHg. Hasil ini kontradiksi dengan penelitian Agarwal (1999) yang menyebutkan bahwa penggunaan atenolol dapat mengendalikan tekanan darah baik selama maupun setelah hemodialisis. Namun, sebagaimana argumentasi pada pasien yang mendapatkan ACE *inhibitor* peran terdialisisnya obat akibat proses hemodialisis merupakan hal yang paling menentukan (Chen *et al*, 2006). Atenolol salah satu antihipertensi yang digunakan dalam penelitian ini merupakan antihipertensi yang mudah terdialisis karena sifat atenolol yang mudah terlarut di dalam air. Meskipun demikian penggunaan golongan penghambat beta untuk terapi rumatan tetap menjadi prioritas akibat efek kardioprotektif yang dimiliki golongan ini terutama pada pasien yang telah mengalami kompensasi gangguan jantung.

Kegagalan pengendalian tekanan darah tidak hanya dialami pasien yang mendapat antihipertensi terdialisis. Antihipertensi tidak terdialisis pun memiliki kecenderungan yang sama. Pasien no. 13 mengalami kegagalan pengendalian meskipun pasien mendapatkan terapi penambahan antihipertensi dengan nifedipin. Nifedipin adalah salah satu antihipertensi dari golongan penghambat kanal kalsium jenis dihidropiridin yang terdialisis sangat kecil. Fenomena yang terjadi kemungkinan juga disebabkan oleh penyebab yang sama yaitu adanya inadekuasi terapi antihipertensi yang diberikan. Inadekuasi ini juga dinyatakan dalam penelitian Rahman dan Griffin (2004) bahwa dosis suboptimal antihipertensi menyebabkan hipertensi tidak terkontrol. Selain argumen diatas, penyebab kegagalan penurunan tekanan darah karena pasien memiliki factor penyulit yaitu riwayat penyakit jantung. Perlunya menimbang terapi yang diberikan, penyesuaian dosis, penyakit penyerta serta progress penyakit yang saat ini dihadapi oleh pasien guna mencapai respon penurunan darah yang diharapkan.

Hipertensi resisten merupakan salah satu penyebab kegagalan penurunan tekanan darah. Pasien no. 4 merupakan salah satu pasien yang mendapatkan intervensi penambahan antihipertensi yaitu nifedipin. Pasien ini pada seringkali mengalami episode hipertensi intradialitik selama proses hemodialisis. Episode hipertensi intradialitik ini terjadi sebanyak 4 kali selama pengambilan data basal sebanyak 10 kali. Tekanan darah pasien bahkan mencapai lebih dari 180/120 mmHg atau mengalami hipertensi *emergency* pada saat mengalami hipertensi intradialitik. Bahkan, setelah pengambilan data penelitian ini dilakukan pasien mengalami kematian akibat kegagalan jantung. Pasien dapat disimpulkan telah mengalami *organ damage* akibat hipertensi resisten yang tidak terkontrol. Pada kasus seperti ini pendekatan oral agaknya harus dirubah dengan pendekatan antihipertensi parenteral seperti yang telah disebutkan pada JNC VII (2004).

Pasien-pasien ini menunjukkan gejala kegagalan yang sama namun dengan jalur mekanisme yang berbeda. Chen *et al* (2006) berpendapat bahwa pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis agaknya memiliki karakteristik pacuan hiperaktivitas vasokonstriktor yang berbeda-beda. Pasien yang mengalami hiperaktivitas angiotensin agaknya harus diterapi dengan antihipertensi yang menghambat aktivitas angiotensin begitu halnya pada pasien dengan pacuan peningkatan output jantung antihipertensi penghambat beta menjadi pilihan dan seterusnya (*National Kidney Foundation*, 2002). Karakteristik pasien-pasien ini yang sulit ditentukan dan sekaligus menjadi penentu keberhasilan terapi.

Faktor ketaatan pasien/*compliance* merupakan factor penting dalam seting farmasi klinis. Meskipun ketaatan pasien tidak diuji di dalam penelitian ini namun melalui wawancara dengan pasien penelitian terdapat 3 (20%) pasien yang mengaku tidak dengan rutin mengikuti instruksi dokter dalam meminum obat. Pasien-pasien berpendapat bahwa pengobatan dikonsumsi jika pasien merasa membutuhkan begitu halnya ketika pasien merasa baik obat tidak dikonsumsi secara rutin. Faktor ketaatan pasien juga menjadi penentu keberhasilan terapi (Rahman dan Griffin, 2004 ; JNC VII, 2004). Pengobatan hipertensi merupakan pola pengobatan yang mengharuskan pasien mengkonsumsi terapi antihipertensi sepanjang hidup

E. Efek samping obat

Pasien penyakit ginjal kronis umumnya mendapatkan multi terapi antihipertensi. Efek samping akibat multi terapi tersebut dapat terjadi bagi pasien yang menjalani proses hemodialisis adalah terjadinya hipotensi, reaksi anafilaksis, retensi kalium, gangguan konduksi terutama pada pasien dengan aritmia. Efek samping yang umum dikhawatirkan terjadi adalah hipotensi intradialitik. Hipotensi intradialitik merupakan peristiwa yang umum terjadi pada pasien dengan hemodialisis dan diakitkan sebagai komplikasi hemodialisis. Bregman *et al* (2001) menyebutkan bahwa hipotensi terjadi karena berbagai sebab termasuk diantaranya adalah penggunaan antihipertensi yang mempengaruhi vasokonstriksi serta penghambatan laju jantung sehingga penggunaan antihipertensi dapat memperberat keadaan hipotensi yang ada akibat proses hemodialisis itu sendiri. Kewaspadaan terutama ditujukan kepada pasien-pasien yang telah mencapai berat kering atau dibawah berat kering (Horl dan Horl, 2002 ; Bregmen *et al*, 2001)

Tabel 7. Kejadian Efek Samping Akibat Pelaksanaan Intervensi

No Pasien	Kelompok	Antihipertensi	ESO		Skala Naranjo
			Subyektif	Obyektif	
14	Penyesuaian Dosis	Amlodipin 5 mg	Berkeringat dingin, pusing dan sakit kepala	Hipotensi (100/70 mmHg)	<i>Possible</i> (skor 4)

Pada penelitian ini ditemukan hanya satu pasien mengalami efek hipotensi. Efek hipotensi ini dapat dikaitkan dengan intervensi penelitian karena terjadi selama penelitian. Pasien no 14 merupakan anggota dalam kelompok intervensi penyesuaian dosis yang mendapat amlodipin 5 mg. Pasien menunjukkan gejala subyektif berupa berkeringat dingin, pusing dan sakit kepala serta tekanan darah yang menurun hingga 100/70 mmHg pada pengukuran 1 jam sebelum penghentian hemodialisis. Pengukuran tekanan darah pra intervensi atau 1 jam setelah proses hemodialisis diawali tekanan darah pasien menunjukkan 170/110 mmHg. Episode hipotensi yang terjadi kemudian diukur kebermaknaannya menggunakan *skala naranjo* yang menunjukkan bahwa kejadian tersebut termasuk dalam kategori *possible* dengan skor total 4. Kategori *possible* menunjukkan adanya probabilitas atau kemungkinan yang kurang begitu kuat mengenai terjadinya efek samping obat.

Skala Naranjo berfungsi sebagai pedoman dalam penilaian efek samping obat. Meskipun skala Naranjo bukan merupakan solusi terbaik namun dapat menjadi *guidance* dalam penarikan kesimpulan mengenai efek samping. Efek samping pada penelitian ini sulit ditentukan karena proses hemodialisis menghasilkan komplikasi yang cukup beragam yang beberapa diantaranya serupa dengan efek samping akibat obat (*masking-effect*).

Penyebab efek samping hipotensi disebutkan oleh Bregman *et al* (2001) diantaranya disebabkan oleh penggunaan antihipertensi. Antihipertensi dapat menyebabkan penurunan kemampuan tubuh dalam melakukan vasokonstriksi. Juga, penurunan ini dapat dikaitkan dengan adanya kemungkinan terjadinya penurunan pengisian jantung atau *cardiac filling*. Amlodipin adalah antihipertensi golongan penghambat kanal kalsium yang titik tangkap aksinya adalah pada tonus otot polos miokardium. Konsentrasi kalsium intraseluler sangat dibutuhkan dalam kontraksi jantung sehingga dengan menghambat pemasukan kalsium melalui pengikatan pada kanal kalsium tipe L akan memberikan efek relaksasi atau penurunan kerja jantung. Hal tersebut menyebabkan penurunan tekanan darah dengan menurunkan luaran jantung atau *cardiac output* yang berakibat penurunan *cardiac filling*.

Hal yang menarik adalah, pasien tersebut pernah mengalami episode hipotensi intradialitik setidaknya dua kali selama pengamatan basal dengan rerata penurunan tekanan darah sebesar 70/40 mmHg yang diukur 1 jam setelah pelaksanaan hemodialisis terhadap tekanan darah pra hemodialisis. Pasien memiliki kecenderungan *hipotension prone* atau kerentanan terhadap terjadinya hipotensi meskipun pada kesempatan yang lain pasien mengalami hipertensi intradialitik dengan rerata tekanan darah pra intervensi adalah 185/105 mmHg. Agarwal (2006) menyebutkan kecenderungan terjadinya amplitude fluktuasi tekanan darah yang tinggi pada pasien yang menjalani hemodialisis menandakan adanya kegagalan toleransi terhadap hemodialisis serta kegagalan jantung dalam mempertahankan luaran jantung/*cardiac output*. Ciri kegagalan fungsi jantung ini sebagaimana yang terjadi pada pasien dengan hipertrofi ventrikel kiri. Karakteristik ini yang menjadi faktor pembatas atau kewaspadaan mengenai tatalaksana hipertensi intradialitik (Horl dan Horl, 2002).

Apakah efek samping yang timbul akibat waktu konsumsi obat yang dilakukan sebelum menjalani proses hemodialisis? Pertanyaan tersebut sebenarnya telah dijawab oleh Agarwal (2002) bahwa penghentian terapi obat sebelum atau menjelang hemodialisis tidak perlu dilakukan. Penelitian ini juga mendukung pernyataan tersebut bahwa sebanyak 13 pasien mendapat instruksi untuk mengkonsumsi obat pada pagi hari dan hal tersebut dilakukan oleh pasien. Namun, jika dibandingkan antara angka kejadian efek samping hipotensi dengan kenaikan tekanan darah menunjukkan bahwa konsumsi obat pada waktu pagi di rumah sebelum melaksanakan proses hemodialisis tidak sebanding.

Onset obat harus disesuaikan dengan waktu hemodialisis. Hal ini dimaksudkan supaya kadar obat yang ada di dalam darah masih mencukupi hingga saat dimana kenaikan tekanan darah intradialitik terjadi. Kadar obat yang ada inilah yang diharapkan mampu mengimbangi perubahan hemodinamika atau aktivitas sistem kardiovaskuler akibat perubahan komposisi cairan ekstrasvaskuler. Pasien yang akan menjalani proses hemodialisis pada waktu pagi setidaknya mengkonsumsi antihipertensi pada malam atau dini hari supaya ancaman hipotensi dapat dihindarkan (Zoccali dan Dunea, 2001 ; *National Kidney Foundation*, 2002). Penelitian lebih lanjut mengenai pencegahan hipertensi intradialitik diperlukan guna mengoptimalkan perawatan pasien serta pencegahan perkembangan penyakit.

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Penurunan tekanan darah hipertensi intradialitik pada kelompok intervensi dengan pemberian dosis tidak berbeda bermakna atau sama dibandingkan dengan kelompok intervensi dengan penambahan antihipertensi
2. Efek samping hipotensi yang terjadi menunjukkan adanya pengaruh intervensi yang diberikan terhadap pasien yang rentan mengalami reaksi hipotensi akibat proses hemodialisis.

B. Saran

1. Untuk penelitian selanjutnya
 - a. Perlu dilakukan penelitian yang sama namun dengan jumlah pasien yang lebih besar pada center hemodialisis yang berbeda.
 - b. Perlu dilakukan penelitian mengenai hubungan status hipertensi intradialitik dengan tingkat mortalitas dan morbiditas (perkembangan atau progres penyakit) pada pasien yang menjalani hemodialisis.
2. Untuk RSAL Dr. Ramelan Surabaya perlu dilakukan
 - a. Perlu adanya farmasis klinis di dalam tim hemodialisis yang berfungsi membantu tatalaksana intervensi terapi farmakologis serta tatalaksana penanganan penyakit gagal ginjal dan komorbiditasnya serta komplikasi hemodialisis.
 - b. Perlu adanya pedoman tatalaksana pemberian intervensi antihipertensi untuk pasien yang mengalami hipertensi intradialitik.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, R., Management of Hypertension in Hemodialysis Patients, *Hemodialysis Int.*, 2006;10:241-248
- Agarwal, R., Peixoto, A.J., Santos, S.F.F., Zocalli, C., Pre- and Postdialysis Blood Pressure Are Imprecise of Interdialytic Ambulatory Blood Pressure, *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 389-398
- Agarwal, R., Andersen, M.J., Correlates of Systolic Hypertension in Patients With Chronic Kidney Disease, *Hypertension.*, 2005;46:514-520
- Agarwal, R., Lewis, R., Prediction of Hypertension in Chronic Hemodialysis Patients, *Kidney Int.*, 2001;60:1982-89
- Agarwal, R., Supervised Atenolol Therapy in The Management of Hemodialysis Hypertension, *Kidney Int.*, 1999;55:1528-35
- Bishu, K., Gricz, K.M., Chewaka, S., Agarwal, R., Appropriateness of Antihypertensive Drug Therapy in hemodialysis Patients, *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:820-824
- Boehler, J., Donauer, J., Keller, F., Pharmacokinetic Principles During Continuous Renal Replacement Therapy : Drugs and Dosage, *Kidney Int* 1999;56(72):S-29 – S-31
- Chen, J., Gul, A., Sarnak, M.J., Management of Intradialytic Hypertension: The Ongoing Challenge, *Seminars in Dialysis*, 2006;19(2):141-145
- Decker, B.S., Mueller, B.A., Sowinski, K.M., Drug Dosing Consideration in Alternative Hemodialysis, *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2007; 14(3):e17-26
- Elwell, R.J., Foote, E.F., 2005, Hemodialysis and Peritoneal Dialysis dalam Dipiro, J.T. *et al* (Eds.) *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach 6th Ed.* McGraw-Hill, New York. Hal 851 - 870
- ESH-ECH, 2003, 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for The Management of Arterial Hypertension, *Journal of Hypertension* 2003;21:1011-1053
- Fatchiati, N., 2006, Pasien Hemodialisis di DIY Cenderung Naik, diunduh dari Litbang Kompas, www2.kompas.com/kompas-cetak/0608/05/jogja/27302.htm
- Horl, M.T., Horl, W.H., Hemodialysis-Associated Hypertension : Pathophysiology and Therapy, *Am J Kidney Dis*, 2002;39(2):227-44
- Hudson, J.Q., 2008, CKD : Management of Complications dalam Dipiro, J.T. *et al* (Eds.) *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach 7th Ed.* eBook version, McGraw-Hill, New York. Hal. 765 - 792
- JNC VII, 2004, *Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Pressure (JNC 7)*, U.S. Departement of Health and Human Services
- Keller, F., Bohler, J., Czock, D., Zellner, D., Mertz, A.K.H., Individualized Drug Dosage in Patients Treated with Continuous Hemofiltration, *Kidney Int* 1999;56(72):S-29 – S-31
- Koomans, H.A., Blankestijn, P.J., Joles, J.A., Sympathetic Hyperactivity in Chronic Renal failure: A Wake-up Call, *J Am Soc Nephrol* 2004;15:524-537
- National Kidney Foundation, 2002, *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*
- National Kidney Foundation, 2005, *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients*
- Neff, M.S., Kim, K.E., Persoff, M., Onesti, G., Swartz, C., Hemodynamics of Uremic Anemia, 1971; *Circulation*, 43:876-883
- Quan, D.J., Aweeka, F.T., 2005, Dosing of Drugs in Renal Failure, in *Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs 8th Ed.* Koda-Kimble *et al* (Eds.) Lippincott Williams & Wilkins, New York , p.34(1-26)
- Rahman, M., Griffin, V., Patterns of Antihypertensive Medication Use in Hemodialysis Patients, *Am J Health-Syst Pharm*, 2004;61(14):1473-78
- Salem, M., Hypertension in The Hemodialysis population: How little do we know?, *Saudi J Kidney Dis Transplant* 1999;10(3):283-285
- Sari, I.K., 2005, Statistik Praktis : Untuk Farmasi, Pustaka Mahasiswa, Yogyakarta, h.9-19
- Shargel, L., Yu, H. A.B.C., 1985, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi kedua, Universitas Airlangga, urabaya, hal. 417-420
- Tessy, A., Transplantasi Ginjal di Indonesia Sekaang dan Harapan Masa Depan, Supl.Vol. 2006;26(3): 49-52, Fakultas Kedokteran Universitas Hassanudin, <http://med.unhas.ac.id>
- Zocalli, C., Dunea, G., 2001, Hypertension in *Handbook of Dialysis* oleh Daugirdas (Ed), McGraw-Hill, New York, hal.467 – 475

Notulen :

Pertanyaan:

1. Bagaimana jika pasien hemodialisis tidak mau teratur melakukan hemodialisis?apakah ada efek pada terapi hipertensi?

Jawaban :

1. Probilitas penyakit semakin besar dikarenakan toksin dalam tubuh akan semakin besar pula, sehingga tekanan darah akan naik.

ETNOFARMAKOLOGI TUMBUHAN MURBEI PADA ETNIS BUGIS DI SULAWESI SELATAN DAN AKTIVITASNYA SEBAGAI ANTIMALARIA

Dewi Yuliana, Asni Amin
Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar
Email : yulia_mksr@yahoo.com

ABSTRAK

Sulawesi Selatan sebagai wilayah yang akan kaya akan flora dan kultur budaya yang kuat, menjadikan pengobatan tradisional khususnya penggunaan tumbuhan sebagai obat sampai saat ini tetap menjadi bagian dari kehidupan masyarakatnya. Salah satu tumbuhan yang digunakan oleh suku Bugis yang mendiami wilayah ini adalah murbei (*Morus alba*) untuk pengobatan malaria. Untuk mengetahui aktivitas antimalaria murbei yang secara etnofarmakologi digunakan etnis Bugis, maka dilakukan penelitian ini. Metode penelitian etnofarmakologi dilakukan dengan wawancara pada sanro (pengobat tradisional). Pengujian aktivitas antimalaria dilakukan secara *invivo* pada kelompok mencit jantan yang diberikan ekstrak etanol daun murbei konsentrasi 0,002%, 0,02%, and 0,2%, kemudian dihitung jumlah penghambatan pertumbuhan parasitemia dengan nilai probit.

Hasil penelitian etnofarmakologi tumbuhan murbei digunakan oleh etnis Bugis untuk mengobati demam, malaria, batuk, sakit kepala, sakit gigi, penurunan tekanan darah, diabetes mellitus, dan luka bakar, selain itu juga digunakan sebagai makanan ulat sutera. Ekstrak etanol daun murbei pada semua konsentrasi memiliki aktivitas antimalaria dengan nilai SD_{50} 9,33% mg.

Kata kunci : murbei, etnofarmakologi, bugis, antimalaria

PENDAHULUAN

Keanekaragaman hayati dan potensinya untuk dikembangkan sebagai bahan obat, khususnya tumbuhan yang merupakan sumber penggalan dan penemuan obat baru menempatkan Indonesia pada posisi kedua di dunia setelah Brazil sebagai negara *biodiversity*. Upaya penggalan dan penemuan senyawa baru dalam bahan alam sangat erat hubungannya dengan penggunaan obat tradisional yang berlaku pada etnis tertentu yang disebut etnofarmakologi. Etnofarmakologi sendiri merupakan ilmu yang terkait dengan beberapa bidang ilmu seperti ilmu botani (etnobotani), ilmu farmasi (etnofarmasi), dan aspek sosial dan kultur budaya masyarakat (Amin, 2009). Etnofarmakologi adalah bagian dari etnobotani yang mempelajari khusus pemanfaatan tumbuhan untuk pengobatan obat etnis/masyarakat tertentu. Sedangkan etnobotani, mempelajari bagaimana masyarakat tradisional menggunakan tumbuhan untuk memenuhi kebutuhan sehari-hari sesuai dengan adat ataupun tradisinya. (Martin, 1995).

Sulawesi Selatan adalah salah satu wilayah di Indonesia dengan tradisi budaya yang kuat, dan wilayah yang kaya akan bahan alam memiliki sistem pengobatan tradisional secara turun-temurun dan dikenal dengan *lontarak pabburak*. Dalam *lontarak pabburak* pengobatan dilakukan berdasarkan sistem keseimbangan holistik (atau harmonisasi alam), dimana penyakit diobati menurut hukum kausalitas. Sementara di lain pihak, konsep pengobatan diidentifikasi sebagai urang, sakit yang biasanya dapat diantisipasi dengan urang itu disebut lasa atau doko, dan pengobat tradisional disebut "sanro" yaitu orang yang mempunyai pengetahuan dalam hal pengendalian dan penyembuhan berbagai jenis penyakit. Untuk mengobati suatu penyakit masyarakat etnis Bugis yaitu etnis terbesar dari 3 etnis yang ada di wilayah ini, selain Makassar dan Toraja menggunakan bahan alam berupa tumbuhan, hewan atau mineral didasarkan pada gejala penyakit yang akan diobati. Contohnya penyakit demam, malaria, dan influenza diakibatkan karena adanya ketidakseimbangan antara tubuh dan alam (perubahan suhu, iklim, dan ketidakmampuan tubuh menerima perubahan alam, biasanya selain demam juga disertai dengan menggigil, maka diobati dengan menggunakan tumbuhan yang bisa melawan sifat dingin tersebut seperti campuran bawang merah, jahe, dan beras merah yang dilumatkan dan ditempelkan pada dahi penderita (Hamid, dkk, 2008)

Meskipun Asni telah menginventaris tumbuhan obat yang digunakan masyarakat Balusu Kabupaten Barru (etnis Bugis) sebanyak 119 tumbuhan Spermatophyta dan Pteridophyta (Asni, 2004) dan Jurana, menginventaris 114 jenis tumbuhan entofarmasi asal Kabupaten Wajo (etnis Bugis) dengan 136 bentuk tunggal dan 85 bentuk ramuan untuk mengobati 58 jenis penyakit (Jurana, 2010). Namun informasi etnofarmakologi dan pemanfaatan tumbuhan obat dari semua etnis di Sulawesi Selatan masih terbatas, dikarenakan pengetahuan obat tradisional bersifat turun temurun yang hanya diwariskan oleh sanro kepada keturunannya, tetapi terkadang ada pula yang punah karena meninggalnya sang sanro.

Oleh karena itu perlu upaya penelusuran tumbuhan etnofarmakologi pada etnis Bugis di Sulawesi Selatan untuk menggali warisan budaya khususnya dalam upaya pengembangan obat tradisional, dan melestarikan serta mencegah dari kepunahan, Salah satunya dengan meneliti tumbuhan murbei (*Morus alba*) yang digunakan oleh etnis Bugis untuk pengobatan malaria. Tumbuhan ini banyak tumbuh di wilayah kabupaten Soppeng dan Barru, sehingga wilayah ini menjadi tempat sampling studi etnofarmakologi. Selain digunakan sebagai obat juga digunakan sebagai makanan ulat sutra.

Malaria merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh 4 spesies protozoa genus *plasmodium*. Parasit ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk anopeles betina, yang hidup di daerah rawa basah (Mycek,1997).

Peranan obat tradisional dalam pelayanan kesehatan dapat lebih ditingkatkan dengan mendorong upaya pengenalan, penelitian, pengujian dan perkembangan khasiat dan keamanan suatu tanaman obat, sehingga secara bertahap potensi alam Indonesia dapat dipertanggung jawabkan secara ilmiah (Dirjen POM,1989).Salah satu tanaman obat yang telah dibudidayakan oleh masyarakat adalah murbei (*Morus alba L*), selain digunakan sebagai pakan ulat sutra, daun murbei berkhasiat untuk menyembuhkan penyakit flu, malaria, batuk, sakit kepala, sakit tenggorokan, sakit gigi, rematik, darah tinggi (hipertensi). Juga untuk penyakit kencing manis (diabetes mellitus), kaki gajah (elephantiasis tungkai bawah), sakit kulit bisul, radang mata merah, memperbanyak air susu ibu (ASI), muntah darah, dan batuk darah akibat demam panas (Anonim, 2007). Hamid, (1995) telah meneliti tentang efek diuretik dari infus daun murbei terhadap marmut jantan, Herawati (1996) meneliti tentang efek antipiretik terhadap marmut jantan.

MATERI DAN METODE PENELITIAN

Waktu dan Tempat

Penelitian etnofarmakologi dilakukan di kabupaten Soppeng dan Barru yang mewakili etnis Bugis.Sedangkan studi aktivitas antimalaria tumbuhan murbei dilakukan di Laboratorium Biofarmasi Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia.

Materi penelitian

- a. Penelitian etnofarmakologi menggunakan instrumen berupa kuisisioner dan wawancara
- b. Alat dan bahan untuk uji aktivitas antimalaria
 - a. Alat – alat yang digunakan

Alat – alat yang digunakan adalah alat suntik oral, alat – alat gelas, gunting bedah, kandang mice, labu terukur, mikroskop, timbangan analitik, timbangan hewan, dan seperangkat alat maserasi.

- b. Bahan – Bahan yang digunakan

Bahan – bahan yang digunakan adalah daun murbei (*Morus alba L.*), etanol, giemsa, mice (*Mus musculus*), metanol, minyak emersi, *Plasmodium berghei*.

Metode

- a. Etnofarmakologi
Penelitian dilakukan dengan metode purposive sampling dengan instrumen penelitian menggunakan kuisisioner dan wawancara pada sanro, tokoh masyarakat dan tenaga kesehatan, serta literatur.
- b. Cara kerja uji aktivitas antimalaria
 - a. Penyiapan Sampel
 1. Pengambilan Sampel

Sampel penelitian yang digunakan berupa daun murbei. Pengambilan sampel dilakukan sekitar jam 10 – 12, bertempat di kota Soppeng.

2. Pengolahan Sampel

Sampel yang telah dikumpulkan dicuci bersih, kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan tanpa sinar matahari langsung, lalu dirajang dengan ukuran 0,06 cm – 0,25 cm yang setara dengan derajat halus serbuk 4/18.

b. Ekstraksi Sampel

Sampel berupa daun murbei yang telah dirajang, ditimbang sebanyak 500 gram dimasukkan ke dalam bejana maserasi lalu ditambahkan etanol 70% sebanyak 4 liter hingga seluruh bahan terendam. Wadah maserasi ditutup rapat dan dibiarkan selama 3 hari, disimpan ditempat yang tidak terkena sinar matahari langsung sambil sering diaduk. Setelah 3 hari, sari disaring ampasnya dimaserasi lagi dengan menggunakan pelarut etanol 70% yang baru sebanyak 5 liter sampai diperoleh sari terakhir yang tidak berwarna. Ekstrak etanol yang diperoleh kemudian dikumpulkan, diuapkan dengan menggunakan rotavapor sampai diperoleh ekstrak etanol kental, selanjutnya disimpan dalam eksikator.

c. Pemilihan Dan Penyiapan Hewan Uji

1. Pemilihan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mice yang sehat, gerakannya lincah, bulunya bersih, dewasa, turunan galur swiss, berumur 2 – 3 bulan dengan berat badan antara 20 – 30 gram.

2. Penyiapan mice

Sebanyak 20 ekor mice jantan sehat dibagi dalam 4 kelompok, yaitu 3 kelompok yang diberi larutan ekstrak dengan konsentrasi yang berbeda – beda, dan 1 kelompok sebagai kontrol. Tiap kelompok terdiri atas 5 ekor mice.

d. Pembuatan sampel uji

Ekstrak kental etanol ditimbang sebanyak 1 mg kemudian dilarutkan dengan air suling sampai diperoleh larutan konsentrasi 0.02% b/v dalam labu terukur 50 ml. Untuk membuat larutan dengan konsentrasi 0,2% b/v ekstrak ditimbang sebanyak 10 mg kemudian dilarutkan dengan air suling dan ditambahkan air suling sampai 50 ml. Larutan konsentrasi 2% b/v diperoleh dengan cara menimbang ekstrak kental 100 mg kemudian dilarutkan dengan air suling dan dicukupkan volumenya sampai 50 ml.

e. Pengujian

1. Penyuntikan *Plasmodium berghei* stabilat

Plasmodium berghei galur angka stabilat disuntikkan sebanyak 0,2 ml / 25 gram bobot badan secara intraperitoneal pada 4 kelompok mencit, untuk membuat mencit tersebut terinfeksi oleh *Plasmodium berghei*.

2. Pengamatan Parasitemia mice

Pengamatan parasitemia dilakukan setiap hari dengan cara membuat apusan tipis darah yang diambil sebanyak 1 tetes pada objek gelas dengan melukai ekor mencit, setelah kering difiksasi dengan metanol dan dibiarkan mengering kemudian ditetesi dengan larutan Giemsa (sebelum pewarnaan sel – sel darah tidak dapat diamati namun, setelah pewarnaan sel darah dapat teramati dengan jelas), didiamkan selama 10 menit dan dibilas dengan air suling. Sediaan darah apus yang telah jadi diamati pada mikroskop dengan pembesaran 100 kali menggunakan minyak emersi. Pengobatan dilakukan jika parasitemia telah mencapai 1 sampai 5%.

3. Pemberian Larutan Ekstrak Etanol Daun Murbei

Mencit dengan parasitemia 1 – 5% yaitu kelompok II, III, IV diberi larutan ekstrak etanol daun murbei dengan takaran 1 ml / 25 gram bobot badan yang diberikan secara oral. Kelompok II diberi larutan ekstrak dengan konsentrasi 1 mg, kelompok III diberi larutan ekstrak dengan konsentrasi 10 mg, sedangkan kelompok IV dengan konsentrasi 100 mg.

Kelompok I sebagai kontrol diberikan air suling dengan takaran 1 ml / 25 gram bobot badan, pemberian larutan ekstrak dan pengamatan sediaan darah hapus dilakukan selama 4 hari.

HASIL

1. Etnofarmakologi tumbuhan murbei (*M.alba*) di etnis Bugis

- a. Nama local : murbe
- b. Nama Indonesia : murbei
- c. Nama Species : *Morus alba*
- d. Ciri Morfologi : Terna, tinggi 20-50 cm, Batang bulat, berambut kaku kasar, dengan bintik kelenjar, pangkal daun bentuk jantung, tepi daun bergerigi halus, pertulangan daun menjari, daun lebar 10-30 cm, berambut, bentuk daun bulat. Bunga ungu-kuning bentuk lonceng.
- e. Famili : Moraceae
- f. Bagian yang digunakan : Batang dan daun
- g. Kegunaan : Demam, mengeluarkan keringat, rematik, malaria, batuk berdarah, memperlancar urin.
- h. Bentuk penyajian : sediaan tunggal, dengan cara direbus.

2. Studi aktivitas antimalaria

Tabel : Hasil pengamatan daya hambat ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba L.*) terhadap persen pertumbuhan parasitemia.

Uji	% Parasitemia Pada Hari ke				
	0	1	2	3	4
Kontrol	1,65	8,12	19	38,8	43,7
	1,6	7,59	15,5	40,5	46,2
	1,47	7,05	16,8	34,9	42,3
Rata-Rata	1,573	7,587	17,100	38,067	44,067
Ekstrak Etanol	1,59	6,3	9,8	9,5	7,2
0,002%	1,64	7,1	11,2	10,3	8,1
	1,60	6,8	10,4	10,9	7,8
Rata-Rata	1,61	6,73	10,46	10,23	7,7
Ekstrak Etanol	1,45	6,7	6,64	5,05	4,94
0,02%	1,25	5,3	6,32	6,1	5,77
	1,32	5,1	7,97	5,84	5,19
Rata-Rata	1,34	5,7	6,97	5,66	5,30
Ekstrak Etanol	1,13	3,2	4,77	5,02	3,75
0,2%	1,27	4,5	6,72	6,33	2,21
	1,05	2,91	2,83	2,47	2,25
Rata-Rata	1,15	3,53	4,73	4,60	2,74

PEMBAHASAN

Murbei adalah tumbuhan terna, tinggi 20-50 cm, batang bulat, berambut kaku kasar, dengan bintik kelenjar, pangkal daun bentuk jantung, tepi daun bergerigi halus, pertulangan daun menjari, daun lebar 10-30 cm, berambut, bentuk daun bulat. Bunga ungu-kuning bentuk lonceng, tergolong dalam kelas dikotil, famili moraceae, merupakan tumbuhan yang banyak tumbuh di wilayah Soppeng dan Barru yang didiami oleh etnis bugis, digunakan sebagai obat demam juga sebagai antimalaria, selain itu juga digunakan sebagai makanana ulat sutra, karena kabupaten Soppeng adalah daerah penghasil tenun sutra. Murbei di masyarakat Soppeng secara etnofarmakologi berguna untuk mengobati malaria dengan cara daun direbus dengan air kemudian diminumkan kepada penderita malaria dengan takaran 3 kali sehari satu gelas rebusan obat.

Dari hasil aktivitas antimalaria secara in vivo menunjukkan bahwa pada pemberian ekstrak etanol daun murbei dapat menghambat pertumbuhan parasitemia pada mice dan yang lebih besar penurunan persen parasitemianya yaitu pada konsentrasi 0,2% yakni pada hari ke nol 1,15%, hari pertama 3,53%, hari kedua 4,73%, hari ketiga 4,60% dan hari keempat 2,74%.

Potensi antimalaria dapat dihitung berdasarkan kemampuan suatu ekstrak untuk menghambat pertumbuhan parasitemia yang disebut supresi dosis 50% (SD_{50}). Efek supresi ini dapat diketahui dengan menghitung rata-rata pertumbuhan parasitemia pada perlakuan kontrol dikurangi dengan rata-rata pertumbuhan perlakuan masing-masing dosis dibagi dengan rata-rata pertumbuhan parasitemia kontrol dikali 100%. Pada hasil perhitungan SD_{50} dengan menggunakan probit analisa memberikan nilai 9,33 mg artinya ekstrak daun murbei ini dapat menekan pertumbuhan parasitemia sampai 50% dengan dosis 9,33 mg.

Murbei dapat berkhasiat sebagai antimalaria dengan kandungan senyawa flavanoid dan steroidnya (Sulasman, 2006) yang diduga berfungsi sebagai analgetik antipiretik, juga mengandung enzim amylase dan karoten yang dapat menstabilkan kondisi tubuh dan memperbaiki metabolisme sehingga mempercepat proses penyembuhan penderita malaria.

KESIMPULAN

Murbei secara etnofarmakologi digunakan sebagai antimalaria, dan aktivitas antimalariannya secara invivo pada mencit diperoleh ekstrak etanol daun Murbei dengan konsentrasi 0,002%, 0,02%, dan 0,2% mempunyai efek antimalaria dengan menghambat perkembangan parasitemia dalam sel darah merah mencit jantan yang terinfeksi *Plasmodium berghei*. Dosis yang dapat menekan 50% pertumbuhan parasitemia dalam hal ini adalah *Plasmodium berghei* adalah sebesar 9,33 mg.

SARAN

Upaya pengekplorasi etnofarmakologi harus lebih ditingkatkan agar diketahui tumbuhan yang dapat dijadikan sebagai calon obat baru atau obat fitofarmaka.

DAFTAR PUSTAKA

- Asni A., 2004, Inventarisasi Tumbuhan Obat di Desa Balusu Kabupaten Barru Sul-Sel, Laporan Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar.
- Dewi Y., Asni amin., Rusli., 2007. Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus alba* L.) Sebagai Antimalaria Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Secara In vivo. Laporan Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar.
- Ganiswara, S., 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Universitas Indonesia. Jakarta.
- Harjanto., 2000, *Malaria*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Hamid A.,dkk., 2008, Pengobatan Tradisional Berbasis Lontara Di Sulawesi Selatan., Dinas Kebudayaan Sulawesi Selatan.Makassar.
- Ilahude,H.,D., Pribadi,W & Gandahusada,S., 1998, *Parasitologi Kedokteran*, edisi 3, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Jurana., 2010, Etnofarmasi Tumbuhan Obat Kabupaten Wajo Sulawesi Selatan, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar.

- Martin, G.J., 1995, *Ethnobotany A People and Plants Conservation Manual*. Chapman & Hall. London.
- Kendrick, R.K & Peters, W., 1978, *Rodent Malaria*, Academic Press, London.
- Malole, M.B.M & Pramono, C.S.U., 1989, *Penggunaan Hewan-Hewan Laboratorium*, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi, IPB, Bogor.
- Mardawati, W., 2006, *Uji Efek Antimalaria Ekstrak metanol inti Biji Bagore (Caesalpinia crista Linn) Terhadap Hewan Coba mice (Mus musculus) Secara In Vivo*, Skripsi Tidak diterbitkan. Makassar : Jurusan Farmasi. Universitas Hasanuddin.
- Mycek,M.,J & Harvay,R.,A., Champe, 1997. *Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi II*. Widya Medika. Surabaya.
- Sulasman, 2006, Pemeriksaan Farmakognostik Tumbuhan Murbei (*Morus alba*) asal Kabupaten Barru, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar.
- Santoso, H., B., 2003, *Tanaman Obat Keluarga 3*, Cetakan ke – 6, Kanisus, Yogyakarta.
- Steenis, C., G., G., I., 1987, *Flora Untuk Sekolah Di Indonesia*, Cetakan ke empat, penerbit PT Pradya Paramita, Jakarta.
- Sutisna P., 2004, *Malaria Secara Ringkas*, Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
- Tjay,T.,H & Raharja,K., 2002. *Obat –Obat Penting*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Van Steenis. C.G., (1992)., *Flora Untuk Sekolah Di Indonesia*, Terjemahan oleh Suryowinoto. M., Cetakan ke-VI, Pradnya Paramita., Jakarta.
- Santoso, H., B., 2003, *Tanaman Obat Keluarga 3*, Cetakan ke – 6, Kanisus, Yogyakarta.
- Steenis, C., G., G., I., 1987, *Flora Untuk Sekolah Di Indonesia*, Cetakan ke empat, penerbit PT Pradya Paramita, Jakarta.
- Sutisna P., 2004, *Malaria Secara Ringkas*, Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
- Tjay,T.,H & Raharja,K., 2002. *Obat –Obat Penting*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.

Notulen :

Pertanyaan:

1. penggunaan secara farmakologi dengan menggunakan rebusan tetapi ujinya memakai ekstrak etanolik alasannya?
2. Apa murbei asli SULSEL? Tanaman ini sudah punah, apa ada peralihan ke pengobatan modern?

Jawaban :

1. cara pengujian mundur,diuji dulu secara in vivo menggunakan ekstrak etOH, akan dilakukan penelitian lagi dengan menggunakan perbandingan 2 pelarut tersebut
2. ASLI, prosesnya Terbalik, penelitian dulu baru terjun ke lapangan karena keterbatasan alat di sana, sehingga baru diketahui kalau murbei sudah langka dan hampir punah, sifatnya hanya menguji murbei yang sering digunakan suku bugis benar memberikan efek atau tidak

ETNOFARMAKOLOGI TUMBUHAN OBAT PADA ETNIS BUGIS UNTUK PENGOBATAN GANGGUAN SALURAN CERNA DAN IDENTIFIKASI FARMAKOGNOSTIKNYA

Asni Amin, Dewi Yuliana
Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar
Email : asniamin_apt@yahoo.co.id

ABSTRAK

Etnis Bugis adalah salah satu dari 3 etnis yang mendiami Sulawesi Selatan dan merupakan etnis terbesar di wilayah ini. Dalam sistem pengobatan etnis Bugis mengenal adanya sanro yang dipercaya mampu mengendalikan dan mengobati penyakit. *Sanro lasa* khusus untuk mengobati penyakit tubuh dan dalam mengobati penyakit menggunakan tumbuhan dan hewan atau bahan lain sebagai bahan obat, namun kemampuan pengobatan hanya diwariskan pada keturunannya, bahkan adapula yang tidak diwariskan menyebabkan pengetahuan akan tumbuhan obat hilang dan punah. Untuk itu dilakukan penelitian etnofarmakologi tumbuhan obat pada etnis Bugis khususnya untuk pengobatan gangguan saluran cerna, yang merupakan salah satu penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat Sulawesi Selatan. Penelitian ini dilakukan di Kabupaten Wajo, dan Barru dengan metode purposive sampling pada sanro (pengobat tradisional), tokoh adat/masyarakat, dan tenaga kesehatan, kemudian dilanjutkan dengan studi literatur. Identifikasi farmakognostik dilakukan dengan mengamati morfologi dan kandungan kimia tumbuhan kemudian diklasifikasikan menurut taksonominya.

Hasil penelitian etnofarmakologi tumbuhan obat untuk pengobatan gangguan saluran cerna diperoleh data antara lain daun bunne (*Antidesma bunius*), kulit buah kecapi (*Sandoricum koecape*), daun saru-saru (*Coleus scutellaroides*), daun jarak ulung (*Jatropha gossitifolia*) untuk muntah dan perdarahan pada saluran cerna, daun awaru (*Hibiscus tiliaceus*), daun galingkang (*Cassia alata*), daun pakke-pakke (*Alamanda cathartica*) dan pinang (*Arecha cathecu*), digunakan untuk mengobati sembelit, daun jambu batu (*Psidium guajava*), daun salam (*Sysigium polyanthum*), kulit buah dan kayu manggisi (*Garcinia mangosatanana*), daun sesuru (*Euphorbia antiquonum*), dan daun rita-rita (*Alstonia scholaris*) sebagai obat diare, akar sumpu (*Amaranthus spinosa*) untuk disentri, ballo-ballo (*Plucea indica*) sebagai penambah nafsu makan, dan daun paliasa (*Klenhopia hospita*) untuk mengobati sakit kuning.

Identifikasi farmakognostik diketahui tumbuhan daun jambu batu, daun salam, tergolong dalam famili Myrtaceae dengan komponen kimia tannin, flavanoid, daun pakke-pakke tergolong Apocynaceae dan sumpu tergolong dalam famili Amaryllidaceae dengan kandungan alkaloid.

Kata kunci : etnofarmakologi, bugis, saluran cerna, identifikasi farmakognostik.

PENDAHULUAN

Etnis Bugis adalah etnis terbesar dari tiga etnis yang ada di Sulawesi Selatan (Bugis, Makassar, dan Toraja), mereka mendiami dua belas di antara dua puluh tiga buah kabupaten yang ada di Sulawesi Selatan yaitu kabupaten Bone, Soppeng, Wajo, Luwu, Sidenreng Rappang, Bulukumba, Sinjai, Pinrang, Enrekang, Pare-Pare, Pangkajene dan Maros, dengan sistem pengobatan berdasarkan hukum kausalitas serta dengan prinsip harmonisasi. Masyarakat Bugis mengenal adanya "sanro" (dukun) yang mempunyai pengetahuan dalam hal pengendalian dan penyembuhan berbagai jenis penyakit. Sanro dikategorikan dalam beberapa golongan berdasarkan kemampuan masing-masing golongan dalam mengobati penyakit. *Sanro pakdektek lolo* atau dukun beranak, *sanro pajjappi* adalah dukun yang mempunyai pengetahuan khusus tentang mantra-mantra, dan doa, bertalian dengan upaya mengusir roh jahat, penolak bala, memasuki rumah baru, dan pemeliharaan benda pusaka, dan pematongan ternak, *sanro topolo* khusus dapat mengobati patah tulang, keseleo, dan mengetahui teknik pijat dan urut, dan *sanro lasa* atau *sanro pabbura-bura* adalah dukun yang khusus untuk mengobati penyakit yang disebabkan oleh gangguan keseimbangan tubuh, seperti sakit perut, demam, batuk, luka dan lain-lain (Hamid, dkk, 2008).

Penggunaan obat tradisional dari bahan alam sudah menjadi bagian dari budaya etnis Bugis yang telah digunakan secara turun-temurun dan dikenal dengan *lontarak pabburak*, hal ini didukung dengan letak geografis Sulawesi Selatan yang strategis di bawah garis Wallace, dengan pegunungan endemik menjadikan wilayah ini kaya akan sumber daya alam hayati. Tumbuhan banyak digunakan sebagai obat baik dalam bentuk sediaan tunggal maupun ramuan untuk mengobati berbagai macam penyakit, hal ini dibuktikan dengan hasil inventarisasi tumbuhan obat yang digunakan masyarakat Balusu Kabupaten Barru (etnis Bugis) sebanyak 119 tumbuhan Spermatophyta dan Pteryodophyta (Asni, 2004). Jurana,

menginventaris 114 jenis tumbuhan entofarmasi asal Kabupaten Wajo (etnis Bugis) dengan 136 bentuk tunggal dan 85 bentuk ramuan untuk mengobati 58 jenis penyakit (Jurana, 2010). Akstar dkk telah menginventaris tanaman etnofarmasi pada 3 etnis di Sulawesi Selatan yang berefek pada sistem saraf pusat antara lain herba permat (*Passiflora foetida*) digunakan sebagai mengobati radang dan penurunan demam, daun kangkung (*Ipomea aquatica*) untuk obat tidur, buah cabe (*Capsicum annum*) sebagai antiradang, dan stimulan, herba Putri malu (*Mimosa pudica*), daun awar-awar (*Ficus septicum*), rimpang jahe (*Zingiber officinalis*) sebagai antiradang, penghilang rasa sakit dan penurunan demam, daun sirih (*Piper betle*), buah jeruk (*Citrus limonis*), daun pule (*Alstonia scholaris*) dan daun paliasa (*Klenhopia hospital*) sebagai penurunan demam, serta daun Tammate sebagai penghilang rasa sakit (Aktsar,dkk, 2010).

Secara umum penggunaan tumbuhan obat pada etnis Bugis digunakan untuk mengobati penyakit yang berhubungan dengan sistem saraf pusat (SSP), saluran cerna, penyakit kulit dan luka (Asni, 2004, Hamid, dkk, 2008). Penyakit gangguan saluran cerna adalah penyakit yang diakibatkan adanya gangguan metabolisme, selain disebabkan oleh adanya faktor organik (kelainan struktur saluran cerna, infeksi) ternyata 40-60 % merupakan sindrom fungsional. antara lain adalah : (1). gangguan lambung seperti gastritis (upper abdominal syndrome) secara umum dikenal sebagai penyakit "maag", dan ulkus peptik, (2). Gangguan usus halus, berupa : malabsorpsi (sariawan), radang usus, (3). Gangguan usus besar berupa konstipasi, diare, (4).gangguan umum, seperti muntah, mual, obstruksi, (5). aerofagi berupa rasa sakit perut dan perut dirasakan penuh dan membengkak akibat gas dalam saluran cerna, seperti bersendawa (belching) atau perut akan terasa kembung (meteorismus) dan kentut (flatul) yang tidak berbau Selain itu juga akibat adanya gangguan pada liver dan empedu (Anonim, 2008).

Namun pengobatan tradisional dan penggunaan tumbuhan obat di masyarakat Bugis yang ada saat ini dikhawatirkan punah karena banyaknya *Sanro lasa* yang telah lanjut usia dan kemampuan pengobatan hanya diwariskan pada keturunannya, bahkan adapula yang tidak diwariskan menyebabkan pengetahuan akan tumbuhan obat akan hilang dan punah.

Dalam upaya untuk menggali warisan budaya khususnya dalam upaya pengembangan obat tradisional, dan melestarikan serta mencegah dari kepunahan, maka dilakukan penelitian etnofarmakologi tumbuhan obat pada etnis Bugis khususnya untuk pengobatan gangguan saluran cerna, sebagai salah satu penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat Sulawesi Selatan.

MATERI DAN METODE PENELITIAN

Waktu dan Tempat

Penelitian etnofarmakologi dilakukan pada bulan Juni sampai September yang dilakukan di kabupaten Soppeng dan Barru yang mewakili etnis Bugis. Sedangkan identifikasi farmakognostik dilakukan di Laboratorium Farmakognosi - Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia.

Materi penelitian

- a. Penelitian etnofarmakologi menggunakan instrumen berupa kuisioner dan wawancara serta literatur,
- b. Identifikasi farmakognostik dengan bahan berupa pereaksi Iod, Brom, FeCl₃, Sudan merah, HCl, Mayer, Libermann-Buchard, Luff,

Metode

b. Etnofarmakologi

Penelitian dilakukan dengan metode purposive sampling dengan instrumen penelitian menggunakan kuisioner dan wawancara pada sanro, tokoh masyarakat dan tenaga kesehatan, serta literatur.

b. Identifikasi Farmakognostik terdiri dari

- i. pemeriksaan Morfologi tumbuhan, dengan mengamati bentuk organ-organ tumbuhan (akar, batang, daun, bunga, buah, biji, dll)
- ii. pengelompokan dalam sistem taksonomi tumbuhan
- iii. pemeriksaan kandungan kimia dengan menggunakan pereaksi kimia:
 1. Uji Amilum / aleuron
Serbuk tumbuhan ditambahkan pereaksi Iod menghasilkan warna biru berarti terdapat amilum, coklat berarti aleuron.
 2. Suberin, kutin, minyak lemak, minyak atsiri, getah dan resin.
Bahan yang akan diperiksa diletakkan diatas kaca objek, tambahkan beberapa tetes Sudan III LP, bahan dapat dijernihkan dengan kloralhidrat Lp, kecuali bahan yang mengandung minyak atsiri. Biarkan selama 30 menit-48 jam dalam bejana tertutup yang didalamnya

- terdapat cawan berisi etanol 90% P. Bagian yang mengandung suberin, kutin, minyak lemak, minyak atsiri, getah dan resin berwarna jingga
3. Zat samak / Tannin
 - a. Katekol
 - Sampel ditambahkan larutan Brom, akan terjadi endapan.
 - Sampel dibasahi dengan larutan FeCl_3 1 N, menghasilkan warna hijau.
 - Letakkan bahan atau serbuk diatas kaca objek ditambahkan larutan vanilin P 10% b/v dalam etanol 90% P, kemudian dalam asam klorida P, bagian yang mengandung turunan katekol berwarna merah intensif.
 - b. Pirogalotanin
 - Sampel dibasahi dengan larutan FeCl_3 1 N, menghasilkan warna biru.
 - Sampel dibasahi dengan larutan Brom, tidak terjadi endapan.
 - Serbuk ditambahkan dengan NaOH, jika mengandung tanin akan menghasilkan warna merah coklat.
 4. Dioksiantrakinon bebas
Serbuk dalam tabung reaksi ditambahkan Kalium hidroksida etanol LP, warna merah.
 5. Fenol
 - a. Mikrosublimesi dilakukan dengan cara serbuk dalam vial dilarutkan dengan air, dan ditutup dengan objek gelas dan diatas objek gelas diberi kapas, dipanaskan hingga menyublim. Hasil mikrosublimesi tambahkan fosfomolibdat asam sulfat LP, terjadi warna biru.
 - c. Ekstrak metanol ditambahkan Larutan besi (III) klorida 1%, berwarna ungu biru
 6. Saponin
Masukkan 0,5 g serbuk yang diperiksa dalam tabung reaksi tambahkan 10 ml air panas, dinginkan kemudian kocok kuat selama 10 detik, terbentuk buih yang mantap selama \pm 10 menit setinggi 1-10 cm, dan pada penambahan 1 tetes asam hidroklorida 2 N, buih tidak hilang.
 7. Flavanoid
Sari 0,5 g serbuk yang diperiksa dengan 10 ml methanol dengan alat pendingin balik selama 10 menit, saring panas, encerkan filtrate dengan 10 ml air, setelah dingin tambahkan 5 ml eter minyak tanah P, kocok hati-hati, diamkan. Ambil lapisan methanol, uapkan pada suhu $> 40^\circ\text{C}$ dibawah tekanan, sisa dilarutkan dalam 5 ml etanol 95% P, tambahkan 0,1 g serbuk magnesium P dan 10 ml asam klorida P, jika terjadi warna merah jingga-merah ungu berarti ada flavanoid, dan jika kuning jingga terdapat flavon, kalkon, dan auron.
 8. Karbohidrat
 - * Serbuk dilarutkan dengan air, disentrifuge, filtrate dibagi 3 :
 - a) Filtrat I ditambahkan Molish, alfa naftol, dan HCL 20 % terbentuk cincin ungu
 - b) Filtrat II ditambahkan larutan Luff dan NaOH, berwarna merah setelah dipanaskan.
 - c) Filtrat III ditambahkan larutan Barfoed dan NaOH, berwarna merah jika dipanaskan.
 9. Glikosida
Ekstrak metanol dimasukkan dalam 3 tabung reaksi, dan ditambahkan :
 - a. Larutan besi (III) klorida 3 ml, dan 1 ml asam klorida P, terjadi warna coklat kemerahan perlahan berubah menjadi violet atau ungu.
 - b. Pelarut benzene 5 mml, pisahkan, lapisan benzene ditambahkan 3 ml larutan ammonia 10%, terbentuk warna merah muda pucat.
 - c. Larutan ammonia encer 3,5%, lalu dikocok, terjadi warna merah lembayung.
 10. Glikosida Antrakinon
Campur 200 mg serbuk simplisia dengan 45 ml asam sulfat encer P, dididihkan sebentar, dinginkan, tambahkan 10 ml benzene P, kocok, diamkan. Pisahkan lapisan benzene dengan 1-2 ml NaOH LP, diamkan, lapisan air berwarna merah intensif, dan lapisan benzene tidak berwarna.
 11. Steroid
Ekstrak methanol kering disuspensikan dengan air, kemudian ditambahkan eter/hexan/petroleum eter, decanter filtrate dibuang, ulangi sampai heksan/petroleum eter tidak berwarna lagi, residu ditambah 10 ml kloroform, kocok 5 menit. Dekanter dalam tabung reaksi yang berisi 10 ml Na_2SO_4 anhidrat selanjutnya disaring. Filtrat dibagi 2 dan ditambahkan pereaksi Liberman – Bouchardat, menghasilkan warna biru sampai hijau.

12. Alkaloida

Timbang 500 mg serbuk simplisia, tambahkan 1 ml asam klorida 2 N dan 9 ml air, panaskan diatas tangas air selama 2 menit, dinginkan dan saring, pindahkan masing-masing 3 tetes filtrat pada dua kaca arloji :

- Tambahkan 2 tetes Mayer LP pada kaca arloji pertama, terbentuk endapan menggumpal berwarna putih.
- Tambahkan 2 tetes Bouchardat LP pada kaca arloji kedua, terbentuk endapan berwarna coklat sampai hitam.

HASIL

Table 1. Etnofarmakologi tumbuhan untuk pengobatan gangguan saluran cerna di etnis Bugis

No	Nama lokal	Nama Indonesia	Kegunaan	Bagian yang digunakan	Bentuk penyajian
1	Aju jawa /cammate	kayu jawa	MD, UT	Batang, daun	Tunggal
2	Merica	Merica	GSC	Buah	Ramuan
3	Kaluku	Kelapa	UT, GSC, DI	Akar, buah	Tunggal, ramuan
5	Serre	Sereh	DI	Batang	Tunggal
6	Delima	Delima	DI, M	Buah, daun	Tunggal
7	Panini	Bangle	DI	Rimpang	Ramuan
8	Jambu batu/jampu	Jambu biji	DI	Daun	Tunggal
9	Otii	Pisang	DI	Daun, batang	Tunggal
10	Otii batu	Pisang biji	M	Buah	Tunggal
11	Onyyi	Kunyit	M	Rimpang	Tunggal
12	Buah gore	Bagore	M	Buah	Tunggal
13	Pellekaniki	Jarak pagar	MD	Daun	Tunggal
14	Ceneneng	Belimbing wuluh	MD	Bunga	Ramuan
15	Daun Sup	Seledri	MD	Daun	Ramuan
16	Lasuna cella	Bawang merah	MD	Umbi	Ramuan
17	Miana	Iler/miyana	MD	Daun	Tunggal
18	Palia	Paliasa	LV	Daun	Tunggal
19	Alosi	Pinang	S	Buah	Tunggal
20	Awaru	Waru	S	Daun	Tunggal
21	Rebung	Rebung	UT	Batang	Tunggal
22	Settung	Kecapi	MG, PU	Pericarpium (kulit buah)	Tunggal
No	Nama lokal	Nama Indonesia	Keguna-An	Bagian yang digunakan	Bentuk penyajian
23	daun jarak ulung	Jarak cina	M,PU	Daun	Tunggal
24	Bunne	Buni	M, PU	Daun	Tunggal
25	Tebba rita	Pule	DI	Daun	Tunggal
26	Anre-anre ule'	Permot	DI	Herba	Tunggal
27	galingkang	Ketepeng cina	S	Daun	Tunggal
28	pakke-pakke	Alamanda	S	Daun	Tunggal
29	salam		D	Daun	Tunggal
30	manggisi	manggis	D	Pericarpium dan Kayu	Tunggal
31	Kattus bugis	sesuru	D	Daun	Tunggal
32	Sumpu	Bayam duri	DIB	Akar	Tunggal
33	ballo-ballo	Beluntas	PN	Daun	Tunggal

Keterangan : DI= diare, GPC= gangguan saluran cerna, MD=muntah darah, M=muntah, LV= gangguan liver/hepatitis, MG = maag, UT = usus turun, DIB=Diare berdarah/disentri, S = sembelit, PU=perdarahan usus, PN=penambah nafsu makan.

Table 2. Identifikasi farmakognostik secara morfologi dan taksonomi tumbuhan etnofarmakologi untuk pengobatan gangguan saluran cerna di etnis Bugis (tumbuhan yang tidak umum)

No	Nama lokal	Nama Indonesia	Ciri morfologi	Nama tumbuhan (latin)	Famili
1	Aju jawa / cammate	kayu jawa	akar tunggang, batang coklat, permukaan berbingkul-bingkul mengeluarkan getah, ranting besar, permukaan licin, tinggi 10-20 m, daun lanset, bagian atas berwarna hijau tua dan bagian bawah hijau muda, daun mejemuk menyirip ganjil dengan anak daun 5-13, bunga dan buah (jarang ditemukan), bunga malai buah memanjang dan miring	<i>Lannea coromandelica</i>	Anacardiaceae
2	Palia	Paliasa	Akar tunggang, daun bentuk jantung lebar, tulang daun menjari, tepi daun rata, ujung runcing, permukaan daun licin, suram, pangkal berlekuk, pohon dengan batang coklat, bunga malai merah, buah seperti pir, bentuk kotak beruang lima.	<i>Kleinhovia hospita</i> L	Sterculiaceae
3	daun jarak ulung	Jarak cina	Perdu, daun bertangkai, daun bentuk bulat telur terbalik, daun merah muda, berbintik transparan, bunga malai, daun kelopak 5, lanset, ungu dan pada pangkal bersatu, bunga berkelamin 1, buah kendaga 3.	<i>Jatropha gossitifolia</i>	Euphorbiaceae
4	Bunne	Buni	Daun tunggal, lonjong oval, tepi rata, pertulangan daun menyirip, ujung tumpul, pangkal berlekuk, daun hijau, batang berkayu, bunga majemuk kuning dengan buah kecil berwarna kuning/coklat	<i>Antidesma bunius</i>	Euphorbiaceae
5	Anre-anre ule'	Permot	merambat panjang 1,5 - 5 m, berambut warna putih, membelit dengan sulur. Daun tunggal bentuk jantung, berlekuk menjari 3 berselingan, dan ujung runcing, tepi bergelombang, warnanya hijau. Bunga tunggal, putih atau ungu muda. buah buni, bulat lonjong, panjang 3--5 cm, dibungkus oleh pembalut. Biji banyak.	<i>Passiflora foetida</i>	Passifloraceae
6	Kattus Bugis	Sesuru	Daun tunggal, panjang 5-15 cm, bulat, menyirip, tepi rata, berselingan dan rapat, batang basah, berduri, bergetah, warna abu-abu hingga coklat muda, bunganya seperti anting-anting.	<i>Euphorbia antiquonum</i>	Euphorbiaceae

Table 3. Identifikasi farmakognostik secara kimia tumbuhan untuk pengobatan gangguan saluran cerna di etnis Bugis

No	Nama lokal	Nama tumbuhan (latin)	Famili	Kandungan kimia
1	Aju jawa / cammate	<i>Lannea coromandelica</i>	Anacardiaceae	Tanin, steroid, alkaloid
2	Merica	<i>Piper nigrum</i>	Piperaceae	Minyak atsiri, zat pedas
3	Kaluku	<i>Cocos nucifera</i>	Palmae	Tidak dilakukan
5	Serre	<i>Andropogon nardus</i>	Poaceae	Minyak atsiri, fenol, tanin, aleuron, steroid, lendir, fenol, karbohidrat, alkaloid
6	Delima	<i>Punica granatum</i>	Punicaceae	Alkaloid, tannin
7	Panini	<i>Zingiber cassumana</i>	Zingiberaceae	Minyak atsiri
8	Jambu batu/jampu	<i>Psidium guajava</i>	Myrtaceae	Tannin, flavanoid
9	Otii	<i>Musa paradisiacal</i>	Musaceae	Karbohidrat
10	Otii batu	<i>Musa brachacarpa</i>	Musaceae	Karbohidrat
11	Onyyi	<i>Curcuma domestica</i>	Zingiberaceae	Minyak atsiri
12	Buah gore	<i>Caesalpinia crista</i>	Caesalpinaceae	Alkaloid, steroid, tannin
13	Pellekaniki	<i>Jatropha curcas</i>	Euphorbiaceae	Aleuron, Tannin katekol
14	Ceneneng	<i>Averrhoa bilimbi</i>	Oxylidaceae	Alkaloid, glikosida
15	Daun Sup	<i>Apium graveolens</i>	Apiaceae	Flavanoid
16	Lasuna cella	<i>Allium cepa</i> Linn	Amaryllidaceae	Minyak atsiri.
17	Miana	<i>Coleus scutellarioides</i>	Labiatae	Alkaloid, glikosida
18	Palia	<i>Kleinhovia hospita</i> L	Sterculiaceae	Flavanoid, fenol
19	Alosi	<i>Areca catechu</i>	Arecaceae	Tannin, flavanoid
20	Awaru	<i>Hibiscus tiliaceus</i>	Malvaceae	Saponin, glikosida, flavanoid
21	Rebung	<i>Dandrocalamus asper</i>	Poaceae	Karbohidrat
22	Settung	<i>Sandoricum koecape</i>	Meliaceae	Tidak dilakukan
23	daun jarak ulung	<i>Jatropha gossitifolia</i>	Euphorbiaceae	Glikosida
24	Bunne	<i>Antidesma bunius</i>	Euphorbiaceae	Alkaloid
25	Tebba rita	<i>Alstonia scholaris</i>	Apocynaceae	Alkaloid, tannin
26	Anre-anre ule'	<i>Passiflora foetida</i>	Passifloraceae	Flavanoid, steroid, alkaloid
27	Galingkang	<i>Cassia alata</i>	Caesalpinaceae	Tannin, alkaloid
28	pakke-pakke	<i>Allamanda cathartica</i>	Apocynaceae	Alkaloid, tannin
29	Salam	<i>Sysigium polyanthium</i>	Myrtaceae	Tannin, flavanoid
30	Manggisi	<i>Garcinia mangosata</i>	Guttiferae	Flavanoid, glikosida.
31	Kattus bugis	<i>Euphorbia antiquonum</i>	Euphorbiaceae	Steroid, tannin
32	Sumpu	<i>Amaranthus spinosus</i>	Amaranthaceae	Alkaloid
33	ballo-ballo	<i>Plucea indica</i>	Compositae	Glikosida, tannin

PEMBAHASAN

Bahan alam sebagai sumber dalam penemuan obat baru memberikan kontribusi terbesar dalam pengembangan obat saat ini. Bila ditinjau dari sejarah penemuan dan pencarian senyawa obat dari bahan alam dipengaruhi oleh etnofarmakologi yang telah digunakan oleh semua etnis yang ada di dunia. Etnofarmakologi sendiri merupakan ilmu yang terkait dengan beberapa bidang ilmu seperti ilmu botani (etnobotani), ilmu farmasi (etnofarmasi), dan aspek sosial dan kultur budaya masyarakat (Amin, 2009). Etnofarmakologi adalah bagian dari etnobotani yang mempelajari khusus pemanfaatan tumbuhan untuk pengobatan obat etnis/masyarakat tertentu. Sedangkan etnobotani, mempelajari bagaimana masyarakat tradisional menggunakan tumbuhan untuk memenuhi kebutuhan sehari-hari sesuai dengan adat ataupun tradisinya. (Martin, 1995).

Sistem pengobatan orang bugis sebagaimana yang terlukis dalam *lontarak pabburak*, bukan saja menekankan pada keterampilan meramu obat-obat dan praktek-praktek pengobatan, melainkan juga menaruh perhatian besar terhadap sebab-sebab yang menimbulkan penyakit. Adanya perhatian terhadap sebab musabab penyakit tersebut, sehingga melahirkan suatu sistem pengetahuan yang berwujud konseptual dan merupakan konstruksi intelektual dan ahli-ahli pengobatan suku bangsa ini. Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya klasifikasi dan sebab-akibat yang dipahami oleh mereka menurut struktur sosial dan kondisi kebudayaannya. Sehubungan dengan sistem pengobatan orang bugis, sebagaimana yang terlukis dalam *lontarak*, dapat diabstraksikan dalam sebuah konsep teoritis, yakni sistem pengobatan yang berdasar dari hukum kausalitas serta dengan prinsip harmonisasi, mempengaruhi para pengobat tradisional yang disebut *sanro* dalam memberikan pengobatan pada masyarakat, tidak hanya pada penyakit yang ditimbulkan, tetapi pada sebab terjadinya penyakit dan upaya pemeliharaan kesehatan secara menyeluruh, bukan hanya pada jasmani, tetapi juga pada keseimbangan rohani, dan lingkungannya, sehingga terdapat penggolongan *sanro* berdasarkan kemampuannya menangani, menyembuhkan penyakit dan memelihara kesehatan (Hamid, A, dkk, 2008).

Dalam mengobati penyakit secara etnofarmakologi penggunaan tumbuhan obat oleh etnis Bugis berdasarkan pada gejala penyakit yang akan diobati. Hamid, dkk, menyatakan bahwa etnis Bugis Bone dalam pengobatan gangguan saluran cerna seperti sakit perut (*Lasa peddi babua*) akibat terinfeksi mikroorganisme (diare, disentri), sakit kuning dan batu empedu, atau karena kembung akibat hawa dingin yang mendominasi jaringan tubuh, diobati dengan menggunakan ramuan seperti jeruk serta daun kesumba (*Carthamus tinctoria*) yang dipanasi secukupnya pada api selama beberapa menit, dan ditempelkan pada perut yang sakit, untuk pengobatan kolera digunakan ramuan pucuk daun tobotoboto/salo (*Ficus septicum*), kepingan batang setung/kecapi (*Sandoricum koecape*) serta bidara putih/bidara mapai (*Strychnos ligustrina* Bl), ramuan ini juga untuk mengobati muntaber (Hamid, A, dkk, 2008), dalam bentuk sediaan tunggal diketahui daun bunne (*Antidesma bunius*), kulit buah kecapi (*Sandoricum koecape*), daun saru-saru (*Coleus scutellaroides*), daun jarak cina (*Jatropha gossitifolia*) untuk muntah dan perdarahan pada saluran cerna, daun awaru (*Hibiscus tiliaceus*), daun galingkang (*Cassia alata*), daun pakke-pakke (*Alamanda cathartica*) dan pinang (*Arecha cathecu*), digunakan untuk mengobati sembelit, daun jambu batu (*Psidium guajava*), daun salam (*Syngium polyanthum*), kulit buah dan kayu manggisi (*Garcinia mangosatanana*), daun sesuru (*Euphorbia antiquonum*), dan daun rita-rita (*Alstonia scholaris*) sebagai obat diare, akar sumpu (*Amaranthus spinosa*) untuk disentri, ballo-ballo (*Plucea indica*) sebagai penambah nafsu makan, dan daun paliasa (*Klenhopia hospita*) untuk mengobati sakit kuning.

Selain bahan tumbuhan sebagai bahan utama dalam penggunaan secara etnofarmakologi di etnis Bugis Sulawesi Selatan, dalam penyajiannya juga digunakan bahan tambahan seperti garam, gula merah, kapur, madu, kuning telur, kelapa sebagai penambah rasa atau untuk mempermudah kelarutan bahan obat yang digunakan, untuk mengurangi sifat toksisitas dari tanaman yang digunakan dan mempermudah proses penyerapan obat ke dalam organ atau jaringan tubuh.

Sebagaimana diketahui satu tanaman atau tumbuhan sebagai bahan obat memiliki kandungan senyawa tidak hanya satu, tetapi merupakan gabungan dari beberapa senyawa (*multi compound*) dengan efek biologik yang dapat bersifat komprehensif (menyeluruh), potensiasi, menekan efek samping, mengeliminasi metabolik toksik, mendukung efek senyawa yang lain, immunomodulator (meningkatkan sistem imun), atau yang lainnya (Amin, 2008). Oleh karena itu satu spesies tanaman dapat digunakan sebagai obat untuk mengobati beberapa penyakit. Daun jambu biji sebagai antidiare berdasarkan hasil penelitian kandungan tanin dan flavanoidnya yang bekerja menghambat defikasi pada mencit dengan metode transit intestinal (Adnyana, dkk, 2004). Efek glikosida daun miyana, diduga berperan sebagai antiemetik dan antioksidan, Senyawa flavanoid, dan tannin dari herba permot berkhasiat sebagai antidiare. Aktivitas antidiare ekstrak etanol herba permot 3,5% bekerja optimal dan signifikan dengan efek loperamid (Asni, dkk, 2006). Kandungan alkaloid dari bayam berguna untuk mengobati disentri (Heyne, 1987).

KESIMPULAN

Studi etnofarmakologi tumbuhan obat yang digunakan masyarakat etnis Bugis Sulawesi Selatan terdapat 33 tumbuhan yang digunakan untuk pengobatan gangguan saluran cerna, digunakan dalam bentuk sediaan tunggal.

SARAN

Upaya pengeksploasian etnofarmakologi harus lebih ditingkatkan agar diketahui tumbuhan yang dapat dijadikan sebagai calon obat baru atau obat fitofarmaka.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnyana, I.K., Yulinah,E., Sigit, J.I., Fisheri K., Insanu,M., (2004), Efek Ekstrak Daun Jambu Biji Daging Buah Putih dan Jambu Biji Daging Buah Merah Sebagai Antidiare, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, Vol. XXIX, No.1
- Akstar, Asni A., Iskandar, 2010, Etnofarmakologi Tumbuhan Obat Pada 3 Etnis Di Sulawesi Selatan Yang Berefek Pada Sistem Saraf Pusat, Dipublikasikan pada International Plant Medicines Symposium di Universitas Wiyata Mandala, Surabaya
- Akstar, Asni A., Iskandar, 2009, Ethnopharmacy and Chemical Component Identification Study of Permot Herb (*Passiflora Foetida*) at 3 Ethnic of South Sulawesi, Proceeding Recent Progress in Drug Discovery, Makassar International Symposium on Pharmaceutical Science.
- Asni A., 2004, Inventarisasi Tumbuhan Obat di Desa Balusu Kabupaten Barru Sul-Sel, Laporan Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar.
- Asni. A, Abdul Malik, Virsa Handayani, Mirawati, Lukman, 2006, Efek Antidiare Ekstrak Etanol Herba Permot (*Passiflora foetida* Linn) Pada Mencit (*Mus musculus*), dipublikasikan pada Makassar International Pharmacysist Symposium Universitas Hasanuddin. Makassar.
- Asni, A, 2009., Buku Ajar Obat Asli Indonesia, Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar.
- Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan., 2004, Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia, Volume 1, Jakarta
- Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan., 2006, Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia, Volume 2, Jakarta
- Hamid A.,dkk., 2008, Pengobatan Tradisional Berbasis Lontara Di Sulawesi Selatan., Dinas Kebudayaan Sulawesi Selatan.Makassar.
- Heinrich, M., dkk, 2004, Pharmacognosy and Phytotherapy. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York Oxford Philadelphi St. Louis Sydney Toronto.
- Heyne, K., 1987, Tumbuhan Berguna Indonesia, Jilid II, Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan, Jakarta.
- Jurana, 2010, Etnofarmasi Tumbuhan Obat Kabupaten Wajo Sulawesi Selatan, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia, Makassar.
- Martin, G.J, 1995, Ethnobotany A People and Plants Conservation Manual. Chapman & Hall. London.
- Mutschler, E., 1991, Dinamika Obat, diterjemahkan oleh Matilda B.W, dan Anna. S.R, Edisi V, ITB, Bandung.
- Van Steenis. C.G., (1992)., *Flora Untuk Sekolah Di Indonesia*, Terjemahan oleh Suryowinoto. M., Cetakan ke-VI, Pradnya Paramita., Jakarta.

Notulen :

Pertanyaan

1. Penelitian yang dilakukan sama tetapi mengapa tidak ada murbeinya?
2. Dari 33 spesies mana yang lebih banyak digunakan? Yang diteliti merupakan penggunaan tunggal, bagaimana jika menggunakan ramuan/campuran?
3. Apakah di Sulawesi ada tanaman khas yg dijadikan tanaman obat?

Jawaban :

1. Penelitian ini merupakan uji untuk saluran cerna sehingga tidak menggunakan murbei
2. Ramuannya masih dirahasiakan oleh suku Bugis, sehingga tidak dapat dilakukan secara detail jadi diasumsikan penggunaan tunggal.
Spesies yang biasa digunakan yaitu daun tobo2 dan kecapi
3. Murbei, tobo2, (Bugis:daun Salok)

HUBUNGAN KEPATUHAN PENGGUNAAN OBAT DENGAN PERSISTENSI PENGISIAN OBAT ASKES PADA PASIEN HIPERTENSI DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

A RELATIONSHIP BETWEEN ADHERENCE WITH PERSISTENCE IN HIPERTENSION PATIENT AT DR. SARDJITO HOSPITAL YOGYAKARTA

¹Eni Purwaningtyastuti, ²Zullies Ikawati, ³Dewa Putu Pramantara
¹Magister Famasi Klinik, UGM, ²Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran UGM/RSUP DR. Sardjito

ABSTRAK

Tujuan terapi hipertensi adalah menurunkan tekanan darah dan tujuan mencegah kematian, risiko penyakit kardiovaskular, infark miokardial akut. Praktisi medis membutuhkan informasi tentang kepatuhan penggunaan obat dan persistensi pengisian obat oleh pasien. Pengukuran kepatuhan penggunaan obat menggunakan parameter MMAS, pengukuran persistensi pengisian obat menggunakan MPR dan GAP. Hasil penelitian karakteristik demografi pasien dengan rerata usia 54,15 tahun, perempuan 34 (61,8%), berpendidikan rendah 38 (68,1%), masih terikat dalam perkawinan 45 (81,8%), tidak merokok 50 (90,9%), jumlah jenis obat hipertensi yang diperoleh rata-rata 2 jenis. Kepatuhan penggunaan obat diperoleh hasil kepatuhan sedang (MMAS 6,5). Persistensi pengisian obat menunjukkan hasil non-persisten (MPR=0,38, GAP 58 hari). Hubungan antara kepatuhan dan persistensi menunjukkan hasil korelasi sangat lemah dan tidak signifikan. Hubungan antara kepatuhan dan persistensi dengan pencapaian kontrol tekanan darah menunjukkan hasil korelasi sangat lemah dan tidak signifikan.

Kata kunci : hipertensi, kepatuhan penggunaan obat, persistensi pengisian obat, pencapaian tekanan darah.

ABSTRACT

The goal of hypertension treatment is to lower blood pressure, prevent mortality, risk of cardiovascular disease, acute myocardial infarction. Medical practitioners need information on compliance with antihypertensive medication use by patients. The average patient age of 54.15 years, female 34 (61,8%) patients, a low education level of 38 (61,1%) patients, marriage 45 (81,8%) patients, non-smoking 50 (90,1%) patients, the number of types of hypertension drugs obtained an average of 2 types. Adherence with drug use results obtained (MMAS 6,5), persistence of pharmacy fill adherence rate shows the results of non-persistent (MPR=0,38, GAP 58 days) The relationship between compliance and persistence shows the results of the correlation is very weak and not significant. The relationship between compliance and persistence with achieving control of blood pressure shows the results of the correlation is very weak and not significant

Keywords: hypertension, adherence, persistence, control of blood level

Pendahuluan

Pasien hipertensi walaupun telah diberi terapi yang efektif dan tersedia masih kurang terpantau (Ong *et al.*, 2007). Kepatuhan yang rendah pada penggunaan obat antihipertensi yang diresepkan menyebabkan kontrol tekanan darah tidak tercapai (Cobanian *et al.*, 2003; Burnier *et al.*, 2003) dengan karakteristik kepatuhan telah diteliti oleh *National Council on Patient Information and Education as "America's other drug Problem"* (Bond and Husa., 1991). Biaya kesehatan dan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dan kejadian rawat inap tinggi karena kepatuhan penggunaan obat yang rendah (Sokol *et al.*, 2005; Schiff *et al.*, 2003).

Identifikasi ketidakpatuhan pasien rawat jalan penting untuk efektivitas peningkatan kontrol hipertensi. (Bokhour *et al.*, 2006) Skala *self-report* untuk menilai kepatuhan penggunaan obat antihipertensi telah dikembangkan (Morisky *et al.*, 1986; Morisky *et al.*, 2008).

RSUP Dr. Sardjito sebagai rumah sakit tipe A merupakan pusat rujukan tertinggi di wilayah propinsi DIY dan Jawa Tengah. Pasien Askes merupakan jumlah populasi terbesar dari pasien yang dijamin oleh sistem penjaminan kesehatan. Obat untuk pasien Askes yang berkunjung di poliklinik RSUP Dr. Sardjito hanya bisa diperoleh dari Pelayanan Obat Askes Rawat Jalan Instalasi Farmasi, berbeda dengan pasien umum yang bisa memperoleh obat dari tempat pelayanan obat yang lain atau apotek-apotek di luar RSUP Dr. Sardjito

Hipertensi adalah masalah yang berkembang di seluruh dunia yang berkaitan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Tingkat prevalensi hipertensi lebih tinggi pada populasi tertentu dibanding yang lain. Hipertensi adalah masalah utama yang dengan konsisten dan terus menerus merupakan risiko penyakit kardiovaskular dan stroke yang berkaitan dengan peningkatan tekanan darah (Tomson *and* Lip, 2005).

Tekanan darah dikatakan normal bila tekanan darah sistolik < 120 mmHg dan tekanan darah diastolik < 80 mmHg. Klasifikasi ini juga menetapkan istilah prehipertensi untuk individu dengan tekanan darah sistolik berkisar antara 120-139 mmHg dan atau tekanan darah diastolik antara 80-89 mmHg (Chobanian *et al.* 2003).

Peningkatan tekanan darah bukan merupakan hal biasa dan merupakan faktor risiko yang penting untuk penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal termasuk di dalamnya stroke, penyakit jantung koroner, gagal jantung dan gagal ginjal. Menurut survei terbaru dari NHANES (1999-2000)

Terapi sebaiknya diberikan kepada semua orang yang dengan penurunan tekanan darah akan mengurangi risiko menderita penyakit kardiovaskular. Adapun target penurunan tekanan darah adalah < 140/90 mmHg, untuk penderita hipertensi dengan risiko kardiovaskular yang besar seperti diabetes mellitus dan penyakit ginjal kronik, target penurunan tekanan darah adalah < 130/80 mmHg (Sutters, 2007).

Tujuan pengobatan pasien hipertensi adalah target tekanan darah <140/90 mmHg, untuk individu berisiko tinggi (diabetes, gagal ginjal proteinuria) <130/80 mmHg, penurunan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, menghambat laju penyakit ginjal proteinuria. Selain pengobatan hipertensi, pengobatan terhadap faktor risiko atau kondisi penyerta lainnya seperti diabetes melitus atau dislipidemia juga harus dilaksanakan hingga tercapai target terapi masing-masing kondisi (British Hypertension Society, 2004).

Pasien yang telah mulai mendapat pengobatan harus datang kembali untuk evaluasi lanjutan dan pengaturan dosis obat sampai target tekanan darah tercapai. Setelah tekanan darah tercapai dan stabil, kunjungan selanjutnya dengan interval 3-6 bulan, tetapi frekuensi kunjungan ini juga ditentukan oleh ada tidaknya komorbiditas seperti gagal jantung, penyakit yang berhubungan seperti diabetes, dan kebutuhan akan pemeriksaan laboratorium (WHO, 2003).

Strategi untuk meningkatkan kepatuhan pada pengobatan: empati dokter akan meningkatkan kepercayaan, motivasi dan kepatuhan pasien, dokter harus mempertimbangkan latar belakang budaya, kepercayaan pasien serta sikap pasien terhadap pengobatan, pasien diberi tahu hasil pengukuran tekanan darah, target yang masih harus tercapai, rencana pengobatan selanjutnya serta pentingnya mengikuti rencana tersebut (WHO, 2003).

Penyebab hipertensi resisten: pengukuran tekanan darah yang tidak benar, dosis belum memadai, ketidakpatuhan pasien dalam penggunaan obat antihipertensi, ketidakpatuhan pasien dalam memperbaiki pola hidup: asupan alkohol berlebih, kenaikan berat badan berlebih; kelebihan volume cairan tubuh: asupan garam berlebih, terapi diuretika tidak cukup, penurunan fungsi ginjal berjalan progresif; adanya terapi lain: masih menggunakan bahan/obat lain yang meningkatkan tekanan darah, adanya obat lain yang mempengaruhi atau berinteraksi dengan kerja obat antihipertensi; adanya penyebab hipertensi lain/sekunder (WHO, 2003).

Kepatuhan terhadap (*compliance* pada) regimen pengobatan secara umum didefinisikan lebih luas untuk menggambarkan bagaimana pasien menggunakan obat yang diresepkan. Kata kepatuhan lebih disukai oleh banyak tenaga kesehatan karena *compliance* lebih memberi kesan bahwa pasien mengikuti perintah dokter secara pasif dan rencana pengobatan ditentukan secara sepihak oleh dokter (Steiner *and* Earnest., 2000).

Metode yang tersedia untuk mengukur *adherence* terbagi menjadi dua bagian yaitu secara langsung dan tidak langsung. Masing-masing metode mempunyai keuntungan dan kerugian. Tidak ada metode *gold standard* (Wagner *et al.*, 2001; Alcoba *et al.*, 2003).

Modified Morisky Scale (MMS) adalah asesmen yang dilakukan untuk menilai kepatuhan menggunakan obat yang di perbaharui kembali dengan munculnya *New 8 item Self Report Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)*. Tingkat kepatuhan penggunaan obat berdasarkan *patient self report* dinilai dengan kuesioner *MMAS* (Morisky *et al.*, 2008) lebih bisa menangkap barrier hal yang berhubungan dengan kebiasaan kepatuhan penggunaan obat. Masing-masing dari 8 item mengukur kebiasaan penggunaan obat dan bukan menentukan kebiasaan kepatuhan penggunaan obat. Kategori respon terdiri dari jawaban iya dan tidak (*dichotomous response*) dan 5 skala Likert untuk 1 item pertanyaan terakhir. *MMAS* lebih tinggi tingkat reliabilitasnya dibandingkan *MMS* ($\alpha = 0,83$ vs $\alpha = 0,61$) (Morisky, 1986; Morisky 2008). Nilai kepatuhan penggunaan obat *MMAS* adalah 8 skala baru untuk mengukur kebiasaan penggunaan obat dengan rentang nilai 0 sampai 8 dan dikategorikan menjadi 3 tingkat kepatuhan obat: kepatuhan tinggi (nilai = 8), kepatuhan sedang (nilai 6 - <8), dan kepatuhan rendah (nilai <6) (Morisky, 2008). *MMAS* adalah hasil pengembangan dari *MMS* yang dapat

meningkatkan sensitifitas pengukuran kepatuhan penggunaan obat karena item pertanyaan dan skala nilai lebih spesifik (Sakthong *et al.*, 2009). Penelitian pendahuluan *MMAS* berhubungan secara signifikan dengan tekanan darah pada pasien hipertensi ($P < 0,05$), tekanan darah tidak terkontrol pada 67,2% pasien yang kepatuhannya rendah dibandingkan dengan 55,2% dan 43,3% dari kepatuhan medium dan tinggi yang tekanan darahnya tidak terkontrol (Morisky *et al.*, 2008). *MMAS* sudah divalidasi dan digunakan untuk penelitian kepatuhan obat pada pasien hipertensi (Morisky *et al.*, 2008) dan pasien diabetes (Sakthong *et al.*, 2009). *MMAS* berhubungan secara signifikan dengan *pharmacy fill adherence rate* pada pasien hipertensi (Krousel-Wood *et al.*, 2009)

Tabel 1 *New 8 item Self Report Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)*

No.	Pertanyaan	Tidak	Ya
1.	Apakah Anda kadang-kadang lupa minum obat untuk penyakit Anda?		
2.	Orang kadang-kadang tidak sempat minum obat bukan karena lupa. Selama dua pekan terakhir ini, apakah ada hari-hari yang anda juga lupa tidak minum obat?		
3.	Pernahkah Anda mengurangi atau berhenti minum obat tanpa memberitahu dokter Anda karena Anda merasa kondisi Anda tambah parah ketika minum obat tersebut?		
4.	Ketika Anda berpergian atau meninggalkan rumah, apakah Anda kadang-kadang lupa membawa obat Anda?		
5.	Apakah Anda minum obat kemarin?		
6.	Ketika anda merasa agak sehat, apakah anda juga kadang berhenti minum obat?		
7.	Minum obat setiap hari merupakan hal yang tidak menyenangkan bagi sebagian orang. Apakah Anda pernah merasa terganggu oleh keharusan mengikuti pengobatan tekanan darah Anda secara rutin?		

8. Seberapa sering Anda mengalami kesulitan minum semua obat Anda?
- Tak pernah/jarang
 - Sekali-sekali saja/tidak tentu
 - Kadang-kadang
 - Biasanya
 - Selalu

Diterjemahkan oleh Pusat Pelatihan Bahasa UGM, Yogyakarta diambil dari Morisky *et al.*, 2008

Untuk mengetahui persistensi penggunaan obat berdasarkan *rate of prescription refill* menggunakan *pharmacy fill adherence rate*. *Pharmacy fill adherence rate* adalah alat ukur yang akurat untuk mengukur kepatuhan penggunaan obat yang berhubungan dengan sistem kefarmasian untuk membuktikan pengukuran pengisian dalam waktu tertentu (Steiner and Prochazka., 1997; Christensen *et al.*, 1997). Data *refill* terdiri dari nomor pasien, tanggal, jumlah yang diberikan dan lama pemberian (Sikka *et al.*, 2005).

Persistensi dihitung berdasarkan hasil *fixed point (Medication possession at a fixed point in time)* untuk mengukur pengobatan yang dimiliki pasien pada tanggal yang ditentukan setelah persepahan pertama. Jika pasien memiliki obat pada tanggal yang telah ditentukan, diklasifikasikan sebagai persisten dari tanggal pertama persepahan sampai tanggal tersebut, untuk waktu keseluruhan (Sikka *et al.*, 2005)

Persistensi dihitung berdasarkan hasil *gap* antar pengisian ulang (*Gaps between refills*) berdasarkan kumulasi penjumlahan *gap* antara pengisian ulang persepahan.

Penelitian membandingkan metode penghitungan persistensi pengobatan diperoleh kesimpulan bahwa penghitungan kepatuhan pengisian ulang lebih mudah diterapkan, dan valid dengan menggunakan *MPR* (Sikka *et al.*, 2005). *MPR* dan *GAP* merupakan metode terbaik untuk mengidentifikasi kepatuhan isi ulang persepahan untuk penggunaan obat multi farmasi (Vink *et al.*, 2008).

Meskipun tersedia terapi yang efektif, lebih dari separuh pasien yang diberi terapi hipertensi gagal pada tahun pertama sejak didiagnosis dan yang tetap melanjutkan terapi hanya sekitar 50% dari yang memakai 80% obat yang diresepkan. Akibat kurangnya kepatuhan terhadap terapi antihipertensi,

lebih kurang 75% pasien yang didiagnosa hipertensi tidak mencapai kontrol tekanan darah optimum (Burt *et al.*, 1995; Costa, 1996).

Kepatuhan yang rendah pada penggunaan obat antihipertensi yang diresepkan menyebabkan kontrol tekanan darah tidak tercapai (Cobanian *et al.*, 2003; Burnier *et al.*, 2003) dengan karakteristik kepatuhan telah diteliti oleh *National Council on Patient Information and Education as "America's other drug Problem"* (Bond and Husa.,1991).

Tingkat kepatuhan penggunaan obat berdasarkan *patient self report* dinilai dengan kuesioner *MMAS* lebih bisa menangkap barrier hal yang berhubungan dengan kebiasaan kepatuhan penggunaan obat. Masing-masing dari 8 item mengukur kebiasaan penggunaan obat dan bukan menentukan kebiasaan kepatuhan penggunaan obat ((Morisky, 1986; Morisky 2008). *Pharmacy fill adherence rate* adalah alat ukur yang akurat untuk mengukur kepatuhan penggunaan obat yang berhubungan dengan sistem kefarmasian untuk membuktikan pengukuran penyediaan obat dalam waktu tertentu (Steiner and Prochazka., 1997; Christensen *et al.*, 1997).

Hasil penelitian untuk mengevaluasi kesesuaian dan hubungan *MMAS* pada pasien hipertensi usia dewasa diperoleh hasil *MMAS* berhubungan secara signifikan dengan *pharmacy fill adherence rate* pada obat antihipertensi (Krousel-Wood *et al.*, 2009).

Metodologi

Bahan

Penelitian dilakukan pada pasien hipertensi Askes rawat jalan yang melakukan kontrol di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito periode April 2010 – Oktober 2010, dengan kriteria inklusi pasien hipertensi ASKES rawat jalan, usia antara 30 - <60 tahun, penderita hipertensi esensial dan terdiagnosa minimal 1 tahun, telah mendapat terapi obat antihipertensi selama minimal 12 bulan sebelum penelitian dimulai, asih mendapatkan terapi obat antihipertensi antara bulan April-Oktober 2010, melakukan kontrol pemeriksaan tekanan darah antara bulan April-Oktober 2010 dan kriteria eksklusi: hipertensi sekunder, *cirrhosis hepatic*, menjalani dialisis, *chronic renal failure*, komplikasi penyakit *peptic ulcer*, mendapatkan terapi farmakologi obat antidepresan, stroke, dan gagal jantung.

Alat

Alat ukur kepatuhan penggunaan obat berdasarkan *patient self report* dinilai dengan kuesioner hasil validasi *MMAS* dan *Pharmacy fill adherence rate (MPR dan GAP)* dari data rekap pelayanan obat pasien ASKES. Rekam medis, umum meliputi umur adalah usia pasien dihitung berdasarkan tahun kelahiran sampai dengan tahun penelitian dengan satuan tahun, tinggi badan, berat badan, tekanan darah sistole dan diastole, persepan, data laboratorium, data penunjang lain, dan komorbid. Tingkat pendidikan adalah pendidikan formal yang telah diikuti pasien sesuai dengan data rekam medis dan hasil wawancara diklasifikasikan menjadi tingkat pendidikan SD, SLTP, SLTA, Diploma, dan S1, S2. Pekerjaan diklasifikasikan menjadi ibu/bapak rumah tangga, PNS, TNI/POLRI, BUMN, swasta, wiraswasta, dan pensiunan. Status perkawinan diklasifikasikan menjadi kawin, tidak kawin. Kebiasaan merokok, minum alkohol, minum kopi, diet garam.

Cara penilaian:

Nilai kepatuhan penggunaan obat *MMAS* adalah 8 skala baru untuk mengukur kepatuhan penggunaan obat dengan rentang nilai 0 sampai 8. Katagori respon terdiri dari ya dan tidak (dichotomous response), item nomor 1-4 dan 6-7 nilai 1 bila jawaban tidak, item nomor 5 nilai 1 bila jawaban ya, dan 5 skala Likert untuk 1 item pertanyaan nomor 8, dengan nilai 1 untuk jawaban tidak pernah, 0,75 untuk jawaban sekali-sekali, nilai 0,5 untuk jawaban kadang-kadang, nilai 0,25 untuk jawaban biasanya, nilai 0 untuk jawaban selalu. *MMAS* dikategorikan menjadi 3 tingkat kepatuhan obat : kepatuhan tinggi (nilai = 8), kepatuhan sedang (nilai 6 - <8), dan kepatuhan rendah (nilai < 6) (Morisky *et al.*, 2008) .

Untuk mengukur persistensi pengisian obat berdasarkan *pharmacy fill adherence rate* dihitung dengan menggunakan *medication possession ratio (MPR)*, dan *GAP* *MPR* adalah ratio jumlah hari perolehan obat dibagi dengan jumlah hari antara pengisian pertama sampai terakhir ditambah jumlah hari perolehan obat terakhir. Nilai *MPR* yang digunakan maksimal 1 (100%). *GAP* dihitung berdasarkan akumulasi jumlah total hari obat tidak tersedia antara hari pengisian pertama

sampai pengisian terakhir. Bila nilai *MPR* $\leq 0,8$ dan nilai *GAP* >30 hari dikatakan sebagai *pharmacy fill non persistant* (Sikka *et al*, 2005).

Jalannya penelitian

Penelitian dilakukan dengan menandai dokumen catatan medis dan lembar resep pada pasien yang memenuhi kriteria; mengambil data tekanan darah dan data penunjang dari catatan medis pasien; memberikan kuesioner pada pasien yang menyetujui untuk ikut penelitian dengan menandatangani *informed consent* yang disediakan; meminta data rekap pelayanan obat ASKES.pada petugas Pelayanan obat askes rawat jalan.

Hasil Penelitian

Hasil penelitian diperoleh data karakteristik sosiodemografi, data kepatuhan penggunaan obat, dan data persistensi pengisian obat. Data kepatuhan penggunaan obat terdiri dari data MMAS dan persistensi pengisian obat *data pharmacy fill adherence rate*. *Pharmacy fill adherence rate* yang dipergunakan adalah *MPR* dan *GAP*.

Hasil uji validasi kuesioner MMAS diperoleh hasil $r_i=0,825$. Hasil uji normalitas data diperoleh hasil semua data tersebar tidak merata, selanjutnya data akan diolah dengan uji non parametrik.

Data karakteristik sosiodemografi pasien

Tabel 2. Data karakteristik sosiodemografi pasien hipertensi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Karakteristik	Jumlah
Umur	Rata-rata 54,15 tahun (rentang 22-60 tahun)
Jenis kelamin	
Laki-laki	21 (38,2%)
Perempuan	34 (61,8%)
Tingkat pendidikan	
Tinggi	17 (30,9%)
Rendah	38 (69,1%)
Status perkawinan	
Kawin	45 (81,8%)
Tidak kawin	10 (18,2%)
Kebiasaan merokok	
Merokok	5 (9,1%)
Tidal merokok	50 (90,9%)
Jenis obat hipertensi yang diperoleh (1 – 4 jenis)	Rata-rata 2 jenis

Kepatuhan penggunaan obat (MMAS)

Tabel 3. Kepatuhan penggunaan obat (MMAS)

	Rata-rata	Rendah (<6)	Sedang (6-<8)	Tinggi (>8)
MMAS	6,5	19 (34,55%)	16 (29,09%)	20 (36,36%)

Persistensi pengisian obat (*pharmacy fill adherence rate*)

Tabel 4. Persistensi pengisian obat (*pharmacy fill adherence rate*)

Persistensi pengisian obat	Median	Minimum	Maximum
<i>MPR</i>	0,38	0,00	1,00
<i>GAP</i> (hari)	58,00	1,00	92,00

Distribusi dan hubungan persistensi pengisian obat dengan kepatuhan Penggunaan obat

Tabel 5. Distribusi dan hubungan persistensi pengisian obat dengan kategori kepatuhan penggunaan obat

Persistensi pengisian obat	MMAS				
	Rendah <6 N=19	Sedang 6-<8 N=16	Tinggi =8 N=20	r	P
MPR median (min-max)	0,33 (0,00 -0,97)	0,37 (0,00-0,82)	0,39 (0,00-1,00)	0,023	0,870
Persisten (>0,8)(%)	4(21)	2(13)	4(20)		
Non Persisten (<0,8)(%)	15(79)	14(78)	16(80)		
Total	19(100)	16(100)	20(100)		
GAP median (min-max)	62,00 (5,00-92,00)	59,25 (18,00-92,00)	57,00 (1,00-92,00)	- 0,026	0,851
Persisten (<30 hari)(%)	5(26)	3(19)	92,00		
Non Persisten (>30 hari) (%)	14(74)	13(81)	5(25)		
Total	19(100)	16(100)	15(75) 20(100)		

Distribusi dan hubungan persistensi pengisian obat dan kepatuhan penggunaan obat dengan tercapainya kontrol tekanan darah

Tabel 6: Distribusi dan hubungan persistensi pengisian obat dan kepatuhan penggunaan obat dengan tercapainya kontrol tekanan darah

Persistensi pengisian obat dan kepatuhan penggunaan obat	Pencapaian kontrol tekanan darah			
	Tercapai <140/90 N=30 (54,55%)	Tidak tercapai \geq 140/90 N= 25 (45,45%)	r	P
MPR			-0,138	0,316
Persisten(>0,8)(%)	4(13,33%)	6(24%)		
Non Persisten (<0,8)(%)	26(86,67%)	19(76%)		
Total	30(100%)	25(100%)		
GAP			-0,180	0,189
Persisten(<30 hari)(%)	5(16,67%)	8(32%)		
Non Persisten (> 30 hari) (%)	25(83,33%)	17(68%)		
Total	30(100%)	25(100%)		
MMAS			0,020	0,088
Rendah	10(33,33%)	9(36%)		
Sedang	9(30%)	7(28%)		
Tinggi	11(36,67%)	9(36%)		
Total	30(100%)	25(100%)		

Hasil penelitian menunjukkan MPR berkorelasi sangat lemah dan berlawanan arah dengan pencapaian kontrol tekanan darah ($r=-0,138$). GAP berkorelasi sangat lemah dan berlawanan arah dengan pencapaian kontrol tekanan darah ($r=-0,180$). MMAS berkorelasi sangat lemah dengan pencapaian kontrol tekanan darah ($r=0,020$).

PEMBAHASAN

Hipertensi adalah masalah yang berkembang di seluruh dunia yang berkaitan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular (Tomson *and* Lip, 2005). Tujuan terapi hipertensi jangka pendek adalah menurunkan tekanan darah, dan tujuan jangka panjangnya adalah mencegah kematian dan risiko penyakit kardiovaskular, infark miokardial akut. Praktisi medis membutuhkan informasi tentang kepatuhan penggunaan obat antihipertensi oleh pasien. Kepatuhan rendah menimbulkan tantangan unik bagi praktisi kesehatan untuk menentukan apakah pengobatan yang diresepkan efektif atau tidak. Jika hasil identifikasi kepatuhan rendah maka diperlukan intervensi yang sesuai (Herings, 2009).

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan karakteristik sosiodemografi dengan distribusi MMAS. Nilai rerata MMAS sedang (6,5), dan tidak hanya diperoleh dari distribusi sedang saja tetapi dari distribusi MMAS rendah dan tinggi yang hampir sama jumlahnya. *Pharmacy fill*

adherence rate baik MPR maupun GAP menunjukkan non persisten. Tidak ada perbedaan yang bermakna ($P=1,000$) antara persisten dan non persisten MPR maupun GAP dengan distribusi MMAS rendah, sedang dan tinggi. Kontrol tekanan darah tercapai, lebih banyak pada pasien non persisten dengan kepatuhan penggunaan obat MMAS rendah, sedang dan tinggi hampir sama banyak. Korelasi antara kepatuhan penggunaan obat dan persistensi pengisian obat mempunyai korelasi yang lemah dan tidak signifikan terhadap pencapaian kontrol tekanan darah.

Kajian beberapa literatur mengenai usia, pada pasien tua mempunyai resiko untuk tidak patuh (CMSA 2006). Tidak ada kesepakatan bahwa dengan bertambahnya usia bertambah juga tingkat ketidakpatuhan (Balkrishnan, 1998). Perbedaan gender pada kepatuhan penggunaan obat tidak ditemukan pada pasien dengan penyakit kronis, namun laki-laki lebih konsisten pada pemantauan dengan data elektronik dibandingkan dengan perempuan yang terlalu melebih lebihkan laporan (Dunbar, 2009) Pasien yang memiliki pendidikan lebih tinggi dan mendapat suport dari anggota keluarga signifikan ($P<0,001$) mempunyai kepatuhan lebih tinggi (Qureshy *et al.*, 2007). Hubungan antara merokok dengan depresi bisa sangat kompleks (Murphy, 2003). Depresi berefek negatif tidak hanya pada kepatuhan tapi juga berdampak pada kondisi pasien dengan penyakit kronis (Ciechanowski, 2000). Pada pasien dewasa tua polifarmasi tidak konsisten mempengaruhi kepatuhan (Gellad, 2009).

Hasil penelitian yang tidak sesuai dengan hipotesis kemungkinan bisa terjadi karena beberapa faktor, antara lain bias pengukuran MMAS, MPR, GAP maupun tekanan darah.

Perhitungan kepatuhan penggunaan obat dengan MMAS walaupun menunjukkan pengukuran psikometrik yang baik tetapi hanya mempertimbangkan sejumlah kecil hambatan kepatuhan dan masih kurang untuk menilai kuantifikasi kepatuhan. *A-14 scale* kuesioner baru pengembangan dari MMAS dianggap lebih menunjukkan pengukuran psikometrik kepatuhan yang lebih baik. *A-14 scale* lebih tepat mencerminkan ketidakpatuhan pasien dan pola hambatan kepatuhan dengan demikian lebih menjamin penelitian lebih lanjut. Hasil pengujian *A-14 scale* menunjukkan internal konsistensi dan berkorelasi signifikan terhadap MMAS (Jank *et al.*, 2009).

Pertanyaan-pertanyaan pada kuesioner *A-14 scale* mendefersiasi pola ketidakpatuhan. Perilaku ketidakpatuhan diklasifikasikan ke dalam katagori berikut: pertama, ketidakpatuhan tidak disengaja karena lupa (A14 pertanyaan 13); kedua, pasien membuat rejimen sendiri karena alasan keselamatan atau kemanjuran (A14 pertanyaan 1-4, 6, dan 7); ketiga, kendala praktis dalam kehidupan sehari-hari seperti pengeluaran biaya dan waktu untuk terapi (A14 pertanyaan 5, 8-10, dan 14), dan keempat, sikap negatif terhadap obat (A14 pertanyaan 11 dan 12). Pertanyaan MMAS no 2 tentang kecerobohan tidak digunakan pada *A-14 scale* karena menanyakan tentang sikap umum tanpa menjelaskan konsekuensi yakni saat pasien mengakui telah ceroboh, tidak dijelaskan apakah sikap ini mempengaruhi obatnya (Jank *et al.*, 2009).

Pharmacy fill rates tidak bisa menangkap beberapa nuansa kebiasaan kepatuhan pengobatan dan tidak praktis dalam menangkap data pasien yang datang secara *real time* (Krousel, 2009). Masalah yang harus dipertimbangkan dalam pengukuran MPR adalah: denominasi nilai yang digunakan untuk menghitung pengukuran, penggunaan periode antara waktu pengisian pertama dan terakhir, tidak menghitung penghentian dan menyebabkan *overestimate* bagi pasien yang benar-benar berhenti minum obat; *overestimate* MPR, bila pasien mengambil obat lebih sering dari yang diasumsikan dalam pedoman pengobatan (misalnya pasien menggunakan obat tiga kali sehari dari yang seharusnya dua kali sehari); *underestimate* MPR, bila pasien mengambil obat kurang sering dari yang diasumsikan dalam pedoman pengobatan (misalnya pasien menggunakan obat sekali sehari dari yang seharusnya dua kali sehari) (Gwadry, 2009).

Pharmacy fill adherence rate mengukur kebiasaan penggunaan obat secara kuantitatif, MMAS mengukur kebiasaan penggunaan obat secara kualitatif, yaitu psikometri perilaku minum obat pasien (Chow, 2006). MMAS berhubungan secara signifikan dengan *Pharmacy fill adherence rate* penggunaan obat antihipertensi (Krousel-Wood, 2009). Walaupun hubungan kepatuhan dan persistensi bagus dalam penelitian Krousel, tetapi tidak sempurna. Kunjungan yang singkat pada MMAS termasuk kepercayaan dan bias keinginan sosial bertendensi kepatuhan yang berlebihan (Krousel-Wood, 2009).

Pasien yang persisten menggunakan obat antihipertensi lebih dari 40% mencapai tujuan terapi, tetapi lebih dari 80% pasien yang menggunakan obat secara efektif tidak mencapai tujuan terapi. Lebih dari 15% pasien terhindar dari risiko AMI/stroke karena persisten menggunakan obat antihipertensi. Bias yang kompleks menghasilkan persisten kurang dari seharusnya. Konsekuensi non persisten adalah tidak atau kurang tercapainya tujuan terapi, pemborosan investasi obat, terjadinya kejadian tidak diinginkan yang seharusnya dapat dicegah (Herings, 2009).

Ketidakpatuhan penggunaan terapi obat yang kurang mengakibatkan pasien kehilangan manfaat dan efektifitas terapi yang diharapkan. Menurut penelitian Michael dan kawan-kawan (2007), pada subjek yang tidak patuh pada penggunaan obat, tekanan darah, HbA1C, dan tingkat LDL kolesterol tinggi.

Interaksi antara kepatuhan dan persistensi pada efikasi menurut *A Workshop on Issues and Challenges* digambarkan sebagai berikut: bila ada kepatuhan dan persistensi, maka efek pengobatan tercapai; bila ada kepatuhan dan tidak persisten, pemakaian obat baik tetapi tidak ada efek; bila tidak ada kepatuhan dan persisten, maka pemakaian obat tidak baik dan kurang atau tidak ada efek; bila tidak ada kepatuhan dan tidak persisten, pemakaian obat tidak baik dan tidak ada efek (Herings, 2009).

Dari hasil penelitian Wu *et al* kepatuhan yang rendah berhubungan dengan kurang tercapainya kontrol tekanan darah dan risiko tinggi penyakit kardiovaskular, serta penyebab rawat inap bagi pasien hipertensi (Wu *et al.*, 2010). Dari hasil penelitian *Relationship of Blood Pressure Control to Adherence With Antihypertensive Monotherapy in 13 Managed care Organizations*, 270(43%) pasien dengan kepatuhan tinggi kontrol tekanan darahnya tercapai dibandingkan dengan 56(34%) dan 15(33%) pasien dengan kepatuhan sedang dan rendah (Thomas *et al.*, 2006)

Sumber-sumber kesalahan dalam pengukuran tekanan darah menurut Bernard Karnath adalah: bias pengamatan dalam menggunakan suara tahap IV Korotkoff sebagai indikator untuk tekanan darah diastolik; kerusakan peralatan, (sphygmomanometers Mercury, *Sphygmomanometer aneroid*; atrial fibrilasi membuat pengukuran tekanan darah lebih sulit; *Gap Auscultatory*, kegagalan untuk mendeteksi kesenjangan auscultatory akan menghasilkan pembacaan sistolik palsu yang lebih rendah; *White-coat* hipertensi adalah keadaan di mana pasien normotensif terbaca hipertensi selama pertemuan klinis (Karnath, 2002).

Untuk meningkatkan kualitas dan konsistensi penelitian kepatuhan dan persistensi *International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* mengembangkan daftar *checklist*. Dalam konsensus ini juga menguraikan pendekatan sistematis dalam merancang penelitian termasuk di dalamnya sumber data pengukuran kepatuhan dan persistensi dan pelaporan hasil (Peterson *et al.*, 2007).

Kesimpulan

Kepatuhan penggunaan obat dan persistensi pengisian obat Askes pada pasien hipertensi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta:

1. Kepatuhan penggunaan menggunakan *new 8-item self-report Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)* pada penelitian ini diperoleh hasil kepatuhan sedang (MMAS= 6,5).
2. Persistensi pengisian obat menggunakan *pharmacy fill adherence rate* dengan menghitung MPR maupun GAP menunjukkan hasil non persisten (median MPR=0,38; rata-rata GAP:58 hari).
3. Hubungan antara kepatuhan dan persistensi menunjukkan hasil korelasi sangat lemah dan tidak signifikan.
4. Hubungan antara kepatuhan dan persistensi dengan pencapaian kontrol tekanan darah menunjukkan hasil korelasi sangat lemah dan tidak signifikan.

Daftar Pustaka

- Alcoba M, Cuevas MJ, Perez-Simon MR. (2003) Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir:role of the determination of plasma levels of indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 33:253-8.
- Balkrisnan R. (1998) Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther.*; 20:764-771
- Bond WS, Hussar DA. (1991) Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm*. 48(9):1978-1988.
- British Hypertension Society. (2004) Guidelines for management of hypertension: Report of the Fourth Working Party for the British Hypertension Society, *J Hum Hypertension*, 18: 139-85.
- Burnier M, Santschi V, Favrat B, Brunner HR. (2003) Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. *J Hypertens Suppl*. 21(2):S37-S46.
- Case Management Society of America (CMSA) (2006) Case Management Adherence Guidelines version 2.0, Case Management Society of America. Available from <http://www.cmsa.org>.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. (2003) National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC7 report [published correction appears in *JAMA* 290(2):197] *JAMA* 289(19):2560-2572.

- Chow M (2006) Measuring Prescription Adherence for Pharmaceutical Prescription Refills *Wharton Research Scholars Journal*
- Christensen DB, Williams B, Goldberg HI, Martin DP, Engelberg R, Logerfo JP. (1997) Assessing compliance to antihypertensive medications using computer- based pharmacy records. *Med Care*; 35:1164–1170. [PubMed: 9366895]
- Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. ((2000) Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs, *Arch Intern Med*; 160:3278-3285
- Dunbar, J., Erlen, J.A., Schlenk, E.A., Ryan, C.M., Sereika, S. M., & Doswell, W.M. Adherence in chronic disease. *Annual Review of Nursing Research 2000*; Vol. 18, No. 13, pp. 48-90.
- Gellad WF, Grenard J, McGlynn EA (2009) Previous Reviews of Medication Adherence, Systematic Review of Non–Cost-Related Barriers to Medication Adherence *RAND Corporation*
- Gwadry-Sridhar F (2009) How Can We Measure Adherence? 6th HTAI Annual Meeting
- Herings R (2009) Prevalence, Impact and Cause of Non-Persistence 6th HTAI Annual Meeting
- Jank S, Bertsche T, Schellberg Di, Herzog W, Haefeli WE. (2009) The A14-scale: development and evaluation of a questionnaire for assessment of adherence and individual barriers *Pharm World Sci* 31:426–431
- Karnath B. (2002) Sources of Error in Blood Pressure Measurement in *Hospital Physician March* www.turner-white.com p 33-37
- Krousel-Wood MA, Thomas S, Muntner P, Morisky DE. (2004) Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol*.19(4):357-362.
- Krousel-Wood MA., Islam T., Webber LS., Re RN., Morisky DE., Muntner P. (2009) New Medication Adherence Scale Versus Pharmacy Fill Rates in Seniors With Hypertension. *Am J Manage Care*: 15(1):59-66
- Krousel-Wood MA, Muntner P, Islam T, Morisky D, and Webber LS (2009) Barriers to and Determinants of Medication Adherence in Hypertension Management: Perspective of the Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults (CoSMO) *Med Clin North Am*. May ; 93(3): 753–769.
- Marie Krousel-Wood, MD,^a Tareq Islam, MB BS,^b Larry S Webber, PhD,^c Richard Re, MD,^d Donald E Morisky, ScD,^e and Paul Muntner, PhD. (2009) New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in hypertensive seniors *Am J Manag Care* 15(1):59-66
- Morisky DE, Green W, Levine DM. (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 24(1):67-74.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood MA, Ward H. (2008) Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens*. 10:348–354.
- Murphy JM, Horton NJ, Monson RR et al (2003) Cigarette Smoking in Relation to Depression: Historical Trends From the Stirling County Study (*Am J Psychiatry*; 160:1663–1669)
- Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. (2007) Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 49(1):69-75.
- Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, et al. (2007) A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* Jan-Feb;10(1):3-12
- Qureshi NN, Hatcher J, Chaturvedi N *et al.*, (2007) Effect of general practitioner education on adherence to antihypertensive drugs: cluster randomised controlled trial *British Medical Journal* 2007;335: 1030-3).
- Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. (2003) Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med*. 114(8):625-630.
- Sikka R, Xia F, Aubert RE. (2005) Estimating medication adherence using administrative claims data. *Am J Manag Care*. 11(7):449-457.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. (2005) Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43(6):521-530.
- Steiner JF, Prochazka AV. (1997) The assessment of refill adherence using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 50(1):105-116.
- Steiner JF, Earnest MA. (2000) The language of medication-taking. *Ann Intern Med* 132:926-30.
- Sutters M. (2007) Systemic Hypertension, dalam Tierney L.M., Papadakis M.A., McPhee S.J., *Current Medical Diagnosis & Treatment*, Forty-Sixth Ed. 429-459
- Tomson J., Lip G.Y.H. (2005) Blood pressure demographics: nature or nurture genes or environment?, *BMC Medicine*, doi:10.1186/1741-7015-3-3
- Vink NM, Klungel OH, Stolk RP, Denig P (2009) Comparison of various measures for assessing medication refill adherence using prescription data, *Pharmacoepidemiology and drug Safety*; 18: 159=165

- Wagner JH, Justice AC, Chesney M, Sinclair G, Weissman S, Rodriguez-Barradas M. (2001) Patient- and provider-reported adherence:toward a clinically useful approach to measuring antiretroviral adherence. *J Clin Epidemiol* 54:Suppl 1:S91-S98.
- World Health Organization .(2003) International Society of Hypertension Writing Group, World Health Organization - International Society of Hypertension Statement of Management of Hypertension. *J Hypertens.*
- Wu PH, Yang CY, Yao ZL, Lin WZ, Wu LW, Chang CC. (2010) Relationship of blood pressure control and hospitalization risk to medication adherence among patients with hypertension in Taiwan. *Am J Hypertens.* Feb;23(2):155-60. Epub 2009 Nov 19.

Notulen:

Pertanyaan

1. perbedaan pengertian antara kepatuhan dan persistensi? Metodologi Penelitian bukan menunjukkan GAP tetapi *fix poin in time*.. menurut pendapat saya,gambaran metode tidak seperti itu.

Jawaban :

1. Jurnal yang digunakan kemungkinan berbeda, sehingga mungkin terjadi perbedaan pandangan

POTENSI SENYAWA TURUNAN KUMARIN SEBAGAI AGEN ANTI-ALERGI

Agung Endro Nugroho¹⁾, Yance Anas²⁾

¹⁾ Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi UGM

²⁾ Program Pasca Sarjana Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi UGM

ABSTRAK

Manifestasi penyakit alergi adalah bermacam-macam antara lain rinitis alergi, asma alergi, *rash*, sinusitis alergi. Di lain pihak, senyawa turunan kumarin yang dieksplorasi dari tanaman dilaporkan memiliki potensi yang cukup besar untuk dikembangkan sebagai agen antialergi. Sebuah penelitian melaporkan bahwa 3,4-dimetil-7-[4-(p-klorobenzil)-piperazin-1-il]-propoksikumarin .dihidroklorida menunjukkan aktivitas sebagai antagonis reseptor histamin yang cukup poten, menghambat pelepasan histamin yang diinduksi antigen, serta menghambat *re-uptake* histamin oleh sel leukosit. Pada uji klinik, senyawa tersebut juga menghambat bronkus hipersensitif akibat alergen. Senyawa turunan kumarin, 7-metoksikumarin dilaporkan menghambat pelepasan histamin yang diinduksi oleh IgE pada kultur sel mast yaitu RBL-2H3, sedangkan 7-hidroksi kumarin dan knidicin yang merupakan turunan kumarin, dilaporkan mampu menghambat degranulasi sel mast. Dari penelitian tersebut mengindikasikan bahwa atom O yang terikat pada atom C nomor 7 dari struktur induk senyawa kumarin memiliki peranan yang sangat penting terhadap efek penghambatan pelepasan mediator dari sel RBL-2H3. Contoh senyawa di atas adalah marmin, senyawa 7-(6',7'-dihidroksigeranil-oksi) kumarin. Marmin dilaporkan sangat poten dalam menghambat pelepasan histamin dari sel RBL-2H3 maupun RPMC yang diinduksi berbagai macam *histamine stimulants*. Marmin juga poten dalam menghambat Ca^{2+} uptake dalam sel mast secara *in vitro*. Disamping itu, marmin juga dilaporkan memiliki efek relaksasi terhadap ileum marmut terisolasi yang dikonstraksi oleh histamin. Sebagai simpulan, Senyawa turunan kumarin dengan substitusi atom O pada posisi atom C nomer 7 mempunyai prospek untuk dikembangkan sebagai agen anti-alergi.

Kata kunci : kumarin, anti-alergi, sel mast, histamin

ABSTRACT

Several manifestations of allergic disease are allergic rhinitis, allergic asthma, rash, allergic sinusitis. Coumarin derivatives isolated from plants are reported to possess considerable potential for development as anti-allergic agent. One study reported that 3,4-dimethyl-7-[4 - (p-chlorobenzyl)-piperazine-1-yl]-propoxycoumarin. dihydrochloride showed activity as a histamine receptor antagonist, inhibited antigen-induced histamine release, and inhibited re-uptake histamine by leukocytes. In clinical trials, the compound also inhibited bronchial hypersensitivity due to allergens. Compounds derived from coumarin, 7-methoxycoumarin as well as 7-hydroxy coumarin and knidicin were reported to inhibit histamine release induced by IgE in RBL-2H3 mast cells line. These findings indicate that the O atom attached to the C7 structure of the parent compound coumarin has a very important role against the inhibitory effect of the release of mediators from RBL-2H3 cells. One related compounds are marmin, also named 7 - (6', 7'-dihydroxygeranyl-oxy) coumarin. Marmin was reportedly very potent in inhibiting histamine release from RBL-2H3 cells and RPMC histamine induced a variety of stimulants. Marmin was also potent in inhibiting Ca^{2+} uptake in mast cells in vitro. In addition, marmin was also reported to have a relaxing effect on isolated guinea pig ileum contracted by histamine. In conclusion, coumarin derivatives compounds with oxygen atom substitution at C7 could be developed for anti-allergic agents.

Key Word : Coumarins, anti-allergic, mast cells, histamine

Pendahuluan

Semenjak tahun 1918, angka kejadian penyakit alergi terus meningkat, terutama di negara-negara industri maju. Saat ini, angka kejadian alergi di seluruh dunia mencapai 30%. Alergi dapat terjadi pada semua rentang usia dan pada berbagai organ (Johansson, 2009). Alergi biasanya dimediasi oleh antibodi. Antibodi yang terlibat pertama kali adalah immunoglobulin E (IgE). Reaksi alergi akan segera dipicu ketika IgE berinteraksi dengan reseptor-nya, Fc-epsilon-RI (FcεRI). FcεRI terdapat pada berbagai permukaan membran sel, diantaranya pada monosit, eosinofil, sel langerhans, sel mast dan

basofil (Blank dan Rivera, 2004). Ketika terjadi paparan alergen, tubuh akan merespon dengan cara mensintesis dan melepaskan IgE yang kemudian akan berikatan dengan FcεRI di permukaan membran sel mast. Selanjutnya, sel mast akan mengalami degradasi dan melepaskan berbagai mediator sebagai respon dari reaksi alergi (Rivera, dkk., 2008) seperti histamin, protease, heparin sulfat, prostaglandin, sistenil leukotrin, kemokin dan sitokin (Holgate, 2000). Mediator-mediator ini akan memicu berbagai gejala alergi seperti pruritus, kemerahan, hilangnya kesadaran yang bersifat sementara (syok anafilaksis), gangguan saluran pencernaan, mual, muntah, diare, nyeri tulang dan gangguan mental yang diakibatkan oleh gangguan fungsi otak (Escribano, dkk., 2006).

Penyakit yang sering berhubungan dengan reaksi alergi diantaranya adalah asma, rinitis, konjunctivitis, dermatitis, urtikaria, hipersensitifitas obat dan makanan. Asma merupakan gangguan saluran pernafasan yang ditandai dengan terjadinya penyempitan saluran nafas. Salah satu penyebab asma adalah reaksi alergi (*allergic asthma*), dimana IgE terlibat dalam respon awal proses penyempitan saluran pernafasan. Beberapa penelitian melaporkan bahwa 8 % dari penderita asma anak-anak dan lebih dari 50 % penderita asma dewasa disebabkan oleh reaksi alergi (Johansson, 2009). Rinitis alergi juga sering terjadi pada penderita asma dengan angka kejadian hampir 100% (Thomas, 2006), keadaan ini sering menyulitkan pengobatan.

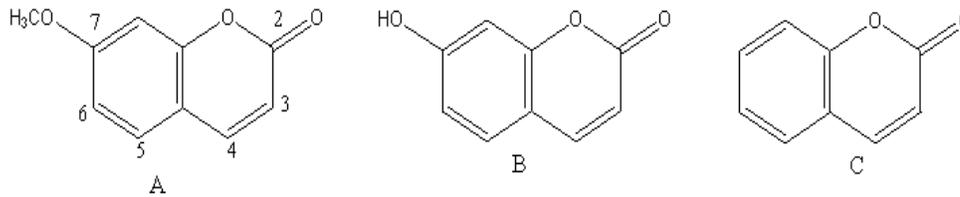
Pengobatan penyakit karena alergi bermacam-macam dan tergantung dari jenis penyakitnya. Penghambatan pelepasan histamin dari sel mast dengan *mast cells stabilizer* (penstabil sel mast) dan menghambat interaksi histamin dengan reseptornya merupakan beberapa strategi terapi yang dapat dilakukan dalam mengurangi gejala penyakit karena alergi. Terapi jangka panjang dengan kromolin (dinatrium kromoglikat) dapat mencegah pelepasan mediator dari sel mast yang diinduksi oleh IgE dan selanjutnya dapat mengurangi simptom alergi (Lullman, dkk., 2000). *Mast cell stabilizer* seperti dinatrium kromoglikat juga telah digunakan sebagai terapi tambahan dalam meringankan gejala asma karena alergi (Miyatake, dkk., 2007).

Berbagai penelitian terdahulu melaporkan bahwa senyawa turunan kumarin memiliki potensi yang cukup besar untuk dikembangkan sebagai senyawa antialergi. Hasil uji klinik melaporkan bahwa pemberian senyawa turunan kumarin BM 15.100 (3,4-dimetil-7-[4-(p-klorobenzil)-piperazin-1-il]-propoksikumarin dihidroklorida) dosis tunggal 20 mg, 60 menit setelah pemaparan senyawa alergen mampu melindungi penyumbatan bronkus pada subjek manusia (Gonsior, dkk., 1979). Senyawa ini mampu menghambat pelepasan histamin yang diinduksi oleh antigen pada sel leukosit manusia. Senyawa turunan kumarin ini juga mampu menghambat *re-uptake* histamin oleh sel leukosit manusia terisolasi. Efek tersebut berlangsung dengan pola tergantung dosis (Assem dan Chong, 1976). Review ini lebih difokuskan pada efek antialergi senyawa turunan kumarin melalui beberapa hasil penelitian secara *in vitro*.

Senyawa Turunan Kumarin Menghambat Degranulasi Sel Mast Secara *In Vitro*

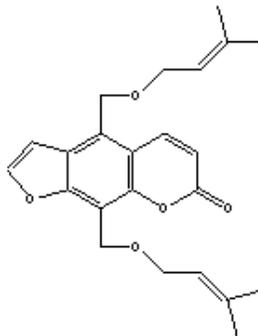
Alergi merupakan penyakit yang sering terjadi dan angka kejadiannya akan terus meningkat (Ruznak dan Davies, 1998). Manifestasi penyakit karena alergi yang paling berbahaya adalah reaksi anafilaksis, sebuah sindrom sistem kardiovaskuler yang berpotensi menimbulkan keadaan gawat darurat pada anak-anak dan orang dewasa. Reaksi anafilaksis diawali oleh adanya interaksi antara allergen dan IgE yang kemudian akan terikat kuat pada reseptor IgE (FcεRI) pada permukaan membran sel mast dan basofil di berbagai jaringan. Pelepasan mediator dari sel mast dan basofil biasanya terjadi dalam hitungan menit. Histamin, triptase, karboksipetidase A, sistenil leukotrin C₄, prostaglandin D₂ dan *platelet activating factor* (PAF) disekresikan sangat cepat dari sel mast dan basofil yang bisa diaktifkan secara imunologik dan non imunologik (Triggiani, dkk., 2008).

β-Heksosaminidase adalah sebuah enzim yang tersimpan dalam granula sel mast dan sering digunakan sebagai senyawa marker dalam berbagai penelitian yang mengamati terjadinya proses degranulasi sel mast. β-heksosaminidase dilepaskan bersamaan dengan histamin pada saat degranulasi sel mast (Choi, dkk., 1996). Watanabe, dkk. (2005), mengamati beberapa potensi senyawa turunan kumarin dalam menghambat pelepasan β-heksosaminidase dari sel *rat basophilic leucemic* (RBL-2H3) sebagai indikator aktivitas senyawa turunan kumarin sebagai senyawa *mast cell stabilizer*.



Gambar 1. Struktur kimia 7-metoksi kumarin (A), 7-hidroksi kumarin (B) dan kumarin (C)

Hasil penelitian Watanabe, dkk. (2005) menunjukkan bahwa senyawa 7-metoksi kumarin dan 7-hidroksi kumarin konsentrasi $1,0 \times 10^{-4}$ M hasil isolasi dari ekstrak metanol estragon, mempunyai kemampuan yang sangat kuat dalam menghambat pelepasan histamin yang diinduksi oleh IgE pada sel RBL-2H3, dengan persentase efek penghambatan berturut-turut sebesar 98,4% dan 91,7%. Senyawa kumarin menunjukkan aktivitas yang lebih lemah dengan $IC_{50} > 1,0 \times 10^{-4}$ M. Pada penelitian lainnya, senyawa turunan kumarin knidicin (gambar 2), isolat aktif *Angelica koreana* juga memiliki kemampuan menghambat pelepasan β -heksosaminase dari kultur RBL-2H3 dengan IC_{50} sebesar 25 μ M (Ryu, dkk., 2001). Efek cinidicin dalam menghambat pelepasan histamin tersebut setara dengan azelastin, sebuah antialergi yang telah diketahui dapat menghambat degranulasi sel mast (Bernstein, 2007). Data penelitian tersebut disajikan pada gambar 3



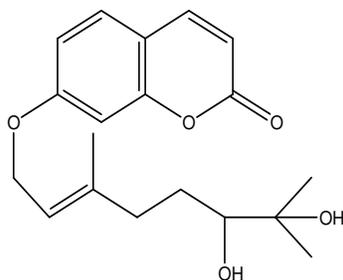
Gambar 2. Struktur kimia knidicin (Ryu, dkk., 2001)

Berdasarkan struktur kimia dari senyawa turunan kumarin yang telah diteliti, dapat diambil kesimpulan bahwa substitusi atom O pada atom C nomor 7 struktur kumarin mempunyai peranan yang sangat penting terhadap aktivitasnya sebagai penstabil sel mast. Hal ini dapat dijelaskan dengan membandingkan potensi senyawa 7-metoksi kumarin dan 7-hidroksi kumarin dengan senyawa kumarin dalam menghambat pelepasan histamin dari sel mast. Senyawa 7-metoksi kumarin dan 7-hidroksi kumarin memiliki potensi menghambat degranulasi sel mast yang lebih kuat daripada senyawa kumarin. Bergitu juga dengan senyawa knidicin, sebuah senyawa turunan kumarin dari golongan furano kumarin yang juga memiliki substitusi atom O pada atom C nomor 7 struktur kumarin. Senyawa ini juga memiliki potensi menghambat pelepasan histamin dari sel RBL-2H3 yang cukup kuat.

Reseptor spesifik IgE (Fc ϵ RI) merupakan reseptor terikat protein G yang terdistribusi luas pada permukaan membran sel mast dan basofil. Signal transduksi yang terjadi pertama kali setelah Fc ϵ RI diaktivasi adalah terjadinya fosforilasi *phospholipase C γ* (PLC γ). PLC γ kemudian akan menghidrolisis *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate* (PIP $_2$) yang menghasilkan *inositol triphosphate* (IP $_3$) dan *diacylglycerol*. IP $_3$ akan memediasi pelepasan ion Ca $^{2+}$ intraseluler dari *calcium store*, sedangkan *diacylglycerol* akan mengaktifkan protein kinase C (PKC). Ion Ca $^{2+}$ intraseluler dan PKC dilaporkan mempunyai peran yang sangat besar dalam proses degranulasi sel mast (Hammawi, dkk., 1995).

Untuk mengamati lebih dalam peranan senyawa turunan kumarin sebagai senyawa antialergi, Nugroho dkk. (2008) mengamati aktivitas marmin (gambar 3) dalam menghambat pelepasan histamin dari kultur sel mast RBL-2H3 dan RPMCs yang diinduksi secara imunologik dan non imunologik.

Marmin (7-(6',7'-dihidroksigeranil-oksi) kumarin) merupakan salah satu senyawa aktif turunan kumarin yang banyak terkandung pada kulit batang dan kortek akar *Aegle marmelos* Correa (Riyanto, 2003). Berdasarkan struktur kimia, marmin merupakan senyawa turunan kumarin dengan substitusi atom O pada atom C nomor 7 struktur induk kumarin. Disamping itu, juga terdapat dua gugus hidroksi pada rantai samping yang diperkirakan akan memperkuat efek antialergi senyawa turunan kumarin.



Gambar 3. Struktur kimia marmin atau (7-(6',7'-dihidroksigeranil-oksi) kumarin)

Pada penelitian ini, digunakan *dinitrophenilated bovine serum albumin* (DNP₂₄-BSA) yang direaksikan dengan IgE untuk menginduksi degranulasi sel mast. Selain itu, penelitian yang dilakukan Nugroho dkk. (2008) juga mencoba mengamati mekanisme aksi marmin dalam menstabilkan sel mast sehingga dapat menghambat pelepasan histamin dari kultur sel mast RBL-2H3 dan RPMCs. Sel mast diinduksi oleh thapsigargin, sebuah Ca²⁺ ATPase inhibitor untuk mengamati peran marmin dalam menghambat ion kalsium intraseluler dalam menginduksi degranulasi sel mast. Dalam hal ini, thapsigargin menghambat masuknya ion Ca²⁺ intraselular menuju ke *Ca²⁺ store*, sehingga meningkatkan konsentrasi Ca²⁺ dalam sitoplasma. Peningkatan tersebut lebih lanjut merangsang pelepasan mediator histamin dari sel mast. Compound 48/80 (protein G aktivator) dan PMA (PKC stimulator) juga digunakan untuk memastikan mekanisme aksi marmin dalam menghambat degranulasi sel mast. Selain itu, elusidasi mekanisme aksi juga dilakukan dengan menggunakan ion Ca²⁺ yang dilabel dengan radioaktif (⁴⁵Ca²⁺) pada sel RBL-2H3 dalam media ⁴⁵Ca²⁺ containing PIPES [piperazine-1,4-bis(2-ethanesulfonic acid)].

Hasil penelitian Nugroho dkk. (2008) menunjukkan bahwa marmin konsentrasi 100 µM mampu menekan pelepasan histamin dari sel RBL-2H3 yang diinduksi secara imunologik dengan DNP₂₄-BSA, dengan efek penghambatan > 60% dibandingkan dengan kontrol. Degranulasi sel mast sangat berhubungan dengan terjadinya peningkatan kadar Ca²⁺ intraseluler. Kadar Ca²⁺ tersebut bisa berasal dari influx Ca²⁺ eksogen dan pelepasan ion kalsium dari *Ca²⁺ store* akibat efek langsung IP₃ yang merupakan keberlanjutan signal transduksi FcεRI dari permukaan membran sel mast. Marmin mampu menghambat influx Ca²⁺ ekstraseluler ke dalam sel RBL-2H3, sehingga mampu menghambat pelepasan histamin > 70% dibandingkan kontrol dari sel RBL-2H3 yang diinduksi oleh thapsigargin dan *calcium ionophore*. Marmin juga mampu menghambat pelepasan histamin dari sel RPMCs dengan efek penghambatan sebesar 40% dibandingkan kontrol. Setelah dikonfirmasi dengan percobaan menggunakan ion Ca²⁺ yang dilabel dengan radioaktif (⁴⁵Ca²⁺) pada sel RBL-2H3 dalam media ⁴⁵Ca²⁺ containing PIPES, marmin juga mampu menghambat *uptake* ⁴⁵Ca²⁺ ke dalam sel RBL-2H3, dengan persentase efek penghambatan hampir mendekati 80%. Marmin tidak mampu menginduksi pelepasan histamin karena pengaktifan protein G dan PKC, sehingga mekanisme aksi marmin dalam menghambat pelepasan histamine dari sel mast tidak berlangsung melalui penghambatan aktivasi protein G dan menghambat aktifitas PKC.

Senyawa Turunan Kumarin Menghambat Efek Kontraksi Histamin dan Berperan Sebagai Antagonis Reseptor Histamin (H₁)

Histamin merupakan mediator utama yang memicu simtom alergi akut dan merupakan mediator yang pertama kali teramati pada respon alergi. Berbagai rangsangan dapat menginduksi degranulasi sel mast, baik yang diperantarai oleh IgE maupun non-IgE. Ikatan 2 molekul IgE terhadap FcεRI dapat memicu sinyal transduksi yang akan mengakibatkan perubahan ion Ca²⁺ intraselular, sehingga akan mengakibatkan terjadinya pergerakan granula tempat histamin tersimpan ke arah permukaan membran

sel. Akibat akhir dari keadaan ini adalah degranulasi sel mast yang akan menyebabkan terjadinya pelepasan histamin dan mediator-mediator alergi lainnya (Simons, 1999).

Pelepasan histamin dari sel mast berkontribusi dalam beberapa patofisiologi penyakit yang berhubungan dengan alergi, diantaranya adalah asma, rinitis alergi, konjungtivitis, syok anafilaksis, dan urtikaria (Pietrzkowicz dan Grzelewska-Rzymowska, 1999). Histamin dan mediator lainnya dengan cepat akan mengakibatkan rasa gatal pada hidung, memicu bersin, sumbatan saluran hidung dan pembengkakan sel mukosa (Raphael, dkk., 1989). Aktivasi reseptor histamin oleh agonisnya pada saluran pernafasan telah dilaporkan dapat menginduksi penyumbatan organ tersebut pada subjek manusia sehat (Taylor-Clark, dkk., 2005). Oleh karena itu, salah satu strategi terapi yang dapat dilakukan dalam mengatasi gejala alergi adalah menghambat interaksi histamin dengan reseptor histamin di berbagai jaringan, yaitu dengan menggunakan antagonis reseptor histamin.

Antagonis reseptor histamin (*H₁-receptor antagonist*) atau yang dikenal dengan antihistamin seperti difenhidramin, dimenhidrinat, feksoferanadin telah digunakan secara luas di seluruh dunia dalam pengobatan gangguan alergi, terutama untuk mengobati rhino-konjungtivitis dan urtikaria. Antihistamin generasi kedua non-sedasi seperti ebastin, mizolastin, tecastemizol, desloratadin dan levocetirizin juga telah mulai digunakan dalam beberapa tahun terakhir. H₁-antihistamin seperti azelastin, levocabastin, ketotifen, emedastin dan olopatadin telah diformulasikan dalam bentuk sediaan topikal untuk dipakai secara intranasal dan okular (Simons, 1999). Dalam penemuan senyawa antialergi baru, beberapa penelitian juga melaporkan bahwa senyawa turunan kumarin juga memiliki aksi farmakologi sebagai antagonis reseptor histamin. Pada percobaan dengan menggunakan ileum dan trakea marmut terisolasi, senyawa turunan kumarin BM 15.100 (3,4-dimetil-7-[4-(*p*-klorobenzil)-piperazin-1-il]-propoksikumarin.dihidroklorida) merupakan antagonis reseptor histamin yang cukup poten, dengan nilai parameter antagonis (pA₂) sebesar 9,8 (Assem dan Chong, 1976).

Isolat marmin, salah satu senyawa turunan kumarin yang diisolasi dari jus oil Hassaku (*Citrus hasaku*) memiliki aktivitas spasmolitik pada usus halus marmut jantan terisolasi, dengan persentase efek penghambatan kontraksi sebesar 58 % (Yamada, dkk., 1987). Marmin dosis 25 mg/KgBB yang diberikan secara intragastrik secara signifikan mampu menghambat motilitas lambung. Senyawa marmin tersebut juga memiliki efek relaksasi terhadap ileum marmut terisolasi yang dikontraksi oleh asetilkolin dan histamin (Takase, dkk., 1994). Mekanisme penghambatan motilitas lambung dan efek relaksasi marmin tersebut diduga kuat karena aktifitas marmin sebagai antagonis reseptor H₁ dan antagonis reseptor muskarinik (M₃)

Beberapa laporan penelitian di atas menyimpulkan bahwa senyawa turunan kumarin, terutama senyawa O-C7-kumarin memiliki potensi yang cukup besar untuk dikembangkan sebagai agen antialergi. Modifikasi struktur sangat diperlukan untuk mengoptimalkan aktifitas antialergi, baik sebagai penstabil sel mast dan atau sebagai antagonis reseptor-H₁ histamin. Penelusuran berbagai mekanisme aksi senyawa O-C7-kumarin sebagai antialergi juga perlu dilakukan untuk melengkapi informasi efek senyawa turunan kumarin sebagai antialergi.

KESIMPULAN

Senyawa turunan kumarin dengan substitusi atom O pada posisi atom C nomer 7 mempunyai prospek untuk dikembangkan sebagai agen anti-alergi.

DAFTAR PUSTAKA

- Assem, E.S. dan Chong, E.K., 1976, Profiles of Different Anti-allergy Effects of a New Histamine Antagonist, BM 15,100 [*proceedings*], *Br. J. Pharmacol*, **57**(3) : 437-438.
- Bernstein, J.A., 2007, Azelastine Hydrochloride : a Review of Pharmacology, Pharmacokinetics, Clinical Efficacy and Tolerability, *Curr Med Resc and Op*. **23**(10) : 2441-2452
- Blank, U. dan Rivera, J., 2004, The Ins and Outs of IgE-dependent Mast-Cell Exocytosis, *Trends Immunol*, **25**(5) : 266-273.
- Choi, O.H., Kim, J.H. dan Kinet, J.P., 1996, Calcium Mobilization via Spingosine Kinase in Signaling by the FcεRI Antigen Receptor, *Nature*, **380** : 634-636
- Escribano, L., Akin, C., Castells, M. dan Schwartz, L. B. 2006, Current Options in the Treatment of Mast Cell Mediator-Related Symptoms in Mastocytosis, *Inflamm Allergy Drug Targets*, **5**(1) : 61-77.
- Gonsior, E., Schultze-Werninghaus, G. dan Wüthrich, B., 1979, Protective Antiallergic Effects of a New Coumarin Compound (BM 15.100) in Experimental Asthma, *Int J Clin Pharmacol Biopharm*, **17**(7) : 283-289.
- Hammawi, M.M., Mergenhagen, S.E. dan Siraganian, S.P., 1995, Protein Tyrosine Phosphorylation as

- a Mechanism of Signalling in Mast Cells and Basophils, *Cell Signal*, **7**(6) : 535-544
- Holgate, S.T., 2000, The Role of Mast Cells dan Basophils in Inflammation, *Clin. Exp. Allergy*, **30**(1) : 28-32.
- Johansson, S.G.O, 2009, New Nomenclature and Clinical Aspects of Allergic Diseases, in Pawankar, R., Holgate, S.T. and Rosenwasser, R.J., *Allergy Frontiers : Classification and Pathomechanisms*, Vol. 2, Springer, Japan.
- Lullmann, H., Mohr, K., Ziegler, A. dan Bieger, D., 2000, *Color Atlas of Pharmacology*, Second Edition., Thieme, New York.
- Miyatake, A., Fujita, M., Nagasaka, Y., Fujita, K., Tamari, M., Watanabe, D., Nakano, N., Hidari, K.I.P.J. dan Suzuki, Y., 2007, The New Role of Disodium Cromoglycate in the Treatment of Adults with Bronchial Asthma, *Allergol Int*, **56**(3) : 231-239.
- Nugroho, A.E., Riyanto, S., Sukari, M., Maeyama, K., 2008, The Effects of Compounds Isolated from *Aegle marmelos* Correa, on Histamine Release from Mast Cells, in *81th Annual meeting of Japanese pharmacological Society*, Yokohama., March 17 - 18th 2008.
- Pietrzakowicz, M. and Grzelewska-Rzymowska, I, 1999 Histamine as a Mediator of Allergic Inflammation, *Pol. Merkur. Lekarski*, **6**(35) : 232-235.
- Raphael, G.D., Meredith, S.D., Baraniuk, J.N., Druce, H.M., Banks, S.M. dan Kaliner, M.A., 1989, The Pathophysiology of Rhinitis II : Assessment of the Sources of Protein in Histamine-induced Nasal Secretions, *Am. Rev. Respir. Dis*, **139**(3) : 791-800.
- Rivera, J., Fierro, N.A., Olivera, A. dan Suzuki, R., 2008, New Insights on Mast Cell Activation via the High Affinity Receptor for IgE, *Adv. Immunol*, **98** : 85-120.
- Riyanto, S., 2003, Phytochemical Studies and Bioactivity Tests of *Murraya paniculata* Jack., *Aegle marmelos* Correa and *Zingiber Amaranicus* Blume, *Dissertasi*, University Putra Malaysia.
- Rusznak, C dan Davies, R.J., 1998, ABC of Allergies : Diagnosing Allergy, *BMJ*, **316** : 686-689
- Ryu, S.Y., Kou, N.Y., Choi, H.S., Ryu, H., Kim, T.S. dan Kim, K.M., 2001, Cnidicin, a Coumarin, from the Root of *Angelica koreana*, Inhibits the Degranulation of Mast Cell and the NO Generation in RAW 264.7 Cells, *Planta Med*, **67**(2) : 172-174.
- Simons, F.E., 1999. Is Antihistamine (H₁-Receptor Antagonist) Therapy Useful in Clinical Asthma? *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, **29**(3) : 98-104.
- Takase, H., Yamamoto, K., Hirano, H., Saito, Y. dan Yamashita, A., 1994, Pharmacological Profile of Gastric Mucosal Protection by Marmin and Nobiletin from a Traditional Herbal Medicine, *Aurantii Fructus Immaturus*, *Jpn. J. Pharmacol*, **66**(1) : 139-147.
- Taylor-Clark, T., Sodha, R., Warner, B. dan Foreman, J., 2005, Histamine Receptors that Influence Blockage of the Normal Human Nasal Airway, *Br. J. Pharmacol*, **144**(6) : 867-874.
- Thomas, M., 2006, Allergic Rhinitis: Evidence for Impact on Asthma, *BMC Pulm Med*, **6**(1) : 1-4.
- Triggiani, M., Patella, V., Staiano, R.I., Granata, F dan Marone, G., 2008, Allergy and the Cardiovascular System, *Clinical and Experimental Immunology*, **153**(1) : 7-11
- Yamada, Y., Nakatani, N. dan Fuwa, H., 1987, Epoxyaurapten and Marmin from Juice Oil in Hassaku (*Citrus hassaku*) and the Spasmolytic Activity of 7-Geranyloxy coumarin-related Compounds, *Agric. Biol. Chem.*, **51**(4) : 1105-1110.
- Watanabe, J., Shinmoto, H. dan Tsushida, T., 2005, Coumarin and flavone derivatives from estragon and thyme as inhibitors of chemical mediator release from RBL-2H3 Cells, *Biosci. Biotechnol. Biochem*, **69**(1) : 1-6.

Notulen :

Pertanyaan

1. Langsung meneliti atau hanya melalui studi literatur?
2. Seny marmin berfungsi untuk terapi asma, dalam prakteknya apakah bisa digunakan saat ada serangan mendadak/terapi jangka panjang?

Jawaban :

1. review artikel plus, knp plus? Krn belum terpublikasi. Marmin merupakan turunan kumarin yang punya banyak unsur O pada C₇ punya efek anti alergi
2. Efek dari pelepasan histamin sehingga terjadi alergi dan asma, marmin menghambat pengeluaran histamin sehingga alergi dan asma tersebut bisa dicegah. Cara kerjanya adalah dengan memblok Ca²⁺ pada otot polos sehingga histamin terhambat, kemudian menghambat reseptor H₁ sehingga bisa digambarkan seperti obat pemblok H₁.Ke depan akan diteliti secara in vivo

**ANALISIS PERBANDINGAN KINERJA INSTALASI FARMASI
RUMAH SAKIT PEMERINTAH DAN SWASTA
SERTA FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KINERJANYA
DI DAERAH ISTIMEWA YOGYAKARTA**

Satibi*), Achmad Fudholi*), Hari Kusnanto**), Jogiyanto***)

*) Fakultas Farmasi UGM; **) Fakultas Kedokteran UGM;

***) Fakultas Ekonomi dan Bisnis UGM

ABSTRAK

Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS) sangat penting bagi Rumah Sakit (RS), karena intervensi kesehatan di RS 90% lebih menggunakan obat, sehingga kontribusi pendapatan IFRS ke RS mencapai 40-60% (sebagai salah satu *revenue centre* RS). Namun kondisi RS pemerintah yang terbatas dananya untuk obat menjadi salah satu kendala pada kinerja IFRSnya, berbeda dengan RS swasta yang dana obat selalu cukup. beberapa kendala lain yang masih dirasakan IFRS: kemampuan manajerial Apoteker, jumlah tenaga Apoteker yang terbatas, belum semua menerapkan farmasi satu pintu dan pelayanan farmasi klinik belum berjalan. Kondisi semacam ini harus dilakukan upaya perubahan dengan melakukan analisis kinerja IFRS dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya perbedaan kinerja antara IFRS Pemerintah dan swasta khususnya serta faktor-faktor yang mempengaruhi kinerja IFRS.

Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental. Alat penelitian berupa kuisioner, wawancara dan form pengambil data. Subyek penelitian adalah IFRS di RS wilayah Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY). Data yang diperlukan: data kinerja IFRS dari kemampuan manajerial (indikator ketersediaan obat dan keterjaringan pasien), dan pelayanan farmasi (indikator *dispensing time* untuk resep racikan dan non racikan), data kondisi *Human capital*, *information capital* dan *organisation capital*. Data dianalisis dengan uji t-tes untuk mengetahui perbedaan kinerja IFRS pemerintah dan swasta (untuk RS tipe B dan C) serta uji regresi untuk faktor-faktor yang mempengaruhi kinerja IFRS. Untuk kuisioner sebelumnya diuji validitas dan reliabilitasnya.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perbedaan kinerja secara signifikan antara IFRS pemerintah dengan swasta pada kinerja pelayanan resep nonracikan, tetapi tidak signifikan pada kinerja keterjaringan pasien, ketersediaan obat dan pelayanan resep racikan. Hasil analisis regresi dengan taraf kepercayaan 95%, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang cukup kuat antara organisational capital dengan kinerja IFRS ($r=0,981$) dengan kontribusi sebesar 96,20% dari *organizational capital* terhadap kinerja IFRS di Daerah Istimewa Yogyakarta. Tidak terdapat pengaruh yang signifikan antara human capital terhadap kinerja IFRS. Tidak ada pengaruh yang signifikan antara *information capital* terhadap kinerja IFRS

Kata kunci: kinerja, farmasi rumah sakit, dan faktor yang mempengaruhi kinerja

ABSTRACT

Departement of hospital pharmacy are very importat, because health intervention are more than 90% use drug, so the revenue contribution of hospital pharmacy are 40 – 60% for hospital (one of the other revenue centre in hospital). But the constraint of the public hospital are limited financial for drug, on the other way for private hospital. The others constraint are: pharmacist's managerial ability, the limited of pharmacist, one gate pharmaceutical services and clinical pharmacy wasn't implementation full. This condition must be change with performance analysis and the influence factors . The aim are to know the difference of performance between public and private hospital pharmacy and the influence factors of hospital pharmacy performance.

The research are non eksperimental. Questioner, interview and data forms are the instrument in this research. The research subject are hospital pharmacy at DIY. The data needs: performances hospital pharmacy from managerial (drug avaibility indicator, patients caught indicator)) and pharmacy services (dispensing time), human capital, information capital, and organisation capital. The data was analyzed by t-test to compare the performance differences public and private hospital pharmacy. The linear regression to determine the relationship and influence factors of hospital pharmacy performance.

The result show that the significant difference of performnce on public and private hospital pharmacy at nonformulation dispensing time, but not significant at patient caught, drug available and formulation dispensing time. Results obtained from statistical calculations with 95% confidence show that there is a strong relationship between the organizational capital against performance r value of

0.981 with a contribution of 96.20% of the organizational capital of the sustainability of the performance in Hospital pharmacy in Yogyakarta Special Region. There is not significant relationship between the human capital against hospital pharmacy performance. There is not significant relationship between the information capital against hospital pharmacy performance.

Key Words: Performance, hospital pharmacy, and the influence factor of performance

PENDAHULUAN

Anggaran obat di rumah sakit untuk obat dan alat kesehatan yang dikelola instalasi farmasi mencapai 50-60% dari seluruh anggaran rumah sakit. Berbagai rumah sakit melaporkan bahwa keuntungan dari obat yang dijual di rumah sakit merupakan hal yang paling mudah dilakukan dibandingkan dengan keuntungan dari jasa yang lain, misalnya radiologi, pelayanan rawat inap ataupun pelayanan gizi. Dilaporkan juga bahwa kontribusi IFRS ke RS mencapai 40-60% dari total pendapatan RS, sehingga IFRS sebagai salah satu *revenue centre* RS (Trisnantoro, 2003)

Untuk menjadi *revenue centre* RS, maka IFRS harus melaksanakan pelayanan farmasi satu pintu, hal ini sesuai dengan Undang-Undang Rumah Sakit Tahun 2009, dimana dalam melaksanakan pengelolaan dan pelayanan farmasi, maka IFRS harus menerapkan pelayanan farmasi satu pintu (DepKes, 2009). Pelayanan Farmasi satu pintu tercapai jika seluruh sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai dikelola langsung dan dibawah kendali IFRS, sebagai satu-satunya instalasi yang mengelola persediaan farmasi.

Dalam pengorganisasian IFRS sebagai salah satu *revenue centre* RS harus mendapatkan dukungan dan diselaraskan dengan strategi RS. Hasil penelitian yang dilakukan Satibi dkk. (2008) di IFRS "SG" (Rumah sakit pemerintah) yang tidak menerapkan pelayanan farmasi satu pintu berdampak pada penurunan kinerjanya. Hasil kinerja IFRS "SG" ini antara lain: keterjaringan pasien 9,06%, kepuasan pasien 70,9%, kontribusi IFRS ke RS pada tahun 2005 dan 2006 berturut-turut 7,09% dan 6,05%. Kinerja IFRS "SG" ini dikatakan sangat rendah. Hal ini merupakan salah satu dampak dari kebijakan rumah sakit dalam melaksanakan strategi aliansi. Hal ini menyebabkan banyak pihak ketiga (4 apotek diluar IFRS) masuk dalam memberikan pelayanan obat kepada pasien di RS. Hal ini sangat merugikan RS dan khususnya IFRS. Berbeda dengan penelitian Viola, 2007, di rumah sakit swasta yang sudah menerapkan farmasi satu pintu ternyata keterjaringan pasien dan ketersediaan obat lebih dari 90%. Perbedaan kinerja antara RS pemerintah dan swasta banyak faktor yang mempengaruhinya.

Adalah sangat penting untuk meningkatkan keunggulan kompetitif Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS) dalam rangka memperkuat dan meningkatkan daya saingnya agar mampu bersaing dalam era globalisasi. Keunggulan kompetitif saat ini utamanya tertumpu pada sumber daya dan kapabilitas internal dari individu didalam organisasi, termasuk didalamnya kemampuan perusahaan dalam mengembangkan dan menguasai kapabilitas serta kepercayaan terhadap kekuatan kerjanya. Sebagai kunci SDM, SDM berada pada posisi utama dalam meningkatkan hal-hal *intangible* lainnya dengan baik, seperti penciptaan hubungan yang baik, penelitian dan pengembangan dan periklanan (Becker dkk, 2002).

Sangat penting diketahui perbedaan kinerja IFRS pemerintah dan swasta dan faktor-faktor apa yang mempengaruhi kinerja IFRS. IFRS harus diperkuat untuk meningkatkan daya saingnya agar tetap mampu memberikan pelayanan yang *excellent* sehingga mampu memberikan kepuasan pada *customer* dan eksistensi dari IFRS, dalam rangka memperkuat dan meningkatkan daya saingnya agar mampu bersaing dalam era globalisasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental. Alat penelitian berupa kuisioner, wawancara dan form pengambil data. Subyek penelitian adalah Kepala IFRS dan IFRS di RS wilayah Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY). Data yang diperlukan: data kinerja IFRS dari kemampuan manajerial (indikator ketersediaan obat dan keterjaringan pasien), dan pelayanan farmasi (indikator *dispensing time* untuk resep racikan dan non racikan), data kondisi *Human capital* (*knowledge* (pengetahuan), *talent* (talenta) dan *skill* (keterampilan)), *information capital* (teknologi informasi, *data base*, sistem informasi dan *network*) dan *organisation capital* (budaya organisasi, kepemimpinan, kerjasama dan keselarasan). Data dianalisis dengan uji t-tes untuk mengetahui perbedaan kinerja IFRS

pemerintah dan swasta (untuk RS tipe B dan C) serta uji regresi untuk faktor-faktor yang mempengaruhi kinerja IFRS. Untuk kuisioner sebelumnya diuji validitas dan reliabilitasnya.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Perbedaan Kinerja antara IFRS pemerintah dan swasta

Kinerja Instalasi farmasi dapat diketahui dari aspek manajemen dan pelayanan kepada pasien. Kinerja dari aspek manajemen dapat diketahui dari indikator ketersediaan obat dan keterjangkauan pasien. Ketersediaan obat antara rumah sakit pemerintah dan rumah sakit swasta dapat dilihat dari tabel 1 dibawah ini.

Tabel 1. Perbedaan tingkat ketersediaan obat antara RS pemerintah dan swasta di DIY

Status RS	Ketersediaan obat (%)	Analisis statistic			keterangan
		F	t	signifikansi	
pemerintah swasta	94,93 95,29	0,126	-0,144	0,89	Tidak berbeda signifikan

Dari tabel 1 terlihat bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara ketersediaan obat di Rumah Sakit pemerintah dan swasta (nilai $p=0,89$ dengan tingkat kepercayaan 95%), walaupun ketersediaan obat di Rumah sakit swasta (95,29) sedikit lebih baik dibanding RS pemerintah (94,93). Ketersediaan obat menunjukkan kemampuan RS dalam melayani obat kepada pasien. Menurut Departemen kesehatan angka ketersediaan obat diharapkan 100% sehingga semua pasien dapat dilayani dengan baik. Tabel 1 menunjukkan bahwa kurang lebih 5% pasien tidak mendapatkan obat di RS. Dari hasil observasi pasien yang tidak mendapatkan obat karena stok obat di IFRS yang mengalami kekosongan.

Berdasarkan hasil wawancara dengan karyawan di bagian gudang, faktor-faktor yang menyebabkan stok kosong di Instalasi Farmasi RS:

- Tidak terdeteksinya obat yang hampir habis
Untuk obat-obat yang jarang diresepkan, IFRS hanya menyediakannya dalam jumlah yang kecil, tidak ada stok di gudang, sehingga obat tersebut sulit dipantau oleh bagian pengadaan obat yang berada di gudang.
- IFRS hanya mempunyai persediaan yang kecil untuk obat-obat tertentu
Untuk obat-obat yang jarang diresepkan atau yang tidak lancar peredarannya (*slow moving*), IFRS tidak mempunyai pengaman di gudang.
- Barang yang dipesan belum datang
Hal ini terkait dengan waktu tunggu (*lead time*) dari PBF yang berbeda-beda.
- Ditunda pemesanannya oleh PBF
Bila pembayaran atau pelunasan hutang ke PBF mengalami keterlambatan, biasanya PBF menunda pesanan sampai hutang tersebut dilunasi. Adanya penundaan ini mengakibatkan stok di IFRS kosong.
- PBF mengalami kekosongan
Terkadang stok barang di PBF kosong karena keterlambatan datangnya barang dari industri farmasi atau keterlambatan dalam pemesanan, yang mengakibatkan PBF tidak bisa memenuhi permintaan dari IFRS, sehingga persediaan obat di IFRS juga kosong.
- Obat tersebut memang tidak tersedia di IFRS
Beberapa obat yang diresepkan oleh dokter terkadang tidak tercantum dalam formularium RS, atau tidak tersedia di DPHO (untuk pasien Askes), sehingga ada beberapa obat yang dibutuhkan pasien tetapi tidak tersedia di IFRS.

Kondisi semacam ini menuntut IFRS agar dapat memenuhi kebutuhan obat pasien, tetapi tidak mengalami kerugian akibat kerusakan obat ataupun kadaluwarsa, maka perlu dilakukan suatu usaha untuk menyeimbangkan antara besarnya persediaan dengan besarnya permintaan dari sekelompok obat, dan pekerjaan ini disebut pengendalian persediaan barang (*inventory control*). Keseimbangan antara permintaan dan persediaan dapat diartikan bahwa persediaan itu lengkap tetapi yang perlu saja, dilihat dari itemnya. Dilihat dari jumlah unitnya cukup tetapi tidak berlebihan (Anief, 2001).

Tabel 2. Perbedaan tingkat keterjaringan pasien antara RS pemerintah dan swasta di DIY

Status RS	Keterjaringan pasien (%)	Analisis statistic			keterangan
		F	t	signifikansi	
pemerintah	66,42	0,004	-1,91	0,95	Tidak berbeda signifikan
swasta	86,15				

Keterjaringan pasien di rumah sakit menunjukkan seberapa banyak pasien yang berobat ke RS memperoleh pelayanan oleh IFRS. Semakin tinggi keterjaringan pasien maka semakin baik pelayanan IFRS dan dapat berperan sebagai *revenue centre* RS. Dari tabel 2 terlihat bahwa keterjaringan pasien di RS pemerintah (66,42%) relative lebih rendah dibandingkan dengan RS swasta (86,15%). walaupun secara statistik dengan uji t-tes tidak terjadi perbedaan yang bermakna. Angka keterjaringan pasien RS pemerintah yang relative lebih rendah dibanding swasta karena system pengendalian di RS swasta lebih baik dibanding RS pemerintah. Kebijakan yang diambil oleh pihak RS swasta dalam upaya meningkatkan keterjaringan pasien antara lain: melaksanakan system pelayanan farmasi satu pintu seperti yang tercantum dalam UU no 44 th 2009 tentang Rumah sakit, system jemput resep di poliklinik untuk mencegah resep tidak keluar dari IFRS, system persepan dengan kartu obat untuk pasien rawat inap, dan beberapa RS menggunakan system pembayaran terpadu. Kebijakan tersebut diatas mampu meningkatkan keterjaringan pasien. Di RS pemerintah keterjaringan pasien relatif lebih rendah karena belum semua menerapkan kebijakan yang dibuat oleh RS swasta.

Keterjaringan pasien yang rendah berdampak pada pendapatan IFRS berkurang, dan tidak dapat mendukung IFRS sebagai *revenue centre* RS. Hasil penelitian yang dilakukan satibi dkk, 2008, yang menyampaikan bahwa RS yang tidak melaksanakan farmasi satu pintu berdampak pada penurunan kinerja IFRS.

Tabel 3. Perbedaan *dispensing time* obat racikan antara RS pemerintah dan swasta di DIY

Status RS	Dispensing time (menit)	Analisis statistic			keterangan
		F	t	signifikansi	
pemerintah	23,91	0,766	-0,67	0,95	Tidak berbeda signifikan
swasta	24,32				

Tabel 3 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara pelayanan resep racikan di RS swasta dan pemerintah. Namun waktu yang digunakan untuk pelayanan obat racikan menurut pasien masih cukup lama.

Berdasarkan pengamatan, lamanya waktu penyediaan obat terjadi karena beberapa faktor, antara lain:

- Karena ketidaktersediaan obat di unit pelayanan, sehingga petugas harus mengambil obat di gudang atau meminta bagian gudang untuk membawakan obat tersebut ke Instalasi Farmasi.
- Kurangnya jumlah karyawan sementara beban volume pekerjaan semakin bertambah, terlebih pada jam kunjungan tinggi, seperti pada shift I, sehingga perlu penambahan jumlah karyawan.
- Adanya masalah dengan resep, sehingga mengharuskan petugas farmasi menghubungi dokter yang bersangkutan.
- Letak loket untuk pembayaran obat agak jauh dari IFRS (tidak bersebelahan dengan IFRS), sehingga pasien membutuhkan waktu yang cukup lama untuk melakukan pembayaran dan ini terkadang menjadi keluhan pasien.
- Berdasarkan hasil wawancara dengan Kepala IFRS, praktik dokter di tiap poliklinik yang seharusnya buka pada jam 08.00-12.00 baru mulai buka pada jam 10.00, sehingga menyebabkan pasien yang akan periksa menumpuk pada jam 10.00, begitu pula dengan resep-resep yang masuk di IFRS menumpuk pada jam itu, sehingga waktu tunggu pasien menjadi lama karena harus antri.

Lamanya waktu penyediaan obat dapat mempengaruhi kepuasan pasien atas pelayanan yang diberikan oleh IFRS. Menurut wawancara kepada pasien dan tenaga farmasi, lamanya waktu penyediaan obat merupakan keluhan utama dari pelanggan. Semakin tinggi jumlah keluhan pelanggan, menunjukkan bahwa pelayanan di IFRS tersebut kurang baik.

Tabel 4. Perbedaan *dispensing time* obat nonracikan antara RS pemerintah dan swasta di DIY

Status RS	<i>Dispensing time</i> (menit)	Analisis statistic			keterangan
		F	t	signifikansi	
pemerintah swasta	19,46 7,54	9,64	1,94	0,027	berbeda signifikan

Dari tabel 4 terlihat bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,027$ dengan kepercayaan 95%) dalam *dispensing time* untuk obat non racikan antara RS swasta dan pemerintah. RS swasta *dispensing time* untuk nonracikan (7,54 menit) lebih cepat dibandingkan RS Pemerintah (19,46 menit). Banyak faktor yang mempengaruhi *dispensing time* di RS seperti dalam pembahasan diatas.

Pengaruh *Organizational Capital* terhadap Kinerja IFRS di DIY

Hubungan antara budaya organisasi, kepemimpinan, kerjasama dan keselarasan terhadap proses kinerja IFRS dianalisis dengan metode regresi. Hasilnya dapat terlihat dalam tabel 5

Tabel 5. Pengaruh Organisational Capital Terhadap Kinerja IFRS

Model	r	r square	Adjusted r square	Standard Error of the estimate
BO	0,971	0,942	0,940	6,422
Lead	0,976	0,952	0,951	5,842
TW	0,979	0,959	0,957	5,448
ALG	0,970	0,941	0,939	6,515

BO: Budaya Organisasi, Lead: leadership, TW; Teamwork, ALG: Alignment

Hasil penelitian menyatakan bahwa budaya organisasi memiliki pengaruh yang cukup kuat terhadap kinerja IFRS. Budaya organisasi diantaranya terdiri atas : inovasi, kepercayaan dan keterbukaan, komitmen dan rasa tanggung jawab yang tinggi, pekerja keras, serta dapat memahami nilai-nilai, visi, misi dan tujuan dalam melaksanakan strategi Instalasi Farmasi Rumah Sakit. Seorang farmasis dituntut harus memiliki keterampilan dalam berbudaya organisasi untuk melakukan peranannya di Instalasi Farmasi Rumah Sakit agar dapat meningkatkan kualitas pengabdian profesinya terhadap pasien.

Kepemimpinan (*leadership*) memiliki pengaruh yang kuat terhadap berlangsungnya kinerja di Instalasi Farmasi Rumah Sakit. Seorang farmasis dituntut harus memiliki jiwa kepemimpinan dalam memimpin sebuah Instalasi Farmasi Rumah Sakit untuk melakukan peranannya serta agar dapat meningkatkan kualitas pengabdian profesinya terhadap pasien.

Kerjasama (*teamwork*) merupakan komponen yang paling besar pengaruhnya terhadap kinerja di Instalasi Farmasi Rumah Sakit dibandingkan dengan tiga komponen lain (budaya, kepemimpinan dan keselarasan) dalam *organizational capital*. Instalasi Farmasi Rumah Sakit adalah sebuah organisasi yang terdiri atas banyak orang di dalamnya yang memiliki tugas dan fungsinya masing-masing, sehingga wajar jika kerjasama sangat mempengaruhi keberhasilan kinerja sebuah Instalasi Farmasi Rumah Sakit. Seorang farmasis dituntut untuk menyadari pentingnya membangun kerjasama dalam melaksanakan tugasnya di dalam Instalasi Farmasi Rumah Sakit.

Keselarasan (*alignment*) memiliki pengaruh yang kuat terhadap berlangsungnya kinerja di Instalasi Farmasi Rumah Sakit. Keselarasan yang baik dalam sebuah Instalasi Farmasi Rumah Sakit akan tercapai apabila kinerja yang dilakukan sesuai dengan tujuan yang diharapkan.

Pengaruh *organizational capital* (budaya organisasi, kepemimpinan, kerjasama dan keselarasan) terhadap kinerja IFRS, secara keseluruhan dapat dianalisis dengan perhitungan regresi linear ganda. Hasil perhitungan statistik dengan SPSS 13.0 for windows, menggunakan metode enter analisis tanpa konstan yaitu sebagai berikut:

Tabel 6. Pengaruh Organizational Capital (OC) terhadap kinerja IFRS

Model	R	r square	Adjusted r square	Standard Error of the estimate
OC	0,981	0,962	0,956	5,515

Nilai koefisien korelasi atau r sebesar 0,981. Nilai mendekati satu, yang berarti antara kinerja dengan keempat komponen *organizational capital* (budaya organisasi, kepemimpinan, kerjasama dan keselarasan) memiliki derajat hubungan yang kuat (hubungan positif).

Secara keseluruhan perhitungan regresi linier ganda menyatakan bahwa variabel yang paling berpengaruh terhadap kinerja adalah kerjasama.

Pengaruh *Human Capital* Terhadap Kinerja IFRS

Tabel 7. Pengaruh human capital terhadap kinerja

<i>Model</i>	r	r square	<i>Adjusted r square</i>	<i>Standard Error of the estimate</i>
<i>Knowledge</i>	0,242	0,059	0,030	4,24632
<i>Talent</i>	0,049	0,002	- 0,028	4,37159
<i>Skill</i>	0,127	0,016	- 0,014	4,34122

Dari tabel 7 memberikan penjelasan dan gambaran tentang keadaan IFRS di Daerah Istimewa Yogyakarta. Hasil analisis yang telah dilakukan, ternyata hipotesis dapat diterima, yaitu bahwa komponen *human capital*, yaitu *knowledge* (pengetahuan), *talent* (talenta) dan *skill* (keterampilan) mempunyai pengaruh positif terhadap kinerja. Hal ini sesuai dengan banyak penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Bowman dan Stewart (2007) menyatakan bahwa, “Investasi adalah inti dari membentuk sebuah proses pengetahuan yang berkesinambungan dan seharusnya investasi dalam hal ini yaitu peningkatan pengetahuan karyawan menjadi fokus dalam pengembangan dan manajemen sebuah perusahaan”. Konsep investasi dalam bidang pengetahuan pada saat ini menjadi alternatif pendekatan manajemen “*knowledge worker dependent*” yang pada saat ini menjadi banyak diadopsi ke dalam industri yang berbasis pada pengetahuan (Bowman dan Stewart, 2007). Karena itulah dibutuhkan investasi dalam hal pengetahuan karyawan sehingga sebuah perusahaan akan semakin berkembang.

Sedangkan menurut penelitian yang dilakukan oleh Garrow dan Hirsh (2008) menyatakan bahwa, “Pengembangan talenta akan membuat perbedaan yang signifikan bagi perusahaan sehingga akan membuat kinerja karyawan yang lebih baik dan akan membentuk pemimpin masa depan bagi perusahaan itu”. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa sistem manajemen talenta diperlukan oleh setiap perusahaan agar terjadi peningkatan kinerja karyawan dan mempersiapkan pemimpin yang akan memimpin perusahaan di masa depan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Yuki dan Lepsinger (2008) menyatakan bahwa “Program manajemen yang memberikan penghargaan pada kreativitas dapat meningkatkan kinerja karyawan untuk terus berinovasi. Sedangkan untuk mendapatkan potensi maksimal dari karyawan maka pemimpin sebaiknya bisa mengkombinasikan antara kebiasaan karyawan dengan program perusahaan”. Pada akhirnya, penting untuk diketahui bagi pemimpin bahwa perbaikan manajemen modal manusia dapat mengembangkan keterampilan karyawan tidak hanya saat ini tetapi juga akan membentuk pemimpin masa depan bagi perusahaan.

Hipotesis yang dilakukan di awal penelitian dapat diterima karena terdapat pengaruh yang positif antara *knowledge*, *talent* dan *employee skill* terhadap proses kinerja namun pengaruh ketiga faktor *human capital* ini tidak signifikan terhadap pengembangan bisnis internal.

Dugaan yang dikemukakan pada awal penelitian terbukti kebenarannya, bahwa terdapat pengaruh dan hubungan antara *human capital* dengan kinerja IFRS di Daerah Istimewa Yogyakarta. Selain itu faktor-faktor dalam *human capital* yaitu *knowledge*, *talent* dan *skill* ternyata memiliki hubungan yang kuat satu sama lain. Ketiga faktor tersebut saling mendukung untuk peningkatan kinerja. Namun dalam penelitian ini hanya diteliti pengaruh masing-masing faktor terhadap kinerja dan hasil penelitian menunjukkan bahwa antara *knowledge*, *talent* dan *employee skill* tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kinerja. Hal ini disebabkan karena peningkatan kinerja memerlukan peningkatan pula di berbagai bidang secara menyeluruh dan berkesinambungan. Sehingga untuk meningkatkan bisnis internal diperlukan peningkatan *human capital*, *organization capital* dan *information capital* secara bersama-sama dan berkesinambungan. Diharapkan dengan peningkatan ketiga aspek faktor pembelajaran dan pertumbuhan itu maka dapat meningkatkan kinerja. Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Krishnaveni dan Sripirabaa (2008) yang menyatakan bahwa “Untuk mendapatkan kesuksesan dalam *capacity building* dalam sebuah perusahaan maka diperlukan kesempurnaan antara proses seleksi karyawan, pemberian kompensasi, penilaian kinerja dan pelatihan yang diperlukan oleh karyawan”. Sehingga diperlukan manajemen karyawan, organisasi dan informasi yang baik untuk meningkatkan

kesuksesan sebuah perusahaan. Namun menurut Krishnaveni dan Sripirabaa (2008) kesuksesan ini bergantung pada 2 pihak yaitu manajemen perusahaan dan karyawan yang bekerja di perusahaan itu. Sehingga diperlukan kompensasi, penghargaan dan insentif yang layak untuk meningkatkan kinerja karyawan di sebuah perusahaan.

Hasil penelitian yang menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh yang signifikan antara *human capital* terhadap kinerja tentu saja memberikan implikasi terhadap IFRS, implikasi terhadap IFRS ini dapat berupa kuantitatif dan kualitatif. Berdasar pada Keputusan Menteri Kesehatan Indonesia Nomor 1197/MENKES/SK/X/2004 tentang Standar Pelayanan Farmasi di Rumah Sakit, penyelenggaraan pelayanan kefarmasian dilaksanakan oleh tenaga profesional yang berwenang berdasarkan undang-undang, memenuhi persyaratan baik dari segi aspek hukum, strata pendidikan, kualitas maupun kuantitas dengan jaminan kepastian adanya peningkatan pengetahuan, keterampilan dan sikap keprofesionalitas terus menerus dalam rangka menjaga mutu profesi dan kepuasan pelanggan. Kualitas dan rasio kuantitas harus disesuaikan dengan beban kerja dan keluasan cakupan pelayanan serta perkembangan visi rumah sakit. Sehingga apoteker sebagai tenaga profesional mempunyai beberapa kompetensi yaitu sebagai pimpinan dan sebagai tenaga fungsional.

Sebagai pimpinan apoteker sebaiknya memiliki kemampuan untuk memimpin, kemampuan dan kemauan mengelola dan mengembangkan pelayanan kefarmasian, kemampuan untuk mengembangkan diri, kemampuan untuk bekerja sama dengan pihak lain dan kemampuan untuk melihat, menganalisa dan memecahkan masalah. Sedangkan sebagai tenaga fungsional apoteker sebaiknya mampu memberikan pelayanan kefarmasian, mampu melakukan akuntabilitas praktek kefarmasian, mampu mengelola manajemen praktis farmasi, mampu berkomunikasi tentang kefarmasian, mampu melaksanakan pendidikan, penelitian dan pengembangan, mampu melaksanakan penelitian dan pengembangan bidang farmasi klinik.

Karena itulah, rumah sakit yang *human capitalnya* tidak dikelola dan diberdayakan dengan baik tentu saja mempunyai implikasi terhadap kinerja di rumah sakit tersebut, sebagai contoh sebuah rumah sakit yang perbandingan jumlah apoteker dengan jumlah tempat tidur lebih dari 1:30 menyebabkan fungsi apoteker sebagai pimpinan dan tenaga fungsional tidak optimal karena beban kerja yang tinggi dan waktu pelayanan yang minim. Hal ini tentu saja berakibat pada keterbatasan apoteker untuk memberikan pelayanan kefarmasian yang optimal kepada pasien, yang berdampak pada ketidakpuasan pasien sehingga pasien akan mencari rumah sakit lain yang pelayanan kefarmasiannya lebih baik, hal ini tentu saja dapat menurunkan keuntungan rumah sakit. Maka dari itu, implikasi kuantitatif dari tidak dikelolanya *human capital* dengan baik akan menyebabkan berkurangnya pendapatan dari sebuah rumah sakit.

Sedangkan implikasi yang bersifat kualitatif adalah, apabila *human capital* tidak dikelola dengan baik maka akan menyebabkan waktu pelayanan resep memakan waktu lama, tingkat keterjaringan pasien akan menurun dan *medication error* akan meningkat sehingga rumah sakit akan kehilangan kepuasan dan kepercayaan pasien. Hal ini tentu saja akan menurunkan keuntungan dari sebuah rumah sakit.

Pengaruh *Information Capital* Terhadap Kinerja IFRS

Tabel 8. Pengaruh *Information Capital* terhadap Kinerja

<i>Model</i>	<i>r</i>	<i>r square</i>	<i>Adjusted r square</i>	<i>Standard Error of the estimate</i>
<i>Teknologi Informasi</i>	0,117	0,014	-0,016	0,67278
<i>Dara Base</i>	0,034	0,001	-0,029	0,67701
<i>System Informasi</i>	0,104	0,011	-0,019	0,67370
<i>Network</i>	0,253	0,064	0,036	0,65532

Hasil analisis yang telah dilakukan, ternyata hipotesis diterima, yaitu bahwa keempat komponen *Information Capital*, yaitu teknologi informasi dan sistem informasi mempunyai pengaruh positif terhadap kinerja namun pengaruhnya tidak signifikan terhadap perkembangan bisnis internal. Sedangkan *data base* dan *network* memiliki hubungan yang tidak linier terhadap kinerja. Yang memiliki arti peningkatan salah satu variabel tidak diikuti dengan peningkatan variabel yang lain.

Dugaan yang dikemukakan pada awal penelitian terbukti kebenarannya, bahwa terdapat pengaruh dan hubungan antara *information capital* dengan kinerja Instalasi Farmasi Rumah Sakit di Daerah Istimewa Yogyakarta. Namun pengaruh antara teknologi informasi, *data base*, sistem informasi dan *network* tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kinerja apabila berdiri sendiri. Karena peningkatan kinerja memerlukan peningkatan pula di berbagai bidang secara menyeluruh dan

berkesinambungan. Oleh karena itu diperlukan hubungan yang saling mendukung antara information capital dengan kinerja, dengan demikian akan menghasilkan pengaruh yang positif dan cukup besar

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perbedaan kinerja secara signifikan antara IFRS pemerintah dengan swasta pada kinerja pelayanan resep nonracikan, tetapi tidak signifikan pada kinerja keterjaringan pasien, ketersediaan obat dan pelayanan resep racikan. Hasil analisis regresi dengan taraf kepercayaan 95%, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang cukup kuat antara organisational capital dengan kinerja IFRS ($r=0,981$) dengan kontribusi sebesar 96,20% dari *organizational capital* terhadap kinerja IFRS di Daerah Istimewa Yogyakarta. Tidak terdapat pengaruh yang signifikan antara human capital terhadap kinerja IFRS. Tidak ada pengaruh yang signifikan antara *information capital* terhadap kinerja IFRS

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan bantuan dana penelitian. Kepada Febrina, Fitriani, Rama, Githa dan Wita yang telah membantu dalam pengumpulan data penelitian

DAFTAR PUSTAKA

- Becker, A., Duschek, S., dan Brauner, E., 2002. Going Beyond the Resources Given: A Structurationist View On Knowledge and Strategic Management. *Paper presented at The Third European Conference On Organizational Knowledge, Learning and Capabilities*, Athens.
- Bowman, C., Swart, J., 2007, Whose Human Capital? The Challenge of Value Capture When Capital is Embedded, *Journal of Management Studies*, **44**(4), 488-503.
- Garrow, V., Hirsh, W., 2008, Talent Management: Issues of Focus and Fit, *Public Personnel Management*, **37** (4), 389-401.
- Departemen Kesehatan, 2004. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia no 1197/2004 Tentang Standar Pelayanan Farmasi Di Rumah Sakit*, Jakarta.
- Departemen Kesehatan, 2009, *Undang-undang no 44 tentang Rumah Sakit*, Jakarta.
- Satibi, Noviatun, E., dan Kusnanto, H., 2008, Pemetaan Strategi Dan evaluasi Kinerja Farmasi Rumah Sakit SG dengan Pendekatan Balanced Scorecard, *Proseding Kongres Ilmiah ISFI*, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta
- Trisnantoro, L., 2003, *Aspek Strategis Manajemen Rumah Sakit: Antara Misi Sosial dan Tekanan Pasar*, Andi Offset, Yogyakarta.
- Viola, A., 2007, Analisis Kinerja Instalasi Farmasi Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta Dengan Pendekatan Balanced Scorecard, *Tesis*, Magister Manajemen Farmasi, UGM, Yogyakarta
- Yuki, G., Lepsinger, R., 2008, Capital Ideas Enhancing the Power of Human Assets, *Leadership in Action*, **28** (2), 3-24

Notulen :

Pertanyaan

1. Mengapa dokter yang tidak taat formularium di RS. Pemerintah menjadi penyebab *dispensing time* berbeda signifikan?

Jawaban :

1. Keberadaan pihak ketiga seperti Med.Rep.yg melakukan hubungan langsung dengan dokter menyebabkan obat-obat yang tersedia tidak sesuai formularium, keadaan seperti ini yang membuat pelayanan terhambat karena harus mencari terlebih dahulu obat-obat yang tergantikan dalam formularium. Sedangkan di RS swasta dapat melakukan split obat sehingga *dispensing time* lebih cepat dan sesuai formularium

ANALISIS PENGARUH KEPEMIMPINAN TRANSFORMASIONAL DAN KOMITMEN ORGANISASI TERHADAP ORGANIZATIONAL CITIZENSHIP BEHAVIOR (OCB) PADA KARYAWAN DIVISI QUALITY ASSURANCE-QUALITY CONTROL PT.BINTANG TOEDJOE JAKARTA

Zahmilia Akbar¹, Achmad Purnomo¹, Sumarni²
¹Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
²Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Latar Belakang: Salah satu hal yang menjadi tuntutan organisasi saat ini adalah berkembangnya *organizational citizenship behavior* dalam diri setiap SDM. Faktor-faktor yang mempengaruhi OCB diantaranya adalah kepemimpinan transformasional serta komitmen organisasi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk melihat efektivitas pengaruh kepemimpinan transformasional dan komitmen organisasi terhadap OCB pada karyawan divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik, dengan rancangan *cross sectional*. Keseluruhan subjek merupakan karyawan divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe yang berjumlah 60 orang dan telah mengisi kuesioner OCBQ, MLQ, dan CQ. Keseluruhan respon dari kuesioner ini di analisis validitas dan reliabilitasnya yang dilanjutkan dengan pengujian hipotesis menggunakan analisis regresi program SPSS versi 16.

Hasil dan Pembahasan: Terdapat pengaruh kepemimpinan transformasional yang diterapkan oleh *top level manager* divisi QA-QC terhadap OCB dengan nilai koefisien korelasi (r) 0,773 dan persamaan regresi $Y = 1,215 + 0,773 X_1$, serta sumbangan efektivitas terhadap OCB 59,7 %. Selain itu terdapat pengaruh komitmen organisasi terhadap OCB dari karyawan divisi QA-QC dengan nilai r 0,555 dan persamaan regresi $Y = 0,981 + 0,555 X_2$, serta sumbangan efektivitas terhadap OCB 30,8 %.

Kesimpulan: Terdapat pengaruh positif yang signifikan dari kepemimpinan transformasional dan komitmen organisasi terhadap OCB Divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe.

Kata Kunci: Kepemimpinan Transformasional, Komitmen Organisasi, *Organizational Citizenship Behavior* (OCB), Divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe.

ABSTRACT

Background: At the present, company asks their employee to build an extraordinary behavior in their internal environment, which calls as organizational citizenship behavior (OCB). There so many factors that can influence OCB, one of them are transformational leadership and organizational commitment.

Objective: The goal of this research is to know the effectively influence of transformational leadership and organizational commitment to OCB.

Method: This is the kind of ex post facto research, with cross sectional design. All of the employees in QA-QC division of PT. Bintang Toedjoe that suitable with research subject's criterion are used as research subjects. Overall the research subject's amounts are 60 peoples and have completely filled the standard questionnaires of OCBQ, MLQ, and CQ. The questionnaire which has been filled is analyzed by SPSS version 16 for Windows.

Result and Discussion: This research has proven that there are an influence of transformational leadership that applied by the top level manager of QA-QC division to OCB with the value of coefficient correlation (r) 0,773, equation of regression $Y = 1,215 + 0,773X_1$, and contribution to OCB effectiveness is equal with 59,70 %. Besides that, there's also an influence of organizational commitment to OCB at QA-QC division with the value of r 0,555, equation of regression $Y = 0,981 + 0,555X_2$, and contribution to OCB effectiveness is equal with 30,80 %.

Conclusion: There's a significant positive influence of transformational leadership and organizational commitment to OCB in Division of QA-QC PT. Bintang Toedjoe Jakarta

Keywords: Transformational Leadership, Organizational Commitment, Organizational Citizenship Behavior (OCB), Division of QA-QC PT. Bintang Toedjoe.

Pendahuluan

Industri farmasi merupakan salah satu bagian penting dalam mata rantai kesehatan yang memiliki peran sebagai produsen obat-obatan serta bertanggung jawab dalam menyediakan obat yang aman dan berkhasiat. Industri farmasi harus dapat menjamin bahwa obat yang diproduksi bermutu tinggi dalam arti produk tersebut harus sesuai kepuasan masyarakat, sesuai persyaratan yang ditentukan, sesuai ketentuan atau peraturan yang berlaku dan sesuai kemampuan masyarakat. Tuntutan obat-obatan yang bermutu, aman, efektif, dan harga terjangkau sehingga diperlukan serangkaian pengujian terhadap produk yang dihasilkan. Pengawasan mutu produk harus dimulai dari awal proses produksi yaitu dari proses penyusunan formula dan spesifikasi yang berorientasi ke arah pengendalian mutu bahan baku, peralatan, bangunan, personel, validasi, sistem penunjang, bioavailabilitas, produk jadi, pengemasan, sampai pada tahap distribusi. Kesadaran akan prinsip cara produksi dan distribusi obat yang baik perlu ditingkatkan secara terus-menerus (Priyambodo, 2007).

Personil atau sumber daya manusia merupakan aspek utama dalam pengawasan mutu, karena SDM merupakan pengendali dan pelaksana seluruh kegiatan di industri farmasi. Salah satu yang harus diperhatikan adalah karyawan dapat memahami dengan baik segala peran dan tanggung jawabnya dalam serangkaian proses pengendalian dan penjaminan mutu produk obat. Pengendalian dan penjaminan mutu produk obat dilakukan oleh karyawan pada bagian *Quality Assurance* dan *Quality Control* sebuah industri farmasi (Priyambodo, 2007).

PT. Bintang Toedjoe merupakan salah satu industri farmasi yang telah lama berdiri, yakni sejak tahun 1946. Awalnya perusahaan tersebut merupakan perusahaan kecil yang dimiliki oleh empat orang warga keturunan Cina di Indonesia, hingga kemudian dapat terus tumbuh dan berkembang hingga mampu menjadi perusahaan farmasi terbesar kelima di Indonesia menurut Badan POM RI tahun 2005.

Berdasarkan hasil studi pendahuluan melalui observasi dan wawancara yang dilakukan selama penulis pelaksanaan praktek kerja di perusahaan tersebut tampak adanya ketidaksinkronan antara *core value* dengan yang teramati pada kondisi yang sebenarnya. Melalui sudut pandang kepemimpinan, hubungan antara *top level manager* dengan karyawan terlihat sangat formal dan mekanistik. Di sisi lain, tingginya siklus pergantian karyawan di perusahaan, baik dalam bentuk pemutusan hubungan kerja (PHK) oleh *top level manager* kepada karyawan yang sifatnya sepihak ataupun pengunduran diri (*resign*) yang dilakukan berdasarkan inisiatif karyawan sendiri (sebagian besar alasannya karena telah menemukan pekerjaan di tempat lainnya). Tingginya *turn over* karyawan ini terutama terjadi di *Quality Assurance* dan *Quality Control*. Hal ini dapat mengindikasikan kemungkinan rendahnya komitmen karyawan terhadap organisasi. Selama ini karyawan beranggapan bahwa hubungan yang mereka bangun dengan jajaran manajemen perusahaan hanya sebatas hubungan atasan dan bawahan, dan tidak ada rasa keterikatan sebagai satu keluarga PT. Bintang Toedjoe.

Organisasi percaya bahwa untuk mencapai keunggulan harus mengusahakan kinerja individual yang setinggi-tingginya, karena pada dasarnya kinerja individual mempengaruhi kinerja tim atau kelompok dan pada akhirnya mempengaruhi kinerja organisasi secara keseluruhan. Perilaku yang menjadi tuntutan organisasi saat ini tidak hanya perilaku kerja *in-role*, tetapi juga perilaku kerja *extra-role* (*organizational citizenship behavior*) (Pambudi, 2010).

Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dikaji lebih jauh tentang hubungan kepemimpinan transformasional dan komitmen organisasi dengan *organizational citizenship behavior* (OCB) pada karyawan divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe.

Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian korelasional dengan teknik *expost facto*, rancangan yang digunakan adalah *Cross Sectional*. Penelitian dilakukan untuk mengetahui pengaruh kepemimpinan transformasional dan komitmen organisasi terhadap OCB. Subjek penelitian adalah semua karyawan divisi *Quality Assurance* (QA) dan *Quality Control* (QC) PT. Bintang Toedjoe yang berjumlah 60 orang. Kriteria subyek yang digunakan dalam penelitian ini adalah berusia minimal 20 tahun, karyawan tetap dengan masa kerja minimal 3 tahun, tingkat pendidikan minimal SLTA/ sederajat, dan berjenis kelamin laki-laki atau perempuan.

Metode pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian adalah angket. Angket berisi sekumpulan pertanyaan yang diajukan kepada responden untuk diisi oleh responden. Ada tiga buah angket yang digunakan, yaitu *Multifactor Leadership Questionnaire* (MLQ), skala komitmen organisasi dengan mengacu pada teori Meyer dan Allen (1991), dan *Organizational Citizenship Behavior Questionnaire* (OCBQ).

Uji validitas dan reliabilitas instrumen dalam penelitian dilakukan dengan menggunakan metode *try out* terpakai, disajikan dengan teknik korelasi *Product Moment*, sedangkan reliabilitas ditunjukkan oleh koefisien *Cronbach's α*. Sejalan dengan hipotesis yang dikemukakan dalam penelitian, maka untuk menguji hipotesis digunakan teknik analisis regresi. Metode analisis data penelitian dilakukan dengan menggunakan program *Statistical Packages for Social Science (SPSS) 16.0 for Windows*.

Analisis Hasil dan Pembahasan

Variabel kepemimpinan transformasional terdiri dari 24 *item* pertanyaan dengan skor tertinggi 96 sehingga skor kriterium adalah 5760. Jumlah skor yang didapatkan dari hasil penelitian adalah 4632, maka diperoleh tingkat kepemimpinan transformasional dari manajer divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe adalah 80,42 % dari kriteria kepemimpinan transformasional yang ditetapkan dengan median 74,5, nilai simpangan baku dari variabel ini adalah 7,01 dengan perolehan nilai minimum sebesar 44, dan nilai maksimum sebesar 82. Apabila dikategorisasi, sebagian besar responden memberikan penilaian yang tinggi terhadap kepemimpinan transformasional yang dipraktekkan oleh manajer divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe dengan persentase sebesar 80,00 % responden, sedangkan sisanya memberikan penilaian sedang sebesar 20,00 % responden, dan tidak ada seorang responden pun yang memberikan penilaian rendah. Dari data ini diketahui sebagian besar karyawan divisi QA-QC merasakan gaya kepemimpinan transformasional yang diterapkan oleh manajer divisi QA-QC yang secara langsung dapat berdampak pada peningkatan kinerja karyawan, hal ini sesuai dengan penelitian Tschanen dan Moran (2003) yang menyatakan terdapat pengaruh signifikan positif kepemimpinan transformasional terhadap OCB.

Instrumen komitmen organisasi terdiri dari 21 *item* dengan skor tertinggi 84 sehingga skor kriterium adalah 5040. Jumlah skor variabel ini adalah 3408, maka diperoleh tingkat komitmen organisasi karyawan dalam persentase adalah 67,62 % dari kriteria komitmen organisasi yang diterapkan dengan median 56, nilai simpangan baku dari variabel ini adalah 7,01 dengan perolehan nilai minimum sebesar 44, dan nilai maksimum sebesar 82. Apabila dikategorisasi, sebagian besar responden memiliki tingkat komitmen sedang yang dibuktikan dengan perolehan persentase responden dengan nilai tertinggi yaitu 85,00 %, sedangkan sisanya sebanyak 3,33 % masuk ke dalam kategori dengan tingkat komitmen rendah dan 11,67 % masuk ke dalam kategori tingkat komitmen tinggi. Hal ini bisa diartikan karyawan memiliki komitmen untuk ikut memajukan perusahaan pada saat ini, tetapi untuk ke depannya karyawan belum yakin akan terus berkarya dan bekerja di perusahaan tersebut hingga pensiun.

Instrumen OCB terdiri dari 44 *item* dengan skor tertinggi 176 sehingga skor kriterium adalah 10.560. Jumlah skor variabel OCB adalah 7654, maka diperoleh tingkat OCB karyawan dalam persentase adalah 72,48 % dari kriteria OCB yang ditetapkan dengan median 125, nilai simpangan baku 12,39, nilai minimum dari variabel OCB ini adalah 106 dan nilai maksimumnya adalah 163. Apabila dikategorisasi, sebagian besar responden memiliki tingkat OCB yang tinggi, hal ini dibuktikan dengan adanya 60,00 % responden yang masuk ke dalam kategori OCB tinggi, sedangkan 40,00 % responden lain masuk ke dalam kategori OCB sedang. Dari data ini menunjukkan bahwa sebagian besar responden memiliki OCB yang tinggi, sehingga bisa diprediksikan karyawan pada divisi QA-QC mampu memberikan kontribusi terbaiknya bagi PT. Bintang Toedjoe.

Pada penelitian ini juga diperoleh data hasil pengujian hipotesis dengan uji F, diperoleh nilai $F = 86,075$ dan signifikansi 0,000. Nilai F hitung sebesar 86,075 lebih besar dari nilai F tabel 4,00 dengan taraf signifikansi 5 %. Maka H_a diterima dan H_o ditolak, yang berarti dengan taraf kepercayaan 95 % kepemimpinan transformasional *top level manager* pada divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe secara simultan mempengaruhi variabel OCB karyawan di divisi tersebut. Tingkat kepemimpinan transformasional juga memiliki sumbangan terhadap tinggi rendahnya OCB sebesar 59,70 % sedangkan sisanya sebesar 40,30 % dipengaruhi oleh variabel lain selain kepemimpinan transformasional. Hal ini ditunjukkan oleh koefisien determinasinya (R^2) yang menunjukkan nilai 0,597. Persamaan regresi dari hubungan antara kepemimpinan transformasional dengan OCB dapat digambarkan dengan $Y = 1,215 + 0,773 X_1$.

Uji regresi yang dilakukan antara komitmen organisasi dengan *organizational citizenship behavior* menunjukkan adanya pengaruh signifikan dengan nilai r sebesar 0,555 dan nilai signifikansi sebesar 0,000. Tingkat komitmen organisasi juga memiliki sumbangan terhadap tinggi rendahnya OCB sebesar 30,80 % sedangkan sisanya sebesar 69,20 % dipengaruhi oleh variabel lain selain komitmen organisasi. Hal ini ditunjukkan oleh koefisien determinasinya (R^2) yang menunjukkan nilai 0,308.

Pada pengujian hipotesis dengan uji F menggunakan SPSS 16.00, diperoleh nilai $F = 25,784$ dengan signifikansi 0,000. Nilai F hitung sebesar 25,784 lebih besar dari F tabel 4,00 dengan taraf signifikansi 5 % maka H_a diterima dan H_o ditolak yang berarti dengan taraf kepercayaan 95 % komitmen organisasi secara simultan mempengaruhi variabel *organizational citizenship behavior* karyawan divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe. Persamaan regresi dari hubungan antara komitmen organisasi dengan OCB dapat digambarkan dengan $Y = 0,981 + 0,555 X_2$.

Kesimpulan

Dari uraian serta analisis data dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Ada pengaruh kepemimpinan transformasional terhadap *organizational citizenship behavior* karyawan divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe Jakarta dengan persamaan regresi dapat digambarkan dengan $Y = 1,215 + 0,773 X_1$. Selain itu kepemimpinan transformasional juga memiliki sumbangan terhadap tinggi rendahnya OCB dengan efektivitas sebesar 59,70 %.
2. Ada pengaruh komitmen organisasi terhadap *organizational citizenship behavior* karyawan divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe Jakarta dengan persamaan regresi dapat digambarkan dengan $Y = 0,981 + 0,555 X_2$. Selain itu komitmen organisasi juga memiliki sumbangan terhadap tinggi rendahnya OCB dengan efektivitas sebesar 30,80 %.

Saran

1. Bagi divisi QA-QC PT. Bintang Toedjoe Jakarta,
 - a. Gaya kepemimpinan transformasional yang diterapkan hendaknya tidak hanya dari dimensi kharisma saja, tetapi juga dapat diseimbangkan dengan ketiga dimensi lainnya yaitu konsiderasi individu, stimulasi intelektual dan motivasi inspirasi.
 - b. Organisasi harus mampu meningkatkan komitmen karyawannya, sebagai contoh melalui adanya sistem *reward* bagi karyawan yang berprestasi atau peningkatan kesejahteraan karyawan, agar mampu meningkatkan loyalitas karyawan terhadap perusahaan, sehingga mampu melahirkan komitmen yang lebih tinggi.
 - c. Diperlukan pengarahan lebih lanjut dari pihak manajemen perusahaan terhadap praktek *organizational citizenship behavior* di lingkungan kerja PT. Bintang Toedjoe, agar segala kekurangan yang mungkin timbul akibat penggunaan OCB sebagai alat peningkatan produktivitas perusahaan dapat diatasi.
2. Bagi peneliti mendatang:
 - a. Dapat digunakan variabel bebas selain kepemimpinan transformasional dan komitmen organisasi seperti kecerdasan emosional (*emotional intelligence*), kecerdasan spiritual (*spiritual intelligence*), ataupun variabel bebas lain yang sesuai dengan budaya organisasi perusahaan yang bersangkutan, sehingga dapat diketahui sumbangan efektivitas variabel bebas lain tersebut terhadap tinggi rendahnya OCB sebagai variabel tergantung.
 - b. Dapat digunakan subjek penelitian yang berasal dari bagian lain di divisi *manufacturing* PT. Bintang Toedjoe, seperti bagian *product development*, *packaging development*, produksi, ataupun PPIC-warehouse.

Daftar Pustaka

- Dyne, L. V., Graham, J. W., dan Dienesch, R. M.,1994, Organizational Citizenship Behavior: Construct Redefinition, Measurement, and Validation. *Academy of Management Journal*, 37 (4), 765-802
- Meyer, J. P., dan Allen, N. J., 1991, A Three Component Conceptualization of Organizational Commitment, *Human Resources Management Review*, Vol 1, 61-89
- Pambudi, A. K, 2010, Hubungan Antara Persepsi Terhadap Kepemimpinan Transformasional dan Kepuasan Kerja dengan Komitmen Organisasi Penelitian Pada Pegawai Negeri Sipil Kantor Pusat Direktorat Jenderal Perhubungan Laut Departemen Perhubungan, *Tesis*, 26-28, Program Magister Sains dan Psikologi, Fakultas Psikologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Priyambodo, B., 2007, *Manajemen Farmasi Industri*, 14-16, Global Pustaka Utama, Yogyakarta
Turner, J. H., 1998, *The Structure of Sociological Theory*, 6th edition, 255, Wadsworth Publishing Company, New York
Tschannen, dan Moran, M., 2003, Fostering Organizational Citizenship in Schools: Transformational Leadership and Trust, *Journal of Educational Administration*, Chapter 6, 1-36

Notulen :

Pertanyaan :

1. Mengapa komitmen yang ada dalam penelitian menjadi penting bagi perusahaan? Apa pengaruhnya?

Jawaban :

1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa komitmen karyawan terhadap perusahaan tinggi. Akan tetapi karyawan belum tahu akan bertahan atau pindah dari perusahaan tersebut. Berarti ada sesuatu yang menyebabkan terjadi hal seperti ini, mungkin dari segi penghasilan, ketidaknyamanan terhadap organisasi. Pihak perusahaan harus menghindari hal-hal tersebut jika ingin karyawan tetap ada di perusahaan. Peneliti menyarankan kepada top manager untuk melakukan keg.refresh bagi karyawan dan keluarganya sehingga terjadi kembali hubungan yang lebih harmonis antara top managemen dengan karyawan.

ANALISIS PERBEDAAN KUALITAS PELAYANAN ANTARA PASIEN RAWAT JALAN UMUM DENGAN PESERTA JAMKESMAS DI INSTALASI FARMASI RSUD AJIBARANG KABUPATEN BANYUMAS

Erza Genatrika^{1*)}, Achmad Purnomo¹⁾, Edi Prasetyo Nugroho²⁾

¹ Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

² Fakultas Ekonomika dan Bisnis Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Latar Belakang : Instalasi Farmasi sebagai salah satu unit pelayanan utama di rumah sakit memegang peranan penting guna meningkatkan mutu kehidupan pasien, untuk itu harus mampu memberikan pelayanan yang berkualitas tanpa memandang status ekonomi pasien baik itu pasien umum maupun pasien peserta jamkesmas.

Tujuan : Menganalisis perbedaan kualitas pelayanan pasien rawat jalan umum dengan peserta jamkesmas di Instalasi Farmasi RSUD Ajibarang yang ditinjau dari lima dimensi SERVQUAL.

Metode : Jenis penelitian adalah noneksperimental dengan rancangan *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *purposive sampling* sebanyak 100 responden dan alat pengumpulan data menggunakan kuesioner. Analisis data yang digunakan meliputi analisis statistik deskriptif, analisis *gap*, dan uji MANOVA dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil dan Pembahasan : Dimensi SERVQUAL yang memiliki *gap* terbesar menurut pasien umum adalah *responsiveness* (-0,37), sedangkan menurut pasien peserta jamkesmas adalah dimensi *tangible* (-0,35). Berdasarkan uji MANOVA menunjukkan ada perbedaan kualitas pelayanan pada dimensi *tangible*, *responsiveness*, *reliability*, *assurance*, dan *emphaty* secara bersama-sama antara pasien umum dengan peserta jamkesmas di Instalasi Farmasi RSUD Ajibarang ($p = 0,000$).

Kesimpulan : Terdapat perbedaan kualitas pelayanan pada dimensi *tangible*, *responsiveness*, *reliability*, *assurance*, dan *emphaty* secara bersama-sama antara pasien umum dengan peserta jamkesmas di Instalasi Farmasi RSUD Ajibarang.

Kata kunci : kualitas pelayanan, jamkesmas, umum, uji MANOVA.

ABSTRACT

Background : Pharmacy installation as a part of the main service in hospital takes an important role to increase the quality of patient life, so it must be able to give the best quality service without differentiate their economic status, whether they out of pocket patient or jamkesmas patient.

Objective : To analyze the difference service quality of outpatient between out of pocket patient and jamkesmas patient which was studied based on the five SERVQUAL dimensions.

Method : This research was nonexperimental with the cross sectional design. Sampling technique using purposive sampling method. There were 100 respondents and it used questioner in collecting the data. The data analysis which was used comprised descriptive statistic analysis, gap analysis and MANOVA test of significance level 95%.

Result : The biggest gap based on out of pocket patient was responsiveness dimension (-0,37). While based on the jamkesmas patient was tangible dimension (-0,35). Based on MANOVA test shows there were differentiation service quality in tangible, responsibility, assurance and empathy dimensions on the same time between out of pocket patient and jamkesmas patient at pharmacy installation of RSUD Ajibarang ($p = 0,000$).

Conclusion : There were differentiation service quality in tangible, responsibility, assurance and empathy dimensions on the same time between out of pocket patient and jamkesmas patient at pharmacy installation of RSUD Ajibarang.

Keywords : service quality, jamkesmas, out of pocket, MANOVA test.

Pendahuluan

Kesehatan adalah salah satu unsur kualitas hidup yang sesungguhnya merupakan tujuan dan sasaran pokok pembangunan manusia seutuhnya yang bertujuan untuk meningkatkan kesadaran, kemauan, dan kemampuan untuk hidup sehat bagi setiap penduduk agar dapat terwujud derajat kesehatan masyarakat yang optimal, termasuk pelayanan kesehatan yang dilaksanakan secara komprehensif pada fasilitas pelayanan kesehatan seperti rumah sakit (Anonim, 1992).

Rumah sakit adalah salah satu sarana kesehatan tempat menyelenggarakan upaya kesehatan. Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS) sebagai salah satu unit pelayanan utama di rumah sakit memegang peranan penting guna meningkatkan mutu kehidupan individu penderita dan anggota masyarakat, untuk itu Apoteker sebagai Kepala Instalasi Farmasi harus mampu mewujudkan pelayanan yang bermutu tinggi sesuai dengan kompetensi dan wewenang yang dimilikinya. Pelayanan IFRS yang bermutu harus menjadi perhatian dari pimpinan rumah sakit karena mutu pelayanan farmasi memberikan pengaruh pada perkembangan rumah sakit secara menyeluruh. Pelayanan yang berkualitas kepada pasien dapat ditinjau dari lima dimensi SERVQUAL yang diadopsi dari Parasuraman, *et al* (1988), diantaranya yaitu *reliability*, *responsiveness*, *assurance*, *emphaty*, dan *tangible*.

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Ajibarang Kabupaten Banyumas adalah sebuah rumah sakit yang pada awalnya merupakan Unit Rawat Inap Puskesmas I menjadi Rumah Sakit Umum Kelas C berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan RI No 447/Menkes/SK/IV/2010. Pasien rawat jalan yang mendapatkan pelayanan di IFRSUD Ajibarang terdiri dari lima kelompok berdasarkan jenis kepesertaan yaitu pasien umum, jamkesmas, askes sosial, SKTM dan jamsostek. Pasien umum adalah pasien yang dianggap mampu untuk mendapatkan pelayanan kesehatan yang layak dengan biaya sendiri sehingga merupakan sumber penghasilan langsung bagi Rumah Sakit. Sedangkan, pasien peserta jamkesmas adalah pasien yang merupakan masyarakat miskin dan tidak mampu sehingga perlu bantuan sosial dari pemerintah untuk mendapat pelayanan kesehatan yang layak, serta dengan standar biaya pelayanan terendah yang tentunya hanya memberikan sedikit *income* pada rumah sakit.

Berdasarkan Laporan Tahunan RSUD Ajibarang Kabupaten Banyumas tahun 2009, jumlah kunjungan pasien rawat jalan umum dan peserta jamkesmas diketahui memiliki jumlah kunjungan tertinggi yaitu masing-masing sebanyak 7943 dan 7974 orang, kemudian diikuti dengan pasien askes (3237 orang), pasien dengan SKTM (130 orang), dan pasien jamsostek (424 orang). Selanjutnya, rata-rata jumlah kunjungan pasien rawat jalan pada tahun 2007 sebanyak 17 orang/hari, pada tahun 2008 sebanyak 42 orang/hari dan pada tahun 2009 sebanyak 80 orang/hari. Berdasarkan data tersebut, menunjukkan bahwa jumlah kunjungan pasien rawat jalan di RSUD Ajibarang semakin meningkat untuk tiap tahunnya (Anonim, 2009).

Hal ini tentunya akan berpengaruh pada jumlah pasien yang akan menebuskan resepnya ke Instalasi Farmasi RSUD Ajibarang. Untuk itu, sebaiknya pihak Instalasi Farmasi sebagai unit pelayanan utama di rumah sakit harus selalu memberikan pelayanan farmasi yang berkualitas agar jumlah resep yang masuk ke Instalasi Farmasi RSUD tersebut terus meningkat. Keluhan dari pasien terhadap pelayanan Instalasi Farmasi RSUD Ajibarang diantaranya obat yang kurang lengkap, pemberian informasi obat yang kurang jelas, ruang tunggu yang kurang nyaman, pelayanan yang kurang cepat, dan prosedur yang berbelit-belit.

Keluhan-keluhan tersebut terjadi pada pasien umum maupun pasien peserta jamkesmas, namun mengenai pelayanan yang kurang cepat dan prosedur pelayanan yang berbelit-belit lebih sering diungkapkan oleh pasien peserta jamkesmas. Walaupun demikian, pasien peserta jamkesmas memiliki jumlah kunjungan tertinggi dan sama dengan pasien umum meskipun latar belakang ekonomi pasien tersebut berbeda. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan evaluasi perbedaan kualitas pelayanan yang diberikan pada pasien rawat jalan umum dan peserta jamkesmas di Instalasi Farmasi RSUD Ajibarang yang ditinjau dari lima dimensi SERVQUAL yang meliputi *tangible*, *reliability*, *assurance*, *responsiveness*, dan *emphaty* (Parasuraman *et al.*, 1988).

Metodologi Penelitian

Bahan dan Alat

Bahan dan sumber data dalam penelitian ini diperoleh dengan melakukan survei di Instalasi Farmasi RSUD Ajibarang. Alat penelitian yang digunakan adalah kuesioner yang diadopsi dari Parasuraman *et al.*, 1988 dan secara keseluruhan berjumlah 50 butir pertanyaan.

Prosedur Pelaksanaan

Penelitian ini merupakan penelitian noneksperimental dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien atau keluarga pasien rawat jalan umum dan peserta jamkesmas yang telah mengambil obat di Instalasi Farmasi RSUD Ajibarang. Pengambilan sampel menggunakan metode *nonpropability sampling* dengan *purposive sampling* (Sugiyono, 2007). Sampel yang digunakan berjumlah 100 orang (Lemeshow *et al.*, 1997).

Variabel bebas adalah kelompok pasien rawat jalan berdasarkan jenis kepesertaan yaitu pasien umum dan pasien peserta jamkesmas. Selanjutnya, variabel terikat adalah kualitas pelayanan yang ditinjau dari lima dimensi SERVQUAL antara lain *tangible*, *reliability*, *responsiveness*, *assurance*, serta *emphaty* (Parasuraman *et al.*, 1988). Data yang diperoleh dianalisis berdasarkan metode SERVQUAL untuk mengetahui *gap* antara *perceived service* dengan *expected service* (Parasuraman *et al.*, 1985), analisis harapan-kinerja untuk menetapkan dimensi SERVQUAL yang menjadi prioritas dalam perbaikan kualitas pelayanan di IFRSUD Ajibarang (Martilla and James, 1977), selanjutnya dilakukan pengujian statistik MANOVA untuk mengetahui perbedaan kualitas pelayanan antara pasien rawat jalan umum dengan peserta jamkesmas di IFRSUD Ajibarang.

Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai rata-rata *gap* tertinggi menurut pasien umum terdapat pada dimensi *responsiveness* sebesar -0,37, dimana pasien tersebut mengharapkan atribut pelayanan yang lebih cepat, tersedianya petugas farmasi yang cukup pada jam-jam sibuk, serta pemanggilan pasien sesuai dengan nomer antrian supaya pengambilan obat dapat berjalan dengan tertib. Urutan dimensi kualitas pelayanan menurut pasien umum yang mempunyai *gap* terbesar selanjutnya adalah *tangible*, *reliability*, *emphaty*, dan *assurance*, dilihat pada tabel 1. Urutan tersebut dapat dijadikan oleh pihak IFRSUD Ajibarang sebagai urutan prioritas dalam meningkatkan kualitas pelayanan di IFRSUD Ajibarang.

Tabel 1. Rata-rata Persepsi, Harapan dan *Gap* Tiap Dimensi SERVQUAL menurut Pasien Umum dan Peserta Jamkesmas di IFRSUD Ajibarang.

Dimensi	Pasien Umum		<i>Gap</i>	Peserta Jamkesmas		<i>Gap</i>
	Nilai Rata-rata			Nilai Rata-rata		
	Persepsi	Harapan		Persepsi	Harapan	
<i>Tangibles</i>	2,72	3,08	-0,36	2,715	3,06	-0,35
<i>Reliability</i>	2,80	3,04	-0,24	2,85	2,96	-0,11
<i>Responsiveness</i>	2,68	3,05	-0,37	2,82	3,00	-0,17
<i>Assurance</i>	2,96	2,98	-0,02	2,93	2,96	-0,03
<i>Emphaty</i>	2,79	3,02	-0,23	2,88	2,99	-0,11
Rerata	2,79	3,03	-0,24	2,84	2,99	-0,15

Menurut pasien peserta jamkesmas, dimensi *tangible* memiliki nilai rata-rata harapan tertinggi serta *gap* terbesar yaitu -0,35. Urutan dimensi kualitas pelayanan menurut pasien peserta jamkesmas yang mempunyai *gap* terbesar selanjutnya adalah *responsiveness*, *reliability*, *emphaty*, dan *assurance*, dilihat pada tabel 1. Urutan tersebut dapat dijadikan oleh pihak IFRSUD Ajibarang sebagai urutan prioritas dalam meningkatkan kualitas pelayanan di IFRSUD Ajibarang. Nilai *gap* negatif tersebut menunjukkan bahwa pelayanan IFRSUD Ajibarang belum dapat memenuhi harapan pasien jamkesmas dikarenakan atribut pelayanan seperti fasilitas fisik yang ada masih dianggap kurang memadai, peralatan dan teknologi yang belum maksimal, jumlah tempat duduk di ruang tunggu yang masih kurang dan belum tersedianya televisi.

Harapan pasien yang tinggi terhadap dimensi *tangible* ini juga terjadi pada pasien umum. Beberapa saran yang diberikan dari pasien umum dan pasien peserta jamkesmas untuk dapat meningkatkan kualitas pelayanan khususnya pada dimensi *tangible*, yaitu perlunya pemindahan lokasi IFRSUD Ajibarang dengan jumlah loket pelayanan yang cukup, menambah jumlah tempat duduk dan televisi di ruang tunggu IFRSUD Ajibarang, lokasi IFRSUD Ajibarang tidak terletak dekat dengan WC, meningkatkan kebersihan disekitar ruang tunggu IFRSUD Ajibarang.

Dimensi *assurance* adalah dimensi yang dianggap memiliki kinerja pelayanan paling maksimal dengan nilai rata-rata *gap* terkecil baik menurut pasien umum dan peserta jamkesmas, masing-masing nilainya sebesar yaitu -0,02 dan -0,03. Kinerja petugas IFRSUD Ajibarang pada dimensi ini dianggap maksimal karena pasien merasa petugas IFRSUD Ajibarang merahasiakan status penyakit pasien dan memiliki kehati-hatian dalam pengecekan obat sebelum diserahkan kepada pasien sehingga mampu menumbuhkan rasa percaya pada pasien RSUD Ajibarang. Meskipun demikian, pada dimensi ini belum memenuhi harapan pasien umum karena ada beberapa atribut pelayanan masih memiliki *gap* negatif.

Secara umum dapat disimpulkan bahwa nilai rata-rata harapan pasien umum dan pasien peserta jamkesmas pada masing-masing dimensi SERVQUAL masih jauh lebih besar dibandingkan dengan

nilai rata-rata kinerja pelayanan yang diberikan oleh IFRSUD Ajibarang. Hal itu dibuktikan dengan nilai rata-rata *gap* yang negatif. Maka dari itu dapat dinyatakan bahwa harapan pasien dari lima dimensi SERVQUAL tersebut belum ada satupun yang dapat terpenuhi, karena idealnya nilai *gap* adalah 0 saat kinerja pelayanan sudah sesuai dengan harapan pasien.

Dalam hal ini IFRSUD Ajibarang yang dijadikan sebagai lokasi penelitian harus lebih mengupayakan kesadaran semua staf akan makna kualitas sehingga akan tercapai proses perbaikan terus-menerus. Prioritas perbaikan atau peningkatan pada masing-masing dimensi SERVQUAL ini didasarkan pada nilai *gap*, seperti yang sudah diuraikan sebelumnya yaitu dimana semakin besar nilai negatif suatu *gap* pada suatu dimensi pelayanan, semakin besar pula prioritas peningkatan pelayanan dimensi pelayanan tersebut. Untuk menetapkan dimensi SERVQUAL yang menjadi prioritas dalam perbaikan kualitas pelayanan di IFRSUD Ajibarang dapat digunakan matriks harapan-kinerja. Hasil yang diperoleh dari matriks tersebut yaitu dimensi *responsiveness* dan dimensi *tangible* yang menjadi prioritas utama (kuadran I) dalam upaya perbaikan kualitas pelayanan di IFRSUD Ajibarang. Dengan upaya perbaikan pada kedua dimensi ini maka pasien tersebut akan merasa terpenuhi harapannya dan pada akhirnya menjadi pelanggan setia bagi IFRSUD Ajibarang.

Untuk mengetahui perbedaan kualitas pelayanan pada kelima dimensi SERVQUAL secara bersama-sama yang signifikan antara pasien umum dengan pasien peserta jamkesmas digunakan analisis *Multivariate Analysis Of Variance* (MANOVA) dengan bantuan program SPSS *For Windows Release 16*. Analisis data diawali dengan pengujian matrik varians untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan matrik varians dari variabel atau tidak. Apabila dari uji tersebut terbukti bahwa tidak terdapat perbedaan matrik varians dari variabel, maka hal ini memenuhi asumsi MANOVA sehingga analisis data dapat dilanjutkan (Priyatno, 2008).

Nilai signifikansi dalam *Box' Test* menunjukkan nilai sebesar 0,081 ($p > 0,05$), yang berarti matrik varians pada variabel dependen yakni dimensi *tangible*, *reliability*, *responsiveness*, *assurance* dan *emphaty* adalah tidak terdapat perbedaan untuk setiap jenis kepesertaan. Selanjutnya, nilai signifikansi dengan menggunakan *Levene's Test* pada masing-masing dimensi *tangible*, *reliability*, *responsiveness*, *assurance*, dan *emphaty* memiliki nilai sebesar 0,937; 0,343; 0,673; 0,283 dan 0,944 ($p > 0,05$). Berdasarkan data tersebut, maka hal ini memenuhi asumsi MANOVA bahwa masing-masing dimensi SERVQUAL secara individu memiliki varians yang sama sehingga analisis data dapat diteruskan dengan menggunakan MANOVA.

Hasil pengolahan data secara statistik menggunakan MANOVA menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,0001 ($p < 0,05$), maka dapat disimpulkan bahwa H_0 ditolak, yang berarti bahwa kualitas pelayanan pada masing-masing dimensi *tangible*, *reliability*, *responsiveness*, *assurance* dan *emphaty* secara bersama-sama menunjukkan perbedaan yang signifikan antara pasien umum dengan pasien peserta jamkesmas. Selanjutnya, pada output *Test of Between Subject Effect* dapat diketahui tidak semua dimensi SERVQUAL menunjukkan $p < 0,05$, dapat dilihat pada tabel 2.

Nilai signifikansi pada dimensi *reliability*, *responsiveness* dan *emphaty* masing-masing sebesar 0,007; 0,000; dan 0,017 yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara pasien umum dengan pasien peserta jamkesmas pada dimensi-dimensi SERVQUAL tersebut ($p < 0,05$). Masing-masing dimensi tersebut memiliki *gap* sebesar -0,24; -0,37; dan -0,23 menurut pasien umum, sedangkan menurut pasien peserta jamkesmas adalah sebesar -0,11; -0,17; dan -0,11. Hal tersebut tidak sejalan dengan dimensi *tangible* dan *assurance*. *Gap tangible* dan *gap assurance* menurut pasien umum masing-masing adalah sebesar -0,36 dan -0,02, sedangkan *gap tangible* dan *gap assurance* menurut pasien peserta jamkesmas masing-masing adalah sebesar -0,35 dan -0,03. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara pasien umum dengan pasien peserta jamkesmas pada dimensi *tangible* dan *assurance* ($p > 0,05$).

Tabel 2. Hasil Test of Between Subject Effects

Dimensi	Sig.	Jenis Kepesertaan	
		Gap Pasien Umum	Gap Pasien Peserta Jamkesmas
<i>Tangible</i>	0,892	-0,36	-0,35
<i>Reliability</i>	0,007	-0,24	-0,11
<i>Responsiveness</i>	0,000	-0,37	-0,17
<i>Assurance</i>	0,772	-0,02	-0,03
<i>Emphaty</i>	0,017	-0,23	-0,11

Kesan, kritik dan saran yang diberikan responden sebagian besar sesuai dengan hasil penelitian, dimana pasien umum dan pasien peserta jamkesmas menganggap pelayanan obat masih belum dapat dilakukan dengan cepat dan fasilitas fisik di IFRSUD Ajibarang masih belum memadai. Saran-saran

yang diberikan oleh pasien sudah seharusnya menjadi perhatian khusus bagi pihak IFRSUD Ajibarang guna meningkatkan kualitas pelayanan secara berkesinambungan di IFRSUD Ajibarang.

Kesimpulan

Secara umum kualitas pelayanan yang ditinjau dari lima dimensi SERVQUAL di IFRSUD Ajibarang Kabupaten Banyumas belum dapat memenuhi harapan pasien umum dan pasien peserta jamkesmas. *Gap* terbesar menurut pasien umum pada dimensi *responsiveness* (-0,37), sedangkan menurut pasien peserta jamkesmas adalah dimensi *tangible* (-0,36). Kualitas pelayanan pada dimensi *tangible*, *reliability*, *responsiveness*, *assurance* dan *emphaty* secara bersama-sama menunjukkan perbedaan antara pasien umum dengan pasien peserta jamkesmas ($p < 0,05$).

Daftar Pustaka

- Anonim, 1992, *Undang-undang Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 1992 tentang Kesehatan*, PT. Saptamitra Widyadinamika, Jakarta.
- Parasuraman, A., Zeithaml, Valerie A., Berry, Leonard L., 1985, SERVQUAL : A Conceptual Model of Service Quality and Its Implication for Future Research, *Journal of Marketing*, Vol 49, pp 41-50.
- Parasuraman, A., Zeithaml, Valerie A., Berry, Leonard L., 1988, SERVQUAL : A Multiple Item Scale For Measuring Consumer Perception of Service Quality, *Journal of Retailing*, Vol.64, January, 12-35.
- Sugiyono, 2007, *Statistika Untuk Penelitian*, CV Alfabeta, Bandung.
- Priyatno, D., 2008, *Mandiri Belajar SPSS*, Mediakom, Yogyakarta.
- Lemeshow, S., Hosmer, D.W., Klar, J., Lwanga, S.K., 1997, *Besaran Sampel dalam Penelitian Kesehatan*, 55, diterjemahkan oleh Dibylo Pramono, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Martilla, J.A., and James, J.C., 1977, Importance-Performance Analysis, *Journal of Marketing*, Vol 41, No 1, pp 77-79.

Notulen :

Pertanyaan :

1. Bagaimana kelanjutan dari analisis GAP yang dilakukan pada daerah yang berbeda?

Jawaban :

1. Peneliti menyarankan pada RS untuk melakukan peningkatan pada dimensi *tangible* dan *responsiveness*

**KAJIAN PENERAPAN *HOUSE OF QUALITY* (HOQ)
UNTUK MENINGKATKAN KUALITAS LAYANAN KESEHATAN:
Studi di GMC Health Center Yogyakarta**

Yurista Septiani Dewi¹, Achmad Purnomo¹, Edi Prasetyo Nugroho²

¹Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²Fakultas Ekonomika dan Bisnis Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Latar Belakang: GMC adalah badan pengelola kesehatan yang menjamin kesehatan civitas akademika yang harus melakukan perbaikan terus menerus. *Quality Function Deployment* (QFD) merupakan alat yang digunakan untuk mengukur *Total Quality Management* (TQM) melalui matriks yang disebut *House Of Quality* (HOQ). *Outcome* dari HOQ yang terbentuk dapat digunakan untuk perbaikan bagi Pihak Manajemen GMC.

Tujuan :Penelitian bertujuan untuk mengkaji penerapan QFD melalui desain HOQ yang merupakan bagian dari TQM untuk meningkatkan kualitas layanan GMC.

Metodologi Penelitian:Lokasi Penelitian adalah GMC Health Center Yogyakarta. Penelitian dilakukan dengan menggunakan 2 sampel yaitu pelanggan eksternal yang berjumlah 100 dan pelanggan internal yang berjumlah 10. Penelitian dengan desain *House of Quality* didahului dengan *servqual*, dilanjutkan dengan wawancara dengan *top manager* kemudian pembentukan *house of Quality* dan analisa *House of Quality*.

Hasil dan Pembahasan:Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat tiga aspek yang harus diprioritaskan untuk diperbaiki oleh Pihak GMC yaitu Aspek Pelayanan Kefarmasian yang meliputi 4 atribut dengan *gap* tertinggi yaitu kelengkapan persediaan obat-obatan 6,21 sedangkan ketersediaan apoteker yang merupakan tuntutan konsumen dijawab oleh pihak manajemen GMC dengan nilai tingkat kesulitan yang tinggi. Dilihat dari nilai *relative weight and percent* 106,61 dapat disimpulkan bahwa pengadaan apoteker mempunyai nilai tertinggi atas harapan konsumen.dalam aspek kefarmasian. Aspek Lain yang perlu diperbaiki adalah keramahan dan ketanggapan serta aspek waktu.Dimensi *emphaty* dalam hal ini pelayanan yang sopan,ramah dan kompeten merupakan nilai tertinggi pada *technical descriptors* yaitu 538,397 yang dapat dilakukan pihak GMC untuk memenuhi tuntutan konsumen dalam semua aspek. Kendala sistemik dalam menerapkan *House of Quality* yang telah terbentuk adalah keterbatasan dana dan keterbatasan SDM.

Kesimpulan : Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat tiga aspek yang harus diprioritaskan untuk diperbaiki oleh Pihak GMC yaitu Aspek Pelayanan Kefarmasian, keramahan dan ketanggapan serta aspek waktu.

Kata Kunci: Service Quality, Total Quality Management, Quality Function Deployment, House Of Quality

ABSTRACT

Background: GMC is an organization that provide health assurance for academicians in UGM. As a health assurance, GMC should increase their quality. Quality Function Deployment (QFD) is a part of Total Quality Management (TQM) tool that can use for measure TQM by House of Quality (HOQ) design. Objective: The aim of this study is to analyze the implementation of HOQ. Research Method: This study located in GMC Health Center of Yogyakarta. The research was conducted using 2 samples. The samples consist of 100 external customers and 10 internal customers. This research followed by interviews with top managers to build house of Quality. And then build house of quality, finally analyze the attribute that must be repaired by management of GMC. Results and Discussion: The results showed that there were three aspects that should be prioritized by GMC. The first aspect is pharmaceutical care that include 4 attributes. The highest gap of this aspect completeness of drug supplies 6.21 and the availability of a pharmacist that was consumer value answered by the management GMC with the high level of difficulty. From the relative weight score 106.61 percent can be showed that the availability of pharmacist has the highest value on the customer expectations for this aspects. The other aspects that must be improved are the emphaty and responsiveness and time. Emphaty dimension has the the highest value of technical descriptors 538.397 that can be done by the GMC for complete customer expectations in all aspects. Systemic obstacle for implement the House of Quality were financial and human resources. Conclusion: The results showed that there are three aspects that should be prioritized for by GMC Pharmaceutical care, emphaty and responsiveness and then time aspect.

Keywords: Service Quality, Total Quality Management, Quality Function Deployment, House Of Quality

Pendahuluan

Kesehatan merupakan salah satu aspek penting yang menunjang produktivitas dan menghasilkan sumber daya manusia yang berkualitas. Di dalam Undang-Undang Kesehatan Republik Indonesia Nomor 36 tahun 2009, disebutkan bahwa kesehatan merupakan salah satu hak asasi manusia dan salah satu unsur kesejahteraan yang harus diwujudkan sesuai dengan cita-cita bangsa Indonesia sebagaimana dimaksud dalam Pancasila dan Undang-Undang Dasar Negara Republik Indonesia Tahun 1945 (Anonim, 2009). Oleh karena itu, setiap kegiatan dan upaya untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat yang setinggi-tingginya dilaksanakan berdasarkan prinsip nondiskriminatif, partisipatif, perlindungan, dan berkelanjutan, sangat penting artinya bagi pembentukan sumber daya manusia Indonesia yang berkualitas, peningkatan ketahanan dan daya saing bangsa, serta pembangunan nasional.

Salah satu sarana dan fasilitas penunjang yang diberikan oleh Universitas Gadjah Mada adalah bidang kesehatan. Hal tersebut diperlukan mengingat sebagian besar mahasiswa UGM adalah pendatang dari luar Yogyakarta. Seluruh kegiatan tidak akan dapat dilaksanakan dengan baik dan bahkan akan mengganggu kegiatan perkuliahan atau aktivitas belajar dan mengajar apabila kesehatan mahasiswa tersebut terganggu. Disamping itu biaya kesehatan yang terus meningkat merupakan beban yang sangat berat apabila harus ditanggung sendiri oleh mahasiswa yang bersangkutan. Untuk mengatasi hal tersebut dibentuklah GMC *Health Center* yang memberikan pusat pelayanan kesehatan melalui program asuransi kesehatan wajib.

Quality Function Deployment (QFD) adalah salah satu alat yang digunakan untuk mengukur TQM, karena QFD mempunyai arti bahwa sebuah sistem untuk menerjemahkan keinginan pelanggan pada desain yang ditargetkan (Mazur, 1993). QFD digunakan pada awal proses desain untuk membantu menetapkan sesuatu yang dapat memuaskan pelanggan dan bagaimana arah penyebaran usaha-usaha yang berkualitas (Barry dan Heizer, 2006). Dalam penelitian konteks QFD digunakan untuk mengukur kualitas pelayanan jasa, dalam hal tersebut adalah kualitas pelayanan kesehatan, dengan *outcome* utama, yaitu tingkat kepuasan konsumen yang diwujudkan dengan status keluaran kesehatan yang meningkat disertai kepuasan atas fasilitas pelayanan yang diberikan oleh GMC.

Untuk mendapatkan suara pelanggan yang mencerminkan persepsi konsumen dalam hal kualitas pelayanan digunakan pendekatan *servqual*. Metode *servqual* tersebut digunakan untuk menganalisis kesesuaian antara persepsi dan harapan konsumen, sedangkan untuk mendapatkan prioritas respon teknis sesuai dengan prioritas kebutuhan layanan yang diinginkan konsumen serta sesuai dengan kemampuan GMC, digunakan metode QFD melalui desain HOQ.

Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian tentang kajian penerapan *House of Quality* (HOQ) untuk meningkatkan kualitas layanan kesehatan studi di GMC *Health Center*. Penerapan HOQ merupakan tantangan GMC sebagai layanan kesehatan yang bersifat *not for profit* untuk dapat menyediakan layanan kesehatan yang sesuai dengan kebutuhan konsumen sehingga pada akhirnya kualitas GMC akan meningkat.

Metode Penelitian

Penelitian menggunakan rancangan penelitian studi kasus yang bersifat deskriptif terhadap data yang dihimpun. Lokasi penelitian adalah GMC *Health Center* Yogyakarta. Pasien yang dijadikan sampel adalah pelanggan internal, karyawan mewakili unit pelayanan klinik, pelanggan eksternal adalah Mahasiswa UGM sebagai peserta GMC rawat jalan tingkat pertama di GMC *Health Center* yang berjumlah 100. Penelitian didahului dengan SERVQUAL, kemudian dilanjutkan penyusunan *House Of Quality* dan terakhir Analisis *House of Quality*.

Hasil dan Pembahasan

1. Analisis *House Of Quality* (HOQ)

Penelitian yang didahului dengan SERVQUAL menghasilkan data bahwa nilai *gap* dari 27 atribut adalah negatif. Hal tersebut ditindaklanjuti dengan pembentukan *House of Quality*. Berdasarkan nilai-

nilai yang diperoleh pada *House of Quality* bahwa ada 3 aspek yang harus ditingkatkan GMC Health Center :

a. Aspek Pelayanan Kefarmasian

Terdapat 4 atribut kuesioner yang termasuk dalam aspek kefarmasian. Beberapa penilaian *customer* dalam aspek pelayanan kefarmasian GMC Health Center tercermin dalam desain *House of Quality* sebagai berikut.

Tabel I. Nilai Atribut dalam Aspek Pelayanan Kefarmasian

<i>Customer Requirements</i>	Nilai Perbedaan antara Persepsi dan Harapan	Nilai Tingkat Kepentingan	Nilai Harapan	Nilai <i>Sales point</i>	Nilai Perbandingan Harapan dengan Persepsi	<i>Absolute Weight and Percent</i>
Perhatian seorang asisten apoteker dalam membantu setiap kesulitan saya dalam meminum obat	-0,58	3,34	3,33	1,5	1,33	6,67
Asisten apoteker yang tanggap atas pertanyaan pasien	-0,72	3,40	3,42	1,5	1,27	6,25
Persediaan Obat di Klinik GMC	-0,84	3,13	3,44	1,5	1,32	6,21
Segala informasi yang diberikan oleh asisten apoteker mudah dipahami	-0,42	3,32	3,32	1,5	1,15	5,70

Sumber: Data primer yang diolah melalui *Microsoft excel*

Berdasarkan data yang ada pada tabel, dapat disimpulkan bahwa aspek pelayanan kefarmasian di GMC Health Center dinilai kurang oleh konsumen. Perbedaan antara persepsi dengan harapan yang bernilai negatif menunjukkan bahwa harapan pasien akan pelayanan kefarmasian di GMC belum terpenuhi, hal ini diperkuat nilai tingkat penjualan 1,5, yang berarti bahwa atribut-atribut ini berdampak besar pada kenaikan jumlah pasien. Berdasarkan perhitungan pada nilai bobot total bahwa atribut tersebut memiliki prioritas untuk segera diperbaiki.

Pihak GMC tidak mengalami kesulitan dalam hal kelengkapan persediaan obat-obatan. Pelaksanaan atribut tersebut dibutuhkan perhitungan secara teliti pada *stock opname* di akhir bulan. Pengadaan obat dilakukan secara langsung karena GMC bekerja sama dengan 4 apotek seperti apotek UGM, Kosudgama, Puji Waras dan Fisifarma. Persediaan obat yang lengkap sesuai dengan formularium sebagai jawaban atas pertanyaan pasien akan dilaksanakan oleh pihak GMC didahului dengan perencanaan yang matang. Perencanaan dilakukan dengan menghitung kebutuhan obat yang dipakai pada bulan kemarin dibagi dengan tren penyakit terbanyak kemudian disusun rencana pada bulan berikutnya dan diajukan pada Direktur Pelayanan Medis. Perencanaan dilakukan oleh asisten apoteker. Pemesanan dalam bentuk surat pesanan ditujukan pada apotek-apotek yang telah ditunjuk. Pengadaan obat berdasarkan pada formularium. Formularium ini merupakan formularium edisi ke II dan akan direvisi pada tahun 2012. Formularium direvisi menurut kebutuhan, tren penyakit dan perubahan harga.

Pihak GMC mengalami kesulitan dalam hal pengadaan apoteker. Terdapat 4 pasal pada PP No 51 Tahun 2009 yang sangat berpengaruh dalam aspek pelayanan kefarmasian terkait dengan GMC sebagai salah satu sarana kesehatan, dimana peranan apoteker sangat diperlukan dalam melakukan pekerjaan-pekerjaan kefarmasian pada sarana pelayanan kesehatan. Adanya kesenjangan (*gap*) yang bernilai negatif dapat diartikan bahwa harapan konsumen terhadap aspek kefarmasian di GMC belum

terpenuhi. *Gap* terbesar dari ke 4 atribut adalah mengenai kelengkapan persediaan obat-obatan di GMC, hal ini membuktikan bahwa pengelolaan sediaan farmasi di GMC belum berjalan dengan baik. Proses pengelolaan sediaan farmasi dan penyusunan formularium GMC yang merupakan tugas dan tanggung jawab apoteker tidak dapat digantikan oleh asisten apoteker. Aspek pelayanan kefarmasian perlu diperhatikan oleh Pihak GMC untuk segera ditindaklanjuti.

b. Aspek Keramahan dan Ketanggapan

Menurut Azwar, bagi pemakai jasa pelayanan kesehatan kualitas layanan kesehatan sangat terkait dengan keramahan petugas dalam melayani pasien (Terdapat 3 atribut yang memiliki nilai *absolute weight and percent* tertinggi).

Tabel II. Nilai-Nilai *Customer Requirement* pada Aspek Keramahan dan Ketanggapan

<i>Customer requirement</i>	Nilai Perbedaan antara Persepsi dan Harapan	Nilai Tingkat Kepentingan	Nilai Harapan	Nilai <i>Sales point</i>	Nilai Perbandingan Harapan dengan Persepsi	<i>Absolute Weight and Percent</i>
Dokter melayani pasien dengan ramah	-0,51	3,43	3,41	1,5	1,176	6,051
Ketepatan dalam kecepatan pemeriksaan kesehatan oleh dokter	-0,28	3,47	3,58	1,5	1,085	5,647
Monitoring secara berkelanjutan terhadap kesehatan pasien	-0,57	3,12	3,37	1,5	1,204	5,635

Sumber: Data Primer yang diolah melalui Microsoft Excel

Keramahan dokter dalam melayani pasien merupakan atribut yang memiliki nilai *absolute weight and percent* tertinggi dalam aspek keramahan dan ketanggapan. Pengadaan dokter yang berpengalaman dan berwawasan luas merupakan salah satu upaya yang dapat ditempuh oleh pihak GMC untuk memenuhi tuntutan konsumen pada atribut tersebut, karena dokter yang berpengalaman dalam menangani kasus pasien akan mampu memahami kondisi psikologi pasien. Cara dokter berkomunikasi sesuai dengan kondisi psikologi pasien merupakan aspek penting dalam atribut keramahan.. Dokter yang memiliki kredibilitas tinggi adalah dokter yang tanggap dan mampu menyelesaikan kasus pada pasien dengan tepat (Guwandi, 2003).

Ketepatan dalam kecepatan pemeriksaan dokter memiliki nilai *absolute weight and percent* tertinggi kedua yang harus diprioritaskan oleh Pihak GMC menurut suara konsumen. Pengadaan dokter yang berpengalaman dan berwawasan luas merupakan salah satu upaya yang dapat ditempuh oleh pihak GMC untuk memenuhi tuntutan konsumen pada atribut tersebut, terkait dengan beban kerja yang tinggi setiap harinya. Petugas yang dapat memberikan pelayanan secara cepat dan akurat merupakan suatu bentuk ketanggapan petugas terhadap keluhan pelanggan, dan keakuratan merupakan suatu bentuk upaya untuk meminimalkan kesalahan yang ada. (Parasuraman *et al.*, 1988).

Monitoring secara berkelanjutan terhadap status kesehatan pasien merupakan aspek ketanggapan ketiga yang harus diprioritaskan GMC. Monitoring merupakan suatu bentuk ketanggapan tenaga kesehatan dalam memperhatikan perkembangan kesehatan pasien. *Computerized Medical Record* merupakan suatu bentuk dokumentasi di Klinik GMC. Beberapa data lain yang seharusnya ada pada rekam medik tersebut tidak dicantumkan, seperti hasil pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, data-data keefektifan terapi, data mengenai efek samping obat. Monitoring ini penting dilakukan untuk mengetahui kesesuaian terapi dengan diagnosis dengan *outcome* kesehatan pasien yang meningkat. Beberapa kasus kesalahan pengobatan yang terjadi, adanya reaksi efek samping dapat langsung dideteksi apabila dokumentasi dilakukan secara teliti. Jawaban pihak GMC untuk memenuhi tuntutan konsumen dalam hal dengan menjamin keselamatan dan meningkatkan pelaksanaan monitoring secara *continue* pada pasien rawat jalan.

c. Aspek Waktu

Terdapat 3 atribut yang memiliki nilai *absolute weight and percent* tertinggi.

Tabel III. Nilai-Nilai *Customer Requirement* pada Aspek Waktu

<i>Customer Requirements</i>	Nilai Perbedaan antara Persepsi dan Harapan	Nilai Tingkat Kepentingan	Nilai Harapan	Nilai <i>Sales point</i>	Nilai Perbandingan Harapan dengan Persepsi	<i>Absolute Weight and Percent</i>
Ketepatan jadwal dokter spesialis dengan jadwal yang ada	-0,54	3,17	3,24	1,5	1,20	5,71
Ketepatan jadwal dokter umum dengan jadwal yang ada	-0,40	3,15	3,30	1,5	1,14	5,37
Waktu Tunggu di Klinik GMC	-0,23	3,11	3,23	1,2	1,08	4,02

Ketepatan jadwal dokter dan dokter spesialis merupakan aspek waktu dengan nilai *absolute weight and percent* tertinggi. Jawaban Pihak GMC untuk memenuhi tuntutan konsumen dalam adalah dengan penyusunan ulang ketepatan jadwal praktek dokter. Ketepatan jadwal dokter akan berpengaruh pada penanganan keluhan pasien secara cepat dan akurat. GMC dapat mengaplikasikan atribut tersebut hanya saja sering kali terdapat masalah yang terkait dengan jadwal dokter di kantor lain misalnya mengajar dan mengakibatkan sering terlambat datang ke GMC. Hal tersebut juga dialami dokter-dokter dari RS Akademik dan dokter-dokter spesialis yang juga berpraktek di tempat lain.

Waktu tunggu di GMC merupakan aspek waktu dengan nilai *absolute weight and percent* tertinggi kedua. Jawaban Pihak GMC untuk memenuhi atribut tersebut adalah dengan menyediakan dokter dan dokter spesialis yang didatangkan dari luar. Dokter tetap yang dimiliki oleh GMC sebanyak 3 dan dokter spesialis 3. Upaya yang dilakukan GMC untuk mengatasi jumlah pasien yang tinggi adalah dengan adanya dokter tidak tetap yang dipanggil pada saat jumlah kunjungan yang tidak terduga sesuai kebutuhan. Jumlah dokter tetap ini adalah 7. Penambahan dokter spesialis sulit dilakukan, hal yang dapat dilakukan oleh GMC adalah menambah jadwal dokter mata yang semula hanya 1 kali seminggu akan jadi 3 kali satu minggu.

Kesimpulan dan Saran

1. Kesimpulan

Terdapat 3 aspek penting yang harus diprioritaskan oleh GMC *Health Center* menurut nilai-nilai yang ada pada *House of Quality* yaitu :Aspek Pelayanan Kefarmasian, Aspek Keramahan dan Ketanggapan, Aspek Waktu

2. Saran

Merancang pelayanan yang baik untuk melihat dan mengevaluasi kembali bagaimana proses klinik yang diberikan selama ini diberikan, Mengadakan pelatihan terhadap staff dan evaluasi kerja secara *continue*, Lebih fokus terhadap pasien, harus memahami informasi terutama dari pasien sehingga dapat digunakan untuk mengukur dan meningkatkan mutu pelayanan.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2009, *Undang-Undang Republik Indonesia no 36 tahun 2009*,1, Jakarta, Indonesia
 Barry, R dan Heizer, J, 2006, *Manajemen Operasi*, 214, Penerbit Salemba Empat, Jakarta.
 Guwandi, 2003, *Hubungan Dokter, Pasien dan Hukum*, 62,67, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
 Parasuraman , A., Zethaml, V.A., Berry., L.L., 1988, *SERVQUAL : A Multiple Item Scale for Measuring Consumer Perceptions of Service Quality*, *Journal of Retailing*, Vol 64(1), 12-40.
 Mazur. G, 1993, *Quality Function deployment for Medical Device, Based Medical System Symposium, the Sixth Annual IEEE, Computer.*

Notulen :

Pertanyaan :

1. Faktor-faktor apa yang mempengaruhi sehingga atribut kelengkapan obat dan keberadaan apoteker diprioritaskan oleh GMC ?

Jawaban :

1. Pengadaan obat dilakukan oleh AA dengan mereview stok tiap bulan. Karena keterbatasan tenaga AA, maka obat untuk bulan berikutnya menjadi tidak lengkap, pasien harus menebus ke tempat lain. Formularium yang seharusnya disusun oleh Apoteker, disana oleh AA. Wawancara dengan top managemen, menyatakan bahwa tidak dibutuhkan apoteker, karena apoteker hanya digunakan untuk kegiatan *profit taking*.

**PERBEDAAN HARAPAN DAN PERSEPSI PASIEN RAWAT JALAN TERHADAP
PELAYANAN KEFARMASIAN DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA DAN RUMAH
SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA.**

**DIFFERENCE IN OUTPATIENT'S EXPECTATION AND PERCEPTION TOWARD
PHARMACY SERVICE OF RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA AND RUMAH SAKIT
BETHESDA YOGYAKARTA.**

Ni Putu Udayana Antari¹⁾ Achmad Purnomo¹⁾ Sumarni²⁾

¹⁾ Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

²⁾ Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

IFRS harus berupaya untuk memuaskan pasien dengan memberikan layanan kefarmasian yang prima sehingga pasien menjadi loyal dan pemasukan IFRS bisa meningkat. Harapan pasien pada pelayanan di rumah sakit pemerintah tentunya berbeda dengan harapan pasien pada pelayanan di rumah sakit swasta.

Penelitian dilaksanakan dengan metode ServQual (Parasuraman dkk., 1985) melalui penyebaran kuesioner harapan dan persepsi pasien, kepada pasien rawat jalan swadana atau keluarganya di RSUP Dr. Sardjito dan di RS Bethesda. Kepuasan pasien dilihat dari skor ServQual, skor positif menunjukkan responden sangat puas, skor nol menunjukkan responden cukup puas, skor negatif menunjukkan responden tidak puas. Perbedaan harapan pasien dianalisis dengan uji Kruskal Wallis, dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

Skor ServQual menunjukkan nilai negatif untuk RSUP Dr. Sardjito dan RS Bethesda secara umum di semua dimensi. Total harapan pasien di kedua rumah sakit tidak berbeda signifikan. Jika dilihat pola harapan masing-masing rumah sakit, harapan pasien di RSUP Dr. Sardjito paling tinggi pada dimensi *assurance* dan *reliability*, kedua dimensi *tangibles* dan *responsiveness*, yang paling rendah pada dimensi *empathy*. Harapan pasien di Rumah sakit Bethesda paling tinggi pada dimensi *assurance*, keempat dimensi yang lain (*tangibles*, *responsiveness*, *reliability*, dan *empathy*) memiliki peringkat yang sama setelah *assurance*. Jika dibandingkan, harapan pasien di RSUP Dr. Sardjito lebih tinggi pada dimensi *reliability*, harapan pasien RS Bethesda lebih tinggi pada dimensi *empathy*.

Kata kunci : kepuasan pasien, harapan pasien, RSUP Dr. Sardjito, Rumah Sakit Bethesda

ABSTRACT

Pharmacy unit should always strive to satisfy patient by giving excellent pharmacy services so that the patient become loyal and at the same time hospital's income increases. Patient's expectation toward government hospital's services should differ with private hospital's service.

Research is carried out with ServQual method (Parasuraman et al, 1985) through the distribution of expectation and perception questionnaire to self paid outpatient or the family members in RSUP Dr. Sardjito and Rumah Sakit Bethesda. Patient's satisfaction is seen from the gap or the ServQual score. Positive score shows respondent is very satisfied, zero score shows respondent is satisfied, and negative score shows respondent is not satisfied. Difference in patient's expectation is analyzed using Kruskal-Wallis test and Mann Whitney test. ServQual score shows negative value for RSUP Dr. Sardjito and Rumah Sakit Bethesda in all dimensions of the total score for each of the dimensions. Total expectation in both of the hospital is not different significantly. If expectation pattern at each hospital is compared, patient's expectation in RSUP Dr. Sardjito is highest of assurance dimension and reliability, second at tangible and responsiveness dimension, and the lowest at empathy dimension. Patient expectation of Rumah Sakit Bethesda is highest at assurance dimension, the other four dimensions (tangible, empathy, reliability, and responsiveness) is at the same level after assurance. If compared, patient's expectation toward RSUP Dr. Sardjito is significantly higher of reliability dimensions, while patient's expectation toward Rumah Sakit Bethesda is significantly higher at empathy dimension.

Keyword : patient's satisfaction, patient expectation, RSUP Dr. Sardjito, Rumah Sakit Bethesda.

Pendahuluan

Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS) adalah sumber pemasukan yang sangat penting bagi rumah sakit, sehingga pengembangan IFRS akan berdampak langsung pada peningkatan pemasukan rumah sakit. Menurut Crosby dkk. (1990) konsumen yang puas akan kembali pada instansi yang sama dan menjadi loyal pada instansi tersebut (*cit* Lin dkk., 2009).

Kepuasan adalah perasaan senang atau kecewa seseorang yang dihasilkan dari membandingkan persepsi produk yang diterima atau *outcomes*, dihubungkan dengan harapannya (Kotler dan Keller 2006). Harapan/*expectation* diartikan sebagai keinginan supaya menjadi kenyataan, sedangkan persepsi adalah tanggapan (penerimaan) langsung suatu serapan atau proses seseorang mengetahui beberapa hal melalui panca inderanya (Anonim, 1989)

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk menganalisis kualitas pelayanan adalah analisis *gap*. Parasuraman dkk. (1988) mengemukakan lima dimensi pokok kualitas jasa yang dapat diukur sebagai berikut :

1. *Tangibles* (berwujud) meliputi penampilan fisik, peralatan, petugas, dan materi komunikasi.
2. *Reliability* (keandalan) adalah kemampuan untuk melaksanakan jasa yang dijanjikan secara terpercaya dan akurat. Keandalan berhubungan dengan konsistensi kinerja dan ketergantungan
3. *Responsiveness* (daya tangap) adalah kemampuan untuk membantu pelanggan dan memberikan jasa dengan cepat. Daya tangap berhubungan dengan kesiapan karyawan menyediakan layanan jasa, serta menyangkut ketepatan waktu pelayanan.
4. *Assurance* (jaminan) adalah pengetahuan dan kesopanan karyawan serta kemampuan mereka untuk menimbulkan kepercayaan dan keyakinan. Jaminan mencakup kebebasan dari rasa takut, berisiko, dan keraguan.
5. *Empathy* (empati) adalah kesediaan untuk peduli, memberikan perhatian kepada pelanggan, sensitif terhadap harapan konsumen, dan senantiasa berupaya untuk memenuhi kebutuhan konsumen.

Harapan pasien atas pelayanan kefarmasian yang akan diterimanya dibentuk oleh banyak faktor, diantaranya informasi yang diterima pasien dari lingkungan sekitarnya, pengalaman atas penggunaan jasa yang sama sebelumnya, dan kesan pasien atas organisasi yang menyediakan layanan jasa tersebut.

Menurut undang-undang no 44 tahun 2009 tentang rumah sakit, berdasarkan pengelolaannya Rumah Sakit dapat dibagi menjadi Rumah Sakit publik dan Rumah Sakit privat. Tarif pelayanan tertentu bagi rumah sakit publik (milik pemerintah) ditentukan oleh Menteri atau Pemerintah Daerah, sedangkan tarif bagi rumah sakit privat (milik swasta) ditentukan oleh kepala rumah sakit (Anonim, 2009). Ketentuan ini akan mempengaruhi tata kelola rumah sakit.

Harapan atas pelayanan kefarmasian di rumah sakit pemerintah dan rumah sakit swasta akan berbeda. Organisasi rumah sakit swasta yang lebih fleksibel membuat rumah sakit swasta lebih mudah menyesuaikan diri dengan keinginan konsumen.

Penelitian bertujuan untuk mengetahui harapan dan persepsi pasien terhadap pelayanan kefarmasian di RSUP Dr. Sardjito dan di RS Bethesda Yogyakarta. Penelitian juga bertujuan untuk melihat perbedaan antara harapan pasien terhadap pelayanan kefarmasian di RSUP Dr. Sardjito dan di rumah sakit Bethesda Yogyakarta, sehingga dapat dipergunakan sebagai acuan untuk pembuatan rencana strategis manajemen dalam mengelola pelayanan kefarmasian.

Metodologi

Penelitian dilaksanakan dengan metode ServQual (Parasuraman dkk., 1985) melalui penyebaran kuesioner harapan dan persepsi pasien dalam dimensi *tangibles*, *responsiveness*, *reliability*, *empathy* dan *assurance* kepada pasien rawat jalan swadana atau keluarganya di rumah sakit pemerintah (diwakili RSUP Dr. Sardjito) dan rumah sakit swasta (diwakili oleh Rumah Sakit Bethesda). Responden berjumlah 60 orang dari setiap rumah sakit dan harus memenuhi kriteria inklusi. Penentuan sampel dilakukan dengan metode *non probability sampling* tipe *purposive sampling*.

Kepuasan pasien dilihat dari *gap* atau skor ServQual, skor positif menunjukkan responden sangat puas, skor nol menunjukkan responden cukup puas, skor negatif menunjukkan responden tidak puas. Skor dihitung dengan rumus : Skor ServQual = persepsi- harapan. Perbedaan harapan pasien dianalisis dengan uji Kruskal Wallis dan uji Mann Whitney.

Sebelum digunakan sebagai alat penelitian, kuesioner dicobakan pada 30 responden, di luar responden penelitian, untuk menguji validitas dan reliabilitasnya. Pertanyaan-pertanyaan yang

memenuhi syarat akan diikutsertakan sebagai alat penelitian, sedangkan pertanyaan-pertanyaan yang tidak memenuhi syarat akan digugurkan.

Hasil dan Pembahasan

1. Uji validitas kuesioner

Pengujian dilakukan kepada 30 responden. Apabila nilai korelasi "r" hitung $> 0,361$ maka butir instrumen itu dinyatakan valid, dan sebaliknya. Pernyataan yang tidak valid digugurkan, dari 40 butir pernyataan tersisa 26 pernyataan valid yang memenuhi syarat untuk dijadikan instrumen penelitian. Pertanyaan valid kemudian diuji reliabilitasnya.

2. Uji Reliabilitas

Nilai *Cronbach's alpha* yang diperoleh untuk kuesioner harapan yaitu 0,694 sedangkan untuk kuesioner kenyataan (persepsi responden) yaitu 0,626. Nilai *Cronbach's alpha* $> 0,60$ menunjukkan instrumen reliabel dan dapat dipergunakan untuk pengambilan data.

3. Karakteristik responden penelitian RSUP Dr. Sardjito dan Rumah Sakit Bethesda

Responden berjumlah 60 orang dari masing-masing rumah sakit. Karakteristik responden dapat dilihat pada tabel I.

4. Analisis ServQual di RSUP Dr. Sardjito

Semua dimensi menunjukkan *gap* negatif yang menunjukkan harapan responden lebih besar daripada persepsi mereka. Jika diamati skor tiap butir pernyataan, keandalan informasi yang diberikan petugas, menurut responden lebih tinggi daripada pelayanan yang mereka harapkan. Responden merasa informasi yang diberikan oleh petugas bisa dipercaya.

Tabel II. Deskripsi karakteristik responden penelitian berdasarkan jenis kelamin, usia, pendidikan formal, pekerjaan, dan alamat (sumber: data yang diolah)

RSUP Dr. Sardjito			Rumah Sakit Bethesda		
Uraian	Jumlah	Persentase	Uraian	Jumlah	Persentase
Jenis Kelamin :			Jenis Kelamin :		
Laki-laki	21	35 %	Laki-laki	16	27 %
Perempuan	39	65 %	Perempuan	44	73 %
Total	60	100 %	Total	60	100 %
Usia (Tahun) :			Usia (Tahun) :		
17-20	5	8 %	17-20	5	8 %
21-25	12	20 %	21-25	13	22 %
26-30	3	5 %	26-30	11	18 %
31-35	8	13 %	31-35	10	17 %
36-40	5	8 %	36-40	3	5 %
41-45	9	15 %	41-45	6	10 %
46-50	7	12 %	46-50	5	8 %
>50	11	18 %	>50	7	12 %
Total	60	100 %	Total	60	100 %
Pendidikan Formal :			Pendidikan Formal :		
SMA	25	41,67 %	SMA	29	48,33 %
Diploma	9	15,00%	Diploma	5	8,33 %
S1	25	41,67 %	S1	23	38,33 %
S2	1	1,67 %	S2	3	5 %
Total	60	100 %	Total	60	100 %
Pekerjaan :			Pekerjaan :		
Pelajar	12	20 %	Pelajar	15	25 %
Wiraswasta	8	13 %	Wiraswasta	10	17 %
Pegawai Swasta	12	20 %	Pegawai Swasta	14	23 %
PNS	5	8 %	PNS	3	5 %
Guru/dosen	1	18 %	Guru/dosen	6	10 %
Ibu rumah tangga	7	12 %	Ibu rumah tangga	10	17 %
Pensiunan	5	8 %	Pensiunan	2	3 %
Total	60	100 %	Total	60	100 %
Alamat			Alamat		
Yogyakarta	36	60 %	Yogyakarta	48	80 %
Luar Yogyakarta	24	40 %	Luar Yogyakarta	12	20 %
Total	60	100 %	Total	60	100 %

5. Analisis ServQual di Rumah Sakit Bethesda

Setiap dimensi di RS Bethesda masih menunjukkan *gap* negatif. Walaupun demikian ada beberapa butir pernyataan yang menunjukkan tidak adanya *gap*, responden merasa perhatian petugas untuk menanyakan kondisi khusus pasien yang harus diperhatikan dalam penggunaan obat, penjelasan tentang cara penggunaan obat, dan kesediaan petugas untuk menjawab pertanyaan pasien tentang obat sudah sesuai dengan harapan mereka. *Gap* positif menunjukkan persepsi pasien melebihi harapan mereka. *Gap* positif ditemukan pada pernyataan kesesuaian jam buka loket farmasi, kesesuaian penyerahan obat, dan ketersediaan obat di IFRS.

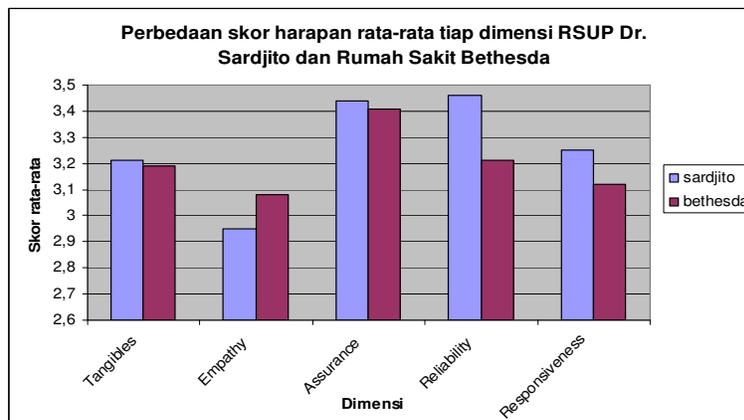
6. Perbedaan Harapan Pasien di RSUP Dr. Sardjito dan Rumah Sakit Bethesda

Secara keseluruhan, harapan pasien RSUP Dr. Sardjito lebih besar daripada harapan pasien Rumah Sakit Bethesda, namun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Perbedaan harapan pasien di RSUP Dr. Sardjito dan Rumah Sakit Bethesda terletak pada pola dimensi yang dijadikan prioritas oleh pasien.

Pola harapan tiap dimensi RSUP Dr. Sardjito menunjukkan bahwa pasien paling banyak berharap pada dimensi *assurance* dan *reliability*. Setelah dimensi *assurance* dan *reliability* pasien banyak berharap pada dimensi *tangibles* dan *responsiveness*. Harapan pasien yang paling kecil jatuh pada dimensi *empathy*.

Berbeda dengan pasien RSUP Dr. Sardjito, pasien Rumah sakit Bethesda paling banyak berharap pada dimensi *assurance*, keempat dimensi yang lain (*tangibles*, *responsiveness*, *reliability*, dan *empathy*) berbeda, namun tidak bermakna.

Gambar 1. menunjukkan perbedaan skor harapan setiap dimensi RSUP Dr. Sardjito dan Rumah Sakit Bethesda.



Gambar 1. Diagram perbedaan skor rata-rata harapan setiap dimensi RSUP Dr. Sardjito dan Rumah Sakit Bethesda

Pada dimensi *empathy* harapan pasien yang berobat di Rumah Sakit Bethesda lebih tinggi daripada harapan pasien yang berobat di RSUP Dr. Sardjito. Pada dimensi *reliability* harapan pasien di RSUP Dr. Sardjito jauh lebih tinggi daripada harapan pasien yang berobat di Rumah Sakit Bethesda.

Harapan pasien RSUP Dr. Sardjito lebih tinggi secara signifikan daripada Rumah Sakit Bethesda butir pernyataan:

1. Ketersediaan brosur-brosur informasi kesehatan.
2. Agar loket farmasi dibuka tepat waktu.
3. Kesesuaian dalam penyerahan obat.
4. Agar tidak harus menunggu lama jika mengambil obat di IFRS.
5. Ketersediaan obat di IFRS
6. Agar petugas IFRS tidak terlihat sibuk ketika berhadapan dengan pasien dan lebih fokus untuk melayani pasien.

Harapan pasien Rumah Sakit Bethesda lebih tinggi secara signifikan daripada RSUP Dr. Sardjito agar petugas IFRS menanyakan pasien jika memiliki alergi atau memiliki kondisi khusus lain yang harus diperhatikan dalam penggunaan obat.

Kesimpulan

Skor ServQual di RSUP Dr. Sardjito dan Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta menunjukkan *gap* negatif pada skor total di semua dimensi. Secara umum harapan pasien di RSUP Dr. Sardjito dan Rumah Sakit Bethesda tidak berbeda secara signifikan. Harapan pasien di RSUP Dr. Sardjito paling tinggi pada dimensi *assurance* dan *reliability*, kedua dimensi *tangibles* dan *responsiveness*, yang paling rendah pada dimensi *empathy*. Harapan pasien di Rumah sakit Bethesda paling tinggi pada dimensi *assurance*, keempat dimensi yang lain (*tangibles*, *responsiveness*, *reliability*, dan *empathy*) memiliki peringkat yang sama setelah *assurance*. Harapan pasien di RSUP Dr. Sardjito lebih tinggi secara signifikan pada dimensi *reliability*, sedangkan harapan pasien Rumah Sakit Bethesda lebih tinggi secara signifikan pada dimensi *empathy*.

Daftar Pustaka

- Parasuraman, A., Zeithaml, A.V., Berry L.L., 1985, A Conceptual Model of Services Quality and Its Implication for Future Research, *Journal of Marketing*, Vol 49, 41-50
- Lin, C.P., Tsai, Y.H., Chiu, C.K., 2009, Modeling Customer Loyalty from an Integrative Perspective of Self-Determination Theory and Expectation-Confirmation Theory, *J Bus Psychol*, **24**, 315-326
- Kotler, P. dan Keller, K. L., 2006, *Marketing Management* 12th Ed, 136, Pearson Prentice Hall, New Jersey.
- Anonim, 1989, *Kamus Besar Bahasa Indonesia*, Balai Pustaka, Jakarta
- Parasuraman, A., Zeithaml, A.V., Berry L.L., 1988, SERVQUAL : a Multiple Item Scale for Measuring Consumer Perceptions of Service Quality, *Journal of Retailing*, vol 64, 2-40
- Anonim, 2009, Undang-undang Republik Indonesia Nomor 44 tahun 2009 tentang Rumah Sakit, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta

Notulen :

Pertanyaan :

1. Bagaimana cara sampling dan berapa jumlahnya?

Jawaban :

1. Sampling dilakukan terhadap 30 orang dengan kriteria minimal 2x mengunjungi RS, pendidikan minimal SMU, usia minimal 17 tahun dan merupakan pasien swasta. Kuisisioner berjumlah 40 pernyataan tetapi hanya 26 yang dianggap valid dan *reliable*, sehingga yang tidak digugurkan.

**PENGEMBANGAN DAN ANALISIS PERSEPSI PENGGUNA
TERHADAP OLAP-GIS DATA APOTEKER
DI PROPINSI DAERAH ISTIMEWA YOGYAKARTA**

Bondan Ardiningtyas¹, Hari Kusnanto², Lutfan Lazuardi³

¹Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

³Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Perguruan tinggi farmasi, dinas kesehatan maupun organisasi profesi, selama ini telah memiliki data apoteker yang cukup memadai, namun data yang ada tersebut belum diolah menjadi informasi yang berguna untuk membantu dalam pengambilan keputusan. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan suatu sistem informasi data apoteker yang dapat dimanfaatkan oleh semua instansi terkait dalam meningkatkan kualitas pelayanan dan perencanaan program kesehatan dengan mengembangkan OLAP (*Online Analytical Processing*)-GIS (*Geographic Information System*) Data Apoteker serta melakukan analisis persepsi pengguna terhadap OLAP-GIS Data Apoteker di Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta.

Penelitian ini merupakan studi kualitatif dengan menggunakan *qualitative research methods* dan *survey research* untuk mengembangkan sistem informasi apoteker yang dapat diakses secara online oleh pengguna dan studi kuantitatif menggunakan statistik untuk menganalisis persepsi pengguna terhadap OLAP-GIS Data Apoteker di Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta.

Hasil penelitian yang diperoleh dari hasil wawancara mendalam adalah bahwa baik regulator, Perguruan Tinggi Farmasi dan organisasi profesi di DIY membutuhkan suatu sistem informasi data apoteker. Hasil pengembangan OLAP-GIS Data Apoteker DIY dapat diakses pada www.sim-apoteker.000space.com. Hasil analisis persepsi pengguna terhadap OLAP-GIS Data Apoteker DIY diketahui bahwa regulator memberikan persepsi yang tinggi terhadap *the overall satisfaction/OVERALL* (*mean rank*=126,42), akademisi memberikan persepsi yang tinggi pada *system usefulness/SYSUSE* (*mean rank*=128,56) dan organisasi profesi memberikan persepsi yang tinggi pada *the overall satisfaction/OVERALL* (*mean rank* = 141,27). Secara keseluruhan menunjukkan bahwa persepsi tertinggi adalah pada *the overall satisfaction/OVERALL* (*mean rank* = 83,00)

Kata kunci: data apoteker, sistem informasi, OLAP (*Online Analytical Processing*), GIS (*Geographical Information System*)

PENGANTAR

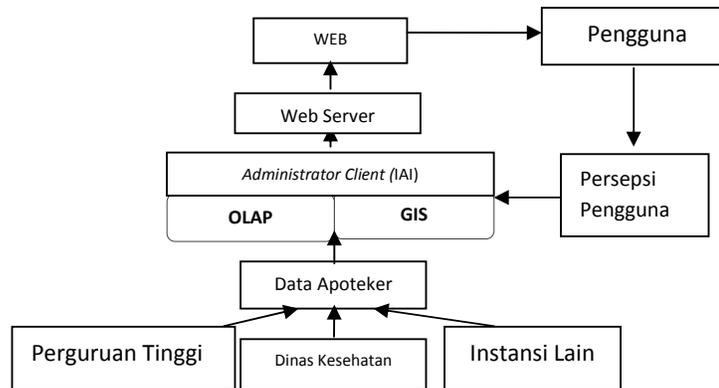
Perguruan tinggi, dinas kesehatan maupun organisasi profesi, selama ini telah memiliki data apoteker yang cukup memadai, namun data yang ada tersebut belum diolah menjadi informasi yang berguna untuk membantu dalam pengambilan keputusan. Jumlah apoteker yang meningkat dari tahun ke tahun kiranya perlu mendapatkan perhatian yang serius dari semua pihak terkait. Oleh karena itu, sistem informasi data apoteker sangat dibutuhkan dan perlu dikembangkan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan OLAP (*Online Analytical Processing*)-GIS (*Geographic Information System*) Data Apoteker dan mengetahui bagaimana persepsi pengguna terhadap OLAP-GIS Data Apoteker di Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta.

OLAP adalah suatu metode khusus untuk melakukan analisis terhadap data yang terdapat di dalam media penyimpanan data (*database*) dan kemudian membuat laporannya sesuai dengan permintaan user. Untuk tujuan tersebut data yang berupa informasi dibuat dalam format khusus dengan memberikan *group* terhadap data. Hal ini dinamakan model kubus (Hermawan, 2005).

SIG adalah suatu teknologi baru yang pada saat ini menjadi alat bantu (*tools*) yang sangat esensial dalam menyimpan, memanipulasi, menganalisis dan menampilkan kembali kondisi-kondisi alam dengan bantuan data atribut dan spasial (*grafis*) (Prahasta E, 2005)

KERANGKA KONSEP PENELITIAN



Gambar 1. Kerangka Konsep Penelitian Pengembangan dan Analisis Persepsi Pengguna terhadap OLAP-GIS Data Apoteker di Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta

CARA PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi kualitatif dengan menggunakan *qualitative research methods* dengan melakukan wawancara mendalam, *survey research* untuk mengetahui bagaimana persepsi pengguna terhadap OLAP-GIS Data Apoteker dengan menggunakan instrumen standar berupa kuessioner PSSUQ (*Post- Sistem Study Usability Questionnaire*) (Lewis, 1993) dan *quantitative research methods* dengan metode statistik menggunakan software SPSS.

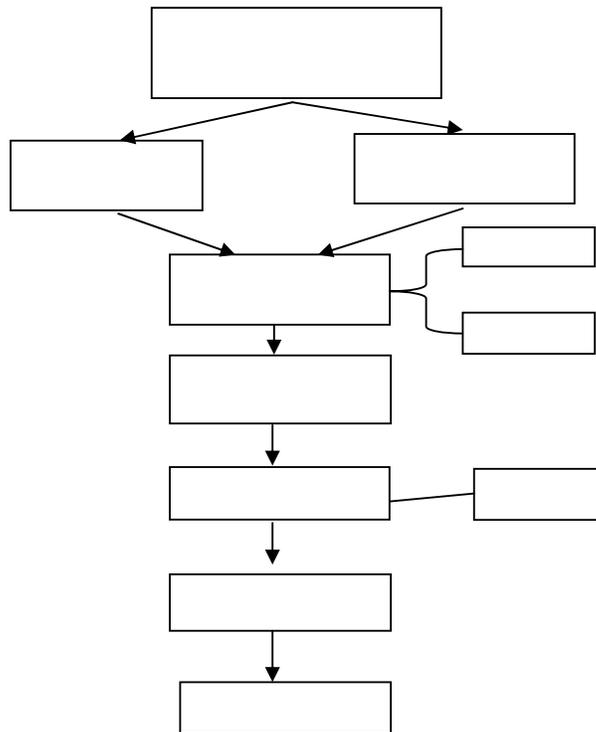
Bahan penelitian meliputi data primer yaitu data yang diperoleh langsung dari penelitian berupa hasil wawancara, kuessioner dan data apoteker Daerah Istimewa Yogyakarta dan data sekunder diperoleh langsung dari pengamatan dokumen-dokumen, seperti : buku teks, jurnal, peraturan perundangan dan hasil penelitian yang terkait dengan penelitian ini.

Subyek penelitian ditentukan dengan metode *purposive sampling* yang merupakan pengguna utama yang terlibat langsung dan mempunyai kepentingan terhadap sistem informasi data apoteker, yaitu: regulator (Dinas Kesehatan Propinsi dan Kabupaten/Kota se-DIY), Pengelola Perguruan Tinggi Farmasi (Fakultas Farmasi UGM, USD, UAD dan UII) dan Organisasi profesi (Pengurus Daerah dan Pengurus Cabang Ikatan Apoteker Indonesia DIY)

Instrumen penelitian ini terdiri dari:

1. Daftar pertanyaan untuk wawancara mendalam
2. Kuessioner PSSUQ (*Post- System Study Usability Questionnaire*) yang telah dimodifikasi (kuessioner PSSUQ adalah kuessioner yang dikembangkan oleh James R Lewis pada tahun 1993 yang terdiri dari 19 butir pertanyaan sebagai instrumen untuk melihat kepuasan pengguna setelah pengguna mengetahui secara keseluruhan sistem dalam suatu studi penggunaan dan dikalkulasi 4 skor dari respon pengguna dalam butir-butir pertanyaan yaitu: kepuasan, *the overall satisfaction score* (OVERALL) → butir 1- 19, kegunaan sistem, *system usefulness* (SYSUSE) → butir 2-8; kualitas informasi, *information quality* (INFOQUAL) → butir 9-1; kualitas tampilan, *interface quality* (INTERQUAL) → butir 16 -18. Modifikasi terhadap kuessioner PSSUQ meliputi penyesuaian dari bahasa Inggris ke bahasa Indonesia, skala Likert 7 point disederhanakan menjadi 5 point.
3. Data apoteker di Daerah Istimewa Yogyakarta dan data sarana kesehatan
4. Komputer dengan spesifikasi secukupnya untuk keperluan analisis dan perancangan sistem.

JALANNYA PENELITIAN



Gambar 2. Jalannya penelitian Pengembangan dan Analisis Persepsi Pengguna terhadap OLAP-GIS Data Apoteker di Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

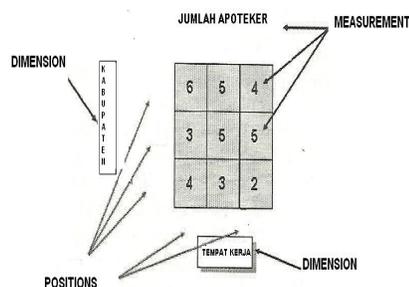
1. Wawancara Mendalam

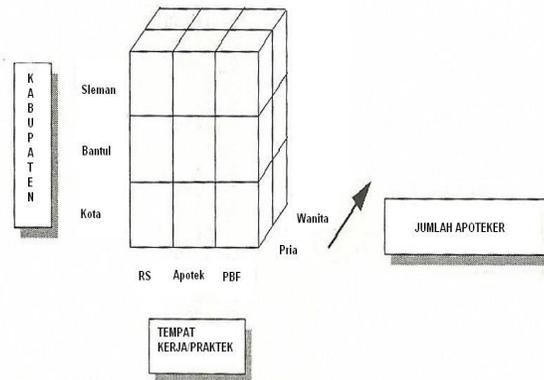
Identifikasi kebutuhan terhadap system informasi dari hasil wawancara mendalam adalah secara umum pengguna membutuhkan system yang selalu *ter-update*; lengkap dan dapat menggambarkan tentang profesi Apoteker secara keseluruhan; cepat, data selalu siap apabila diperlukan; *userfriendly* (mudah dan komunikatif); *eye catching* (menarik).

Hasil wawancara tersebut menjadi bahan pertimbangan dalam pengembangan OLAP-GIS Data Apoteker DIY yang dapat dilihat pada www.sim-apoteker.000space.com

2. Konsep OLAP Data Apoteker

Gambaran model OLAP dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:





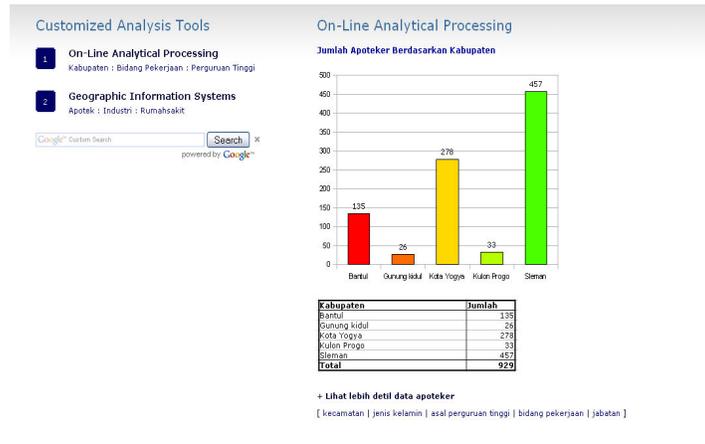
Kabupaten	Jumlah
Bantul	135
Gunung Kidul	26
Kota Yogya	278
Kulon Progo	32
Sleman	457
Wates	1
Total	929

Kabupaten	Jenis Kelamin	Jumlah
Bantul	Pria	23
	Wanita	112
Gunung Kidul	Pria	5
	Wanita	21
Kota Yogya	Pria	21
	Wanita	227
Kulon Progo	Pria	7
	Wanita	26
Sleman	Pria	99
	Wanita	358
Total		929

Kabupaten	Bidang	Jumlah
Bantul	Akademisi	5
	Apotek	109
	Industri Farmasi	4
	Pemerintahan	2
	Rumah Sakit	15
Gunung Kidul	Apotek	20
	Pemerintahan	2
	Rumah Sakit	4
Kota Yogya	Akademisi	27
	Apotek	162
	Bidang Lain	1
	Distribusi	2
	Industri Farmasi	10
	Pemerintahan	39
	Rumah Sakit	37
	Kulon Progo	Apotek
	Industri Farmasi	4
	Pemerintahan	1
	Rumah Sakit	5
Sleman	Akademisi	150
	Apotek	284
	Bidang Lain	2
	Industri Farmasi	12
	Pemerintahan	4
	Rumah Sakit	45
Total		929

Gambar 3. Array, Kubus dan Tabel Multidimensi Model OLAP-GIS Data Apoteker DIY

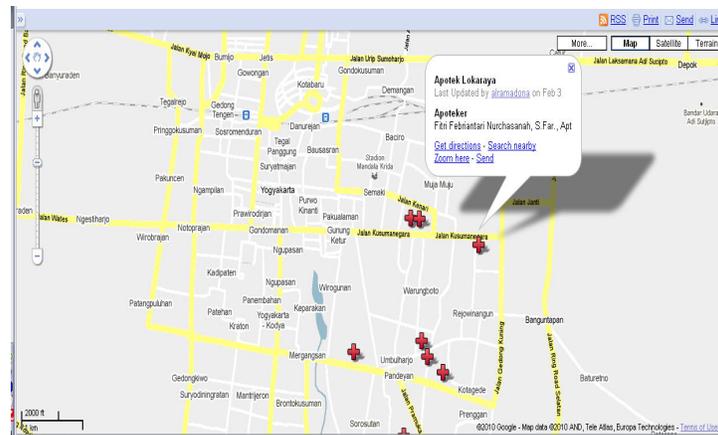
Tampilan web model OLAP Data Apoteker adalah sebagai berikut:



Gambar 4. Tampilan web bentuk grafik OLAP Data Apoteker

3. Konsep Geographic Information System (GIS)

Tampilan web *Geographic Information System* (GIS) dengan Google Maps adalah sebagai berikut:



Gambar 4. Tampilan GIS Data Apoteker dengan google maps

4. Analisis Persepsi Pengguna terhadap OLAP-GIS Data Apoteker DIY

a. Uji Validitas dan Reliabilitas Kuessioner PSSUQ

Berdasarkan hasil uji validitas (36 sampel masing-masing 12 tiap kelompok)) dapat disimpulkan bahwa semua butir yang dipakai dalam kuesioner penelitian adalah valid (nilai r -hitung > 0.339) dan reliabel (α cronbach $> 0,80$).

b. Uji Komparasi Skor Kelompok Pengguna

Tabel 1. Hasil Pengujian Deskriptif dan Komparatif Kelompok Regulator

Skor	Rata-rata	Kesalahan baku	Mini mum	Maksim um	Mean rank	Peringkat
Overall	4,208	0,414	4	5	126,42	1
Sysuse	4,166	0,597	3	5	123,24	2
Infoqual	4,057	0,610	3	5	110,92	3
interqual	3,861	0,592	3	5	94,51	4

Sumber: data primer diolah

Tabel 2. Hasil Pengujian Deskriptif dan Komparatif Kelompok Akademisi

Skor	Rata-rata	Kesalahan baku	Minimum	Maksimum	Mean rank	Peringkat
Overall	4,041	0,550	3	5	117,17	2
Sysuse	4,166	0,655	3	5	128,56	1
Infoqual	3,845	0,828	2	5	104,34	3
interqual	0,386	0,723	2	5	103,62	4

Sumber: data primer diolah

Tabel 3. Hasil Pengujian Deskriptif dan Komparatif Kelompok Organisasi Profesi

Skor	Rata-rata	Kesalahan baku	Minimum	Maksimum	Mean rank	Peringkat
Overall	4,541	0,508	4	5	141,27	1
Sysuse	4,285	0,480	3	5	113,18	3
Infoqual	4,309	0,514	3	5	116,85	2
Interqual	4,027	0,696	3	5	92,62	4

Sumber: data primer diolah

Dari data di atas dapat disimpulkan bahwa kelompok regulator memiliki skor overall tertinggi, kelompok akademisi memiliki skor sysuse tertinggi dan kelompok organisasi profesi memiliki skor overall tertinggi.

c. Uji Komparasi Skor Tertinggi Antar Kelompok Pengguna

Tabel 4. Hasil Uji Komparasi Skor Tertinggi Antar Kelompok Pengguna

Skor	Rata-rata	Kesalahan baku	Minimum	Maksimum	Mean rank	Peringkat
Overall-REG	4,208	0,414	4	5	63,00	2
Sysuse-AKA	4,166	0,655	3	5	62,79	3
Overall-OP	4,541	0,508	4	5	83,00	1

Sumber: data primer diolah

Data hasil uji komparasi skor tertinggi antar kelompok pengguna menunjukkan bahwa organisasi profesi memberikan persepsi *overall* tertinggi dibandingkan kelompok regulator. Sedangkan kelompok akademisi memberikan skor yang tinggi pada *system usefulness (sysuse)*.

d. Uji Komparasi Skor Secara Keseluruhan

Tabel 5. Hasil Analisis Komparasi Skor secara Keseluruhan

Skor	N	Rata-rata	Kesalahan baku	Minimum	Maksimum	Mean rank	Peringkat
Overall	72	4,263	0,530	3	5	380,22	1
Sysuse	252	4,206	0,582	3	5	365,30	2
Infoqual	252	4,063	0,688	2	5	331,65	3
Interqual	108	3,916	0,671	2	5	289,46	4

Sumber: data primer diolah

Berdasarkan klasifikasi di atas maka kepuasan pengguna terhadap OLAP-GIS Data Apoteker di Daerah Istimewa Yogyakarta dari aspek *sysuse*, *infoqual* dan *interqual* adalah tinggi (rata-rata 4,206, 4,063 dan 3,916), sedangkan kepuasan pengguna secara keseluruhan, *the overall satisfaction* adalah sangat tinggi (rata-rata 4,263)

Dari analisis persepsi pengguna terhadap OLAP-GIS Data Apoteker DIY diperoleh bahwa kelompok organisasi profesi memiliki tingkat kepuasan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok regulator dan akademisi. Secara keseluruhan pengguna merasa puas terhadap OLAP-GIS Data Apoteker di Daerah Istimewa Yogyakarta.

KESIMPULAN

1. Sistem informasi data apoteker di Daerah Istimewa Yogyakarta dapat dikembangkan dengan menggunakan metode OLAP-GIS yang memungkinkan pengguna mendapatkan informasi data apoteker sekaligus sebaran apoteker dan sarana kesehatan serta membantu dalam pengambilan keputusan.
2. Organisasi profesi dan regulator memberikan persepsi yang tinggi pada skor *the overall satisfaction (overall)*, sedangkan kelompok akademisi memberikan skor yang tinggi pada *system usefulness (sysuse)*; secara keseluruhan tingkat kepuasan pengguna terhadap OLAP-GIS Data Apoteker di Daerah Istimewa Yogyakarta adalah sangat tinggi.

SARAN

1. Sistem Informasi Data Apoteker ini masih perlu disempurnakan untuk dapat benar-benar diterapkan dalam membantu pengambilan keputusan, antara lain: masukkan seluruh data sarana kesehatan pada GIS, melengkapi data lisensi dan sertifikasi apoteker dan sarana kesehatan, pemberian *password* dan menyusun mekanisme pengumpulan, penyimpanan, verifikasi dan keamanan data.
2. Perlu diteliti lebih lanjut tentang pengaruh *sysuse*, *infoqual* dan *interqual* terhadap *the overall satisfaction (overall)* pengguna dan persepsi masyarakat terhadap OLAP-GIS Data Apoteker, analisa sebaran dan tingkat kecukupan tenaga dan sarana kesehatan dibandingkan dengan jumlah penduduk.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, KA, 2008, "Analisis dan Perancangan Sistem Informasi Pelayanan Terpadu Berbasis Web Services di Pemerintah Kota Pekalongan", Tesis Tidak Terpublikasi, Yogyakarta, Magister Teknologi Informasi, Universitas Gadjah Mada.
- Alexander H & Winpec Solution, 2009, Google Maps Mobile, Elex Media Computindo, Jakarta.
- Anderson JG, Aydin CE and Jay SJ, 2003, *Evaluating Health Care Information Systems, Methods and Applications*, SAGE Publications, London
- Anonim, 2004, Kepmenkes RI No. 1027/Menkes/ SK/IX/2004 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim, 2006, "PP Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia (ISFI), Jakarta.
- Anonim, 2008, "Sistem Kesehatan Provinsi DIY", Yogyakarta, Dinkes Prop.DIY.
- Anonim, 2009, Peraturan Pemerintah No 51 tentang Pekerjaan Kefarmasian,, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Baragoin C, Bercianos J, Komel J, Robinson G, Sawa R, Schuinder E, 2001, *DB2 OLAP Server Theory and Practices*, [www/ ibm.com/redbooks](http://www.ibm.com/redbooks)
- Dahlan MS, 2001, Statistika untuk Kedokteran dan Kesehatan, Penerbit Arkans, Jakarta.
- Driedger SM, Kothari A, Morrison J, Sawada M, Crighton EJ and Graham ID, 2007, *Correction: Using participatory design to develop (public) health decision support systems through GIS* , International Journal of Health Geographics.
- Hermawan Y, 2005, Konsep OLAP dan Aplikasinya Menggunakan Delphi, Penerbit Andi, Yogyakarta
- Jogiyanto, 2005 Analisis dan Desain Sistem Informasi: Pendekatan Terstruktur Teori dan Praktik Aplikasi Bisnis, Yogyakarta, Penerbit Andi.
- Jogiyanto, 2007, Model Kesuksesan Sistem Teknologi Informasi, Yogyakarta, Andi Offset.
- Jogiyanto, 2009, Sistem Teknologi Informasi, Pendekatan Terintegrasi: Konsep Dasar, Teknologi, Aplikasi, Pengembangan dan Pengelolaan, Edisi III, Yogyakarta, Andi Offset.
- Kristanto, H., 1994, *Konsep dan Perancangan DATABASE* ed II, Penerbit Andi, Yogyakarta. Hlm 1-8, 14-16.
- Kusumadewi S, Fauziah A, Khoiruddin AA, Wahid F, Setiawan MA, Rahayu NW, Hidayat T dan Prayudi Y, 2009, Informatika Kesehatan, Graha Ilmu.
- Lewis, J. R., 1989, *The relative reliabilities of mean and median differences as indicators of statistically significant differences for 7-Point scales* (Tech. Report 54.532), Boca Raton, FL: International Business Machines Corporation.

- Lewis, J.R., 1993, *IBM Computer Usability Satisfaction Questionnaires: Psychometric Evaluation and Instructions for Use*, (Tech. Report 54.786), Human Factors Group, Boca Raton, FL: International Business Machines Corporation.
- Lippeveld T, Souerborn R, Bodart C, 2000, *Design and Implementation of Health Information Systems*, World Health Organization (WHO), Geneva.
- O'Brien, J.A., 2001, *Introduction to Information System, Essential for the Internetworked E-Business Enterprise*, 10th ed., New York: Mc Graw-Hill Companies.
- Prahasta Eddy, 2005, *Sistem Informasi Geografis: Konsep-konsep Dasar* Edisi Revisi, Penerbit Informatika, Bandung.
- Sarwono J, 2006, *Analisis Data Penelitian Menggunakan SPSS*, Yogyakarta, Penerbit Andi.
- Scotch M, Parmanto B and Monaco V, 2007, Usability Evaluation of the Spatial OLAP Visualization and Analysis Tool (SOVAT), *Journal of Usability Studies*, Vol.2.
- Scotch M, Parmanto B and Monaco V, 2008, *Evaluation of SOVAT: An OLAP-GIS decision support system for community health assessment data analysis*, BMC Medical Informatics and Decision Making, Pittsburgh, PA, USA
- Sugiyono, 2004, *Metode Penelitian untuk Bisnis*, Edisi Keenam, Penerbit AlfaBeta, Bandung
- Turba E, Rainer RK JR, Potter RE, 2005, *Introduction to Information Technology*, John Wiley & Sons, Inc., USA
- Yusof, M. M., Paul R.J., Stergiolas, L.K., 2006, Towards a Framework for Health Information System Evaluation, *Proceedings of the 39th Hawaii International of Conference on System Sciences*, Hawaii.

Notulen :

Pertanyaan :

1. Program OLAP GIS merupakan program baru atau hanya pengolahan data dengan program tertentu?

Jawaban :

1. Sampling dilakukan terhadap 30 orang dengan kriteria minimal 2x mengunjungi RS, pendidikan minimal SMU, usia minimal 17 tahun dan merupakan pasien swasta. Kuisisioner berjumlah 40 pernyataan tetapi hanya 26 yang dianggap valid dan *reliable*, sehingga yang tidak digugurkan.

**PERBANDINGAN PROFIL DISOLUSI RANITIDIN HCL DARI SEDIAAN
GASTRORETENTIVE DENGAN ALAT DISOLUSI TIPE 2 USP
DAN MODIFIKASI MAGNETIC STIRRER**

**COMPARISON OF DISSOLUTION PROFILES OF RANITIDIN HCL FROM
GASTRORETENTIVE DOSAGE FORM WITH DISOLUSI TYPE 2 USP
AND MODIFIED MAGNETIC STIRRER APPARATUS**

T. N. Saifullah S., Achmad Fudholi, A. Kharis Nugroho, Arum Pratiwi, Nurjanah Hasan
Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
tn_saifullah@ugm.ac.id atau *tn.saifullah@gmail.com*

ABSTRAK

Disolusi merupakan proses dimana suatu obat menjadi terlarut / terlepas ke dalam suatu pelarut. Pelepasan obat dari bentuk sediaan dikontrol oleh sifat fisika kimia obat dan bentuk sediaan, serta tipe alat disolusi yang digunakan. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui perbandingan profil disolusi dan kinetika pelepasan sediaan *floating* tablet *gastroretentive* ranitidin HCl dengan alat disolusi tipe 2 USP dan modifikasi *magnetic stirrer*. Pengujian disolusi dilakukan dalam medium HCl 0,1 N, temperatur $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, dan kecepatan pengadukan 75 rpm. Sampling dilakukan selama 6 jam, dan diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV pada λ 313,4 nm. Data disolusi dianalisis dengan menggunakan beberapa parameter kinetika pelepasan, antara lain, *zero order*, *first order*, Higuchi *release*, Hixson-Crowell *cube root*, dan Korsmeyer Peppas untuk menentukan orde kinetika pelepasannya. Untuk membandingkan profil disolusi dari ke dua alat, digunakan parameter *similarity factor* (f_2). Hasil uji disolusi diketahui bahwa perbedaan alat disolusi mempengaruhi profil disolusi ranitidin HCl dari tablet *gastroretentive* dalam medium HCl 0,1 N (nilai f_2 kurang dari 50 %) tetapi tidak mempengaruhi kinetika dan mekanisme pelepasan.

Kata kunci: Ranitidin HCl, Disolusi, *similarity factor*

ABSTRACT

Dissolution is the process whereby a drug to be dissolved/released into a solvent. The mechanism of drug release is controlled by chemical-physical characteristic of drug, types of dosage form and types of apparatus. The aim of this research was to evaluate and compare the dissolution profiles and release kinetics of ranitidin HCl from gastroretentive dosage form with disolusi type 2 USP and modified magnetic stirrer apparatus. Dissolution studies were conducted using HCl 0.1 N medium, temperature was maintained at $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ and stirring speed at 75 rpm. Sampling was done for 6 hours, and measured of absorbance with a spectrophotometer UV at λ 313.4 nm. Dissolution data were analyzed using several kinetic parameters, such as: zero order, first order, Higuchi release, Hixson-Crowell cube root, and Korsmeyer Peppas to determine order release kinetics. To compare the dissolution profiles of the two apparatus used parameters of similarity factor (f_2). The results of dissolution test is known that differences dissolution apparatus affect the dissolution profiles ranitidine hydrochloride from gastroretentive tablets in 0.1 N HCl medium (f_2 value less than 50%) but does not affect the kinetics and mechanism of release.

Key words: Ranitidin HCl, dissolution, similarity factor

Pendahuluan

Disolusi merupakan proses dimana suatu obat menjadi terlarut/terlepas ke dalam suatu pelarut. Uji disolusi *in vitro* memberikan hubungan yang erat antara kontrol kualitas dan jaminan kualitas produk, yaitu dengan menilai perubahan yang terjadi pada bagian produksi atau formulasi dalam hubungannya dengan bioavailabilitas.

Uji disolusi *in vitro* juga merupakan uji untuk mengetahui karakteristik biofarmasetika sehingga dapat diprediksi *life cycle* atau stabilitas dari produk obat. Uji disolusi *in vitro* dalam bidang pengembangan obat berguna dalam mengevaluasi formulasi terbaik untuk menjamin kualitas produk dari zat aktif yang sama namun dengan formulasi berbeda, dan juga dalam upaya memahami resiko yang mungkin terjadi sehubungan dengan perjalanan obat melewati lingkungan saluran pencernaan yang spesifik, *dose dumping*, pengaruh makanan pada bioavailabilitas dan interaksi dengan obat lain

(Abdullah dan Rouf, 2008). Walaupun dalam *in vivo-in vitro correlation* (IVIVC) disolusi tidak dapat 100% memprediksi efek terapeutik karena uji disolusi lebih menggambarkan availabilitas biologi dan konsistensi produk obat antara *batch to batch* dibandingkan profil kualitatif dan kuantitatifnya, namun uji disolusi tetap banyak digunakan karena dengan spesifikasi uji yang singkat dapat menggambarkan komplikasi yang dibutuhkan sebagai aplikasi untuk mendapat lisensi suatu produk obat.

Laju pelepasan obat sediaan *gastroretentive* dikontrol oleh sistem matriks koloid hidrofilik. Sistem ini terdiri dari suatu campuran obat dan polimer hidrofilik yang dikempa. Sistem ini mampu mengembang, diikuti oleh erosi bentuk gel dan terdisolusi dalam media air. Pada saat komponen koloid hidrofilik kontak dengan air maka akan membentuk suatu lapisan matriks yang terhidrasi, lapisan inilah yang mengontrol sifat difusi air selanjutnya ke dalam matriks. Difusi obat melewati lapisan matriks terhidrasi yang mengontrol kecepatan pelepasan obat. Lapisan matriks terhidrasi bagian luar akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut, kecepatan erosi tergantung dari sifat koloid (Collet dan Moreton, 2002).

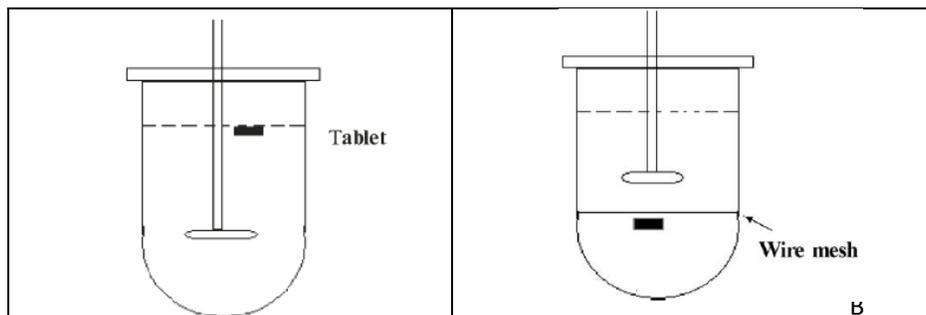
Banyak faktor yang mempengaruhi hasil uji disolusi. Beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan dalam melakukan suatu uji disolusi secara *in vitro* adalah (Shargel dkk., 2005): ukuran dan bentuk wadah, kecepatan pengadukan dan sifat pengaduk, temperatur, medium disolusi serta macam dan tipe alat yang digunakan.

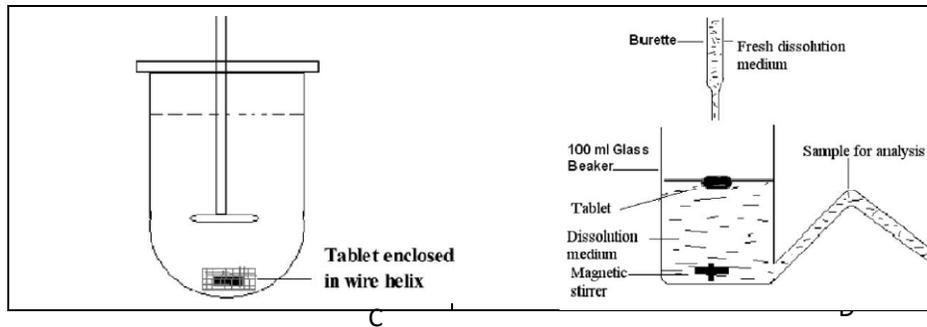
Metode uji disolusi dan kondisi selama pengujian pada *modified release dosage form* disesuaikan dengan sifat fisika-kimia obat dan jenis sediaan. FDA merekomendasikan alat disolusi tipe 1, 2, 3, atau 4 USP untuk *modified release dosage form* (Anonim, 2000). Simulasi kondisi *in vivo* yang sebenarnya sangat mempengaruhi hasil uji disolusi, untuk itu harus mempertimbangkan sifat fisika kimia obat dan kondisi fisiologi dari gastrointestinal. Simulasi kondisi *in vivo* dengan bantuan uji disolusi secara *in vitro* dapat membantu dalam menemukan desain yang sesuai untuk disolusi tablet termodifikasi, dengan mengetahui kelarutan dan permeabilitas dari senyawa uji, dapat memprediksi laju pelepasan obat yang terjadi pada kondisi *sink* maupun kondisi *non-sink*.

Disolusi pada tablet termodifikasi dilakukan pada beberapa medium yang berbeda analog dengan perjalanan obat melewati saluran pencernaan yang memiliki rentang pH tertentu, dan dapat mencerminkan kondisi lambung kosong atau lambung berisi makanan. Alat uji disolusi untuk tablet termodifikasi yaitu menggunakan USP tipe 3 berupa *reciprocating cylinder* (Shameen dkk., 1999). Silinder yang digunakan dapat mengganti media dengan waktu tertentu secara otomatis. USP tipe 4 yaitu *flow through cell* juga dapat digunakan. Penggunaan pH medium yang berbeda juga dapat digunakan pada alat USP tipe 4.

Obat dengan sistem lepas terkontrol, kondisi uji disolusi secara *in vitro* perlu menyesuaikan pada pH tempat target aksi obat. Jika aksi obat pada lambung, maka medium disolusi yang digunakan adalah medium dengan pH 1,2 seperti HCl 0,1 N, dan putaran pengaduk berdasarkan motilitas lambung. Alat uji yang digunakan dapat berupa USP tipe 1 atau tipe 2. Begitu pula untuk obat dengan target aksi di usus, pH medium uji disolusi menyesuaikan dengan tempat obat dilepaskan, dan putaran pengaduk (agitasi) bergantung pada kecepatan motilitas gastrointestinal. Temperatur uji umumnya dilakukan pada suhu 37°C.

Sediaan tablet *gastroretentive* atau tablet *floating* yang pelepasannya ditujukan pada daerah lambung dapat dievaluasi menggunakan alat tipe 2 USP (metode *paddle*), namun proses disolusi berlangsung kurang sempurna karena tablet *floating* akan naik ke atas dan terpengaruh putaran *paddle*, dan sampling yang diambil tidak homogen, sehingga kurang sesuai untuk menggambarkan kondisi *in vivo*, sehingga dilakukan modifikasi pada alat tipe 2 USP agar sesuai dengan kondisi uji yang dibutuhkan. Alat tipe II sesuai yang direkomendasikan USP sebagai berikut:





Gambar 1. Skema alat uji tablet *floating* (A) USP tipe 2 tanpa modifikasi; (B) USP tipe 2 dengan *wire mesh*; (C) USP tipe 2 dengan *wire helix*; (D) *Modified dissolution apparatus* (Anonim, 2002)

USP merekomendasikan alat tipe II USP dengan *wire helix* (gambar 1 C) untuk menahan tablet agar tetap berada di bawah bejana uji. Selain alat tipe 2 USP dengan *wire*, tablet *floating* juga dapat diujikan dengan alat disolusi termodifikasi seperti gambar 1 D, dan alat tipe 2 USP dengan *wire mesh* seperti gambar 1B.

Karande dan Yeole, 2006 dan Gohel dkk., 2004, telah melakukan penelitian untuk mengevaluasi dan membandingkan berbagai tipe alat disolusi untuk sediaan *floating*. Dari hasil penelitian diperoleh hasil bahwa perbedaan alat akan mempengaruhi kecepatan disolusi. Tipe peralatan *modified dissolution apparatus* (modifikasi *Magnetic Stirrer*) memberikan gambaran disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan model alat disolusi yang lain. Pada alat *modified dissolution apparatus* ini, digunakan gelas beaker yang dimodifikasi dengan menambahkan suatu saluran tempat *sampling* yang menempel pada dasar gelas beker.

Metodologi

Bahan : Ranitidin HCl (Uquifa, Spain), Methocel K-15M (Colorcon), natrium bikarbonat (Chem-mix Pratama), asam sitrat (Chem-mix Pratama), amilum manihot (Bratachem), magnesium stearat (Bratachem), aquadest (General Labora). Semua bahan yang disebutkan memiliki kualitas farmasetis.

Alat : Neraca analitik (Mettler Toledo AB 204-S, OHAUS), mesin tablet *single punch* (*Korsch machinen fabric*), alat disolusi tipe *paddle* (Erweka DT-700), *Magnetic stirrer*, dan Spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U 2810)

Jalannya penelitian

1. Formulasi Tablet *gastroretentive* ranitidin HCl

Dibuat 7 formula tablet *gastroretentive* ranitidin HCl dengan berbagai komposisi campuran Methocel K15M (sebagai matrik) dan NaHCO_3 serta Asam Sitrat sebagai *floating agent*. Campuran ketiga komponen tersebut dan formulanya seperti terlihat pada tabel 1 berikut.

Tabel I. Faktor dan rancangan percobaan untuk masing-masing formula.

Percobaan	Faktor dan Rancangan Percobaan			Nilai sesungguhnya dalam miligram		
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₁	X ₂	X ₃
1	1	0	0	185	15	0
2	0,5	0,5	0	142,5	57,5	0
3	0,5	0	0,5	142,5	15	42,5
4	0	1	0	100	100	0
5	0	0,5	0,5	100	57,5	42,5
6	0	0	1	100	15	85
7	0,3	0,3	0,3	128,3	43,3	28,3

Keterangan:

X₁ = Methocel K15M; X₂ = NaHCO_3 ; X₃ = Asam Sitrat

Dalam penelitian ini, total campuran $X_1 + X_2 + X_3$ untuk tiap formula adalah 200 mg, dengan bobot total tablet 546 mg yang mengandung 336 ranitidin HCl atau setara dengan 300 mg ranitidin. Amilum digunakan sebagai bahan pengikat dengan kadar 7 mg/tablet, serta magnesium stearat 2,5 mg/tablet sebagai pelicin. Metode pembuatan tablet digunakan metode granulasi basah, granul yang diperoleh selanjutnya dikempa menjadi tablet dengan tekanan pengempaan yang sama.

2. Uji disolusi alat disolusi USP tipe II dengan *wire helix*

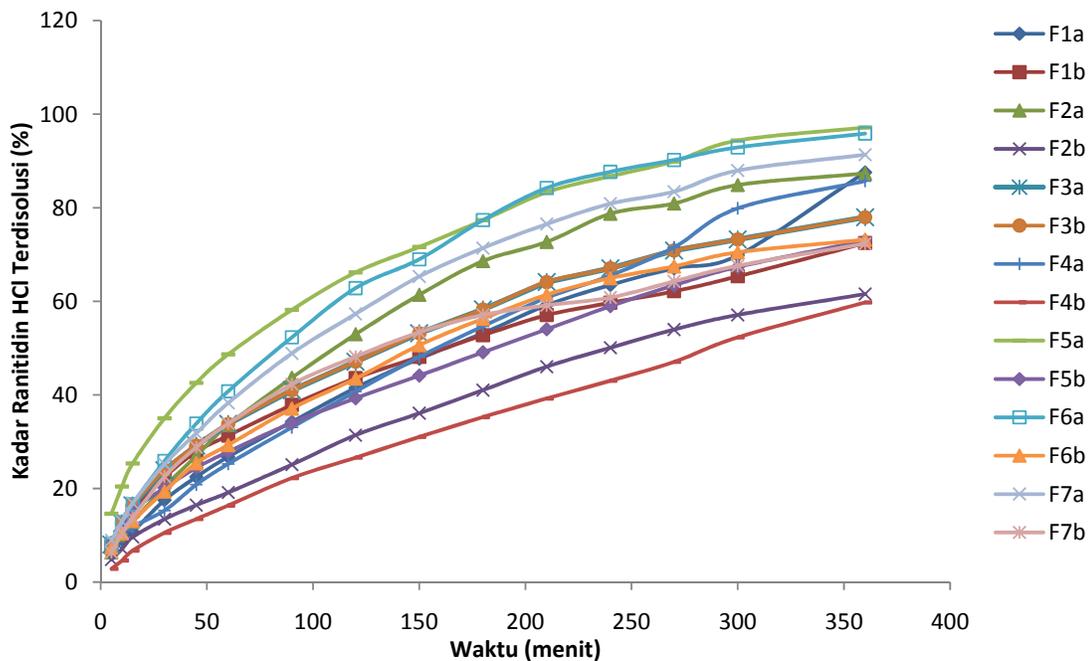
Tablet *gastroretentive* ranitidin HCl dimasukkan ke dalam alat disolusi USP tipe 2 kemudian tablet dikurung dengan saringan (*wire helix*), yang berisi medium disolusi larutan HCl 0,1 N dengan suhu $37 \pm 0,5$ °C dan kecepatan pengadukan 75 rpm. Sampling dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, dan 360 sebanyak 5 ml. Kadar ditetapkan dengan spektrofotometer pada λ 313,4 nm.

2. Uji disolusi modifikasi/*Modified apparatus* berdasarkan *rosset rice method* (Gohel dkk., 2004).

Uji disolusi dilakukan dengan cara memasukkan 900 mL medium HCl 0,1 N ke dalam *becker glass* 1000 mL. *Magnetic stirrer* dimasukkan ke dalam *becker glass* dan *becker glass* diletakkan di atas *hot plate*. Kecepatan putaran *stirrer* 75 rpm dan suhu medium diatur sebesar $37 \pm 0,5$ °C. Tablet dimasukkan ke dalam medium setelah suhu medium mencapai $37 \pm 0,5$ °C. Sampling dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, dan 360 sebanyak 5 ml. Kadar ditetapkan dengan spektrofotometer pada λ 313,4 nm.

Hasil Dan Pembahasan

Profil disolusi ranitidin HCl dari tablet *gastroretentive* dengan sistem *effervescent* ke 7 formula dalam medium HCl 0,1 N dengan alat USP tipe 2 dengan *wire helix* dan modifikasi *magnetic stirrer* seperti terlihat pada gambar 2.



Gambar 2: Grafik kadar ranitidin terdisolusi versus waktu

Keterangan :

- F = Formula
- 1,2,...,7 = Formula 1,2, ...,7
- a = uji disolusi dilakukan dengan tipe alat USP tipe 2
- b = uji disolusi dilakukan dengan alat modifikasi *magnetic stirrer*

Dari gambar 2 dapat diketahui bahwa dalam uji disolusi yang dilakukan selama 6 jam, keseluruhan formula memberikan profil pelepasan yang terlihat mirip. Kadar ranitidin yang terdisolusi

bertambah dengan meningkatnya waktu. Grafik yang dihasilkan terlihat linear, hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan obat memberikan pelepasan obat yang terkontrol setiap waktu. Perbedaannya hanya pada jumlah obat yang terlepas pada setiap waktunya. Perbedaan kecepatan pelepasan akan berpengaruh pada jumlah obat yang dilepaskan serta jumlah obat yang tersedia yang siap diabsorpsi.

Ketujuh formula tersebut mengandung Methocel K-15M dan natrium bikarbonat tetapi dalam jumlah yang berbeda, serta beberapa formula mengandung asam sitrat. Methocel K-15M berperan dominan dalam mengontrol pelepasan ranitidin HCl secara signifikan karena sifatnya yang tidak mudah terkikis oleh medium, dapat bertahan dalam jangka waktu tertentu sehingga tidak hancur. Keutuhan matriks menyebabkan ranitidin HCl dapat dilepaskan perlahan-lahan yang dikontrol melalui mekanisme difusi obat melewati matriks. Natrium bikarbonat merupakan komponen basa yang bertindak sebagai *gas generating agent*, ketika diberikan bersama komponen asam atau ketika kontak dengan medium disolusi yang bersifat asam akan menghasilkan gas karbondioksida. Gas karbondioksida tersebut dapat terperangkap oleh gel yang terbentuk dari matriks hidrofilik, menyebabkan fenomena *floating*, sehingga tablet dapat bertahan lama dalam lambung.

Penilaian terhadap kesamaan dua grafik yang dihasilkan dapat dinilai dengan menggunakan *similarity factor* (f_2). Bila nilai *similarity factor* (f_2) antara 50-100, maka dikatakan profil disolusi sama (Pillay dan Fassihi, 1999). Hasil perhitungan nilai *similarity factor* (f_2) seperti terlihat pada tabel 2.

Tabel II: Hasil perhitungan nilai *similarity factor* (f_2)

Perbandingan	Nilai f_2
F1a-F1b	63.63
F2a-F2b	34.41
F3a-F3b	38.75
F4a-F4b	38.71
F5a-F5b	32.21
F6a-F6b	38.73
F7a-F7b	44.94

Keterangan :

- F = Formula
- 1,2,...,7 = Formula 1,2, ...,7
- a = uji disolusi dilakukan dengan tipe alat USP tipe 2
- b = uji disolusi dilakukan dengan alat modifikasi *magnetic stirrer*

Dari tabel 2 terlihat bahwa nilai *similarity factor* (f_2) yang diperoleh dari profil disolusi ranitidin HCL dari sediaan *gastroretentive* dengan menggunakan alat disolusi yang berbeda lebih kecil dari 50, kecuali untuk formula 1. Dapat disimpulkan bahwa perbedaan alat disolusi menyebabkan perbedaan profil disolusi ranitidin. Pada formula 1, nilai f_2 lebih besar dari 50 berarti profil disolusi formula 1 adalah mirip. Hal ini disebabkan karena pada formula 1 mengandung matrik Methocel K15M dalam jumlah yang sangat besar serta komponen natrium bikarbonat dan asam sitrat paling rendah dibanding formula lain(1 : 0 : 0 menurut konsep SLD). Akibatnya pada saat dilakukan uji disolusi dengan alat modifikasi *magnetic stirrer*, tablet tidak dapat segera mengapung karena komponen *effervescent* nya kecil serta Methocel K15M yang besar (menyebabkan tablet lengket dibagian bawah karena gel yang terbentuk). Pada saat *magnetic stirrer* dijalankan maka tablet yang melekat dibagian bawah beker gelas dan magnet (sebagai pengaduk) akan bertubrukan sehingga sebagian permukaan tablet ada yang terserpih. Hal ini akan mempengaruhi disolusi. Selain itu juga posisi tablet yang dibawah juga sama seperti pada disolusi dengan alat USP tipe 2 (tablet terkurung dalam *wire helix*), tablet tidak dapat mengapung dan jarak pengaduk dengan tablet sangat dekat.

Kinetika dan mekanisme pelepasan obat dari sediaan dapat dievaluasi dengan berbagai model pelepasan. Hasil perhitungan nilai koefisien korelasi dan kecepatan pelepasan dengan berbagai model pelepasan seperti terlihat pada tabel 3.

Tabel III. Kinetika pelepasan Ranitidin dari sediaan tablet *gastroretentive* dan koefisien korelasi dengan berbagai model pelepasan

Formula	Zero Order		First Order		Higuchi		Korsmeyer Peppas		Hixson Crowell		
	R ²	K _o (jam ⁻¹)	R ²	K ₁ (jam ⁻¹)	R ²	K _H (jam ^{1/2})	R ²	n	R ²	K _{HC} (jam ^{1/6})	
1	a	0,9790	0,216	0,8133	0,006	0,9895	4,599	0,9979	0,613	0,9749	0,005
	b	0,9670	0,174	0,8660	0,002	0,9980	3,800	0,9950	0,511	0,9091	0,005
2	a	0,9306	0,243	0,7505	0,006	0,9917	5,317	0,9958	0,638	0,9846	0,007
	b	0,9890	0,165	0,9070	0,002	0,9960	3,526	0,9980	0,631	0,9462	0,006
3	a	0,8877	0,251	0,6752	0,005	0,9776	5,588	0,9662	0,559	0,9722	0,009
	b	0,9670	0,196	0,8700	0,002	0,9980	4,280	0,9980	0,524	0,9120	0,006
4	a	0,9884	0,228	0,8686	0,006	0,9847	4,814	0,9824	0,587	0,9949	0,006
	b	0,9950	0,157	0,8910	0,003	0,9930	3,321	0,9980	0,710	0,9443	0,006
5	a	0,9092	0,231	0,7525	0,005	0,9901	5,106	0,9969	0,449	0,9941	0,008
	b	0,9860	0,180	0,9060	0,002	0,9980	3,859	0,995	0,511	0,9430	0,006
6	a	0,9111	0,259	0,7323	0,006	0,9876	5,719	0,9935	0,594	0,9910	0,009
	b	0,9690	0,195	0,8810	0,002	0,9970	4,247	0,9980	0,561	0,9192	0,006
7	a	0,9577	0,246	0,8022	0,006	0,9952	5,303	0,9965	0,606	0,9988	0,007
	b	0,9890	0,187	0,9030	0,002	0,9970	3,987	0,9980	0,632	0,9430	0,006

Dalam merancang suatu sediaan lepas lambat yang ideal harus mampu memberikan konsentrasi obat pada tempat aksi secara cepat dan kemudian secara konstan dipertahankan selama waktu pengobatan yang diinginkan (Collet dan Moreton, 2002). Pelepasan obat dari suatu bentuk sediaan lepas lambat seharusnya mengikuti kinetika pelepasan orde nol, yang artinya bahwa obat yang dilepaskan itu tidak tergantung pada konsentrasi obat (Chang dan Robinson, 1990). Dari tabel 3 terlihat bahwa harga koefisien korelasi (R^2) yang diperoleh dari grafik persen kadar terdisolusi versus waktu (orde nol) lebih besar dari pada koefisien korelasi dari log ranitidin HCl terdisolusi (%) versus waktu, sehingga dapat disimpulkan bahwa kinetika pelepasan ranitidin HCl dari sediaan *floating* tablet ranitidin HCl dengan sistem *effervescent* mengikuti kinetika pelepasan orde nol. Pada kinetika pelepasan orde nol, pelepasan ranitidin HCl dari tablet *floating* sistem *effervescent* tidak tergantung pada dosis. Kinetika pelepasan orde nol (jumlah obat yang lepas masuk ke dalam medium pelarut adalah linier dengan waktu) tersebut merupakan pelepasan yang diharapkan dalam sediaan lepas lambat.

Persamaan Higuchi menjelaskan tentang mekanisme terjadinya difusi pada obat yang terdispersi dalam matriks yang tidak larut dalam medium disolusi. Plot ranitidin HCl terdisolusi (%) terhadap akar waktu akan menghasilkan harga koefisien korelasi yang nantinya dibandingkan dengan harga koefisien korelasi orde nol, sehingga dapat diketahui mekanisme yang dominan dalam mengontrol pelepasan obat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mekanisme yang dominan dalam mengontrol pelepasan obat dari matriks adalah mekanisme difusi, hal tersebut dibuktikan dengan harga koefisien korelasi kurva hubungan antara ranitidin HCl terdisolusi (%) terhadap akar waktu lebih besar daripada koefisien korelasi pada kurva hubungan antara jumlah ranitidin HCl terdisolusi (%) terhadap waktu.

Persamaan Korsmeyer-peppas digunakan untuk menentukan mekanisme yang dominan dalam proses pelepasan obat berdasarkan nilai eksponensial difusi (n). Untuk bentuk sediaan silinder dijelaskan bahwa bila $n = 0,45$ (difusi Fick); $0,45 < n < 0,89$ (*anomalous transport*); $n = 0,89$ (*case II transport*) dan $n > 0,89$ (*super case II transport*) (Colombo, dkk., 2000). Berdasarkan nilai eksponensial difusi (n) yang merupakan *slope* kurva hubungan Korsmeyer-peppas, menunjukkan bahwa pelepasan ranitidin HCl dari tablet *floating* sistem *effervescent* untuk formula 5a dikontrol oleh difusi Fick, sedangkan untuk formula lainnya dikontrol oleh lebih dari satu faktor (*anomalous transport*).

Anomalous transport terjadi akibat gabungan mekanisme difusi Fick dan relaksasi polimer (Lowman dan Peppas, 1999).

Hixson-crowell *cube root law* menerangkan perubahan area permukaan dan diameter tablet seiring dengan pelepasan obat dari matriks persatuan waktu. Hixson-Crowell mengasumsikan bahwa disolusi berlangsung normal di permukaan zat yang dilarutkan dengan pengadukan yang homogen pada seluruh bagian medium, sehingga memperkecil pengaruh permukaan yang dapat mempengaruhi laju pelepasan obat. Dari nilai koefisien korelasi yang dihasilkan, maka pelepasan ranitidin HCl dari *floating* tablet sistem *effervescent* mengikuti asumsi Hixson Crowell, sehingga dapat disimpulkan bahwa kecepatan pelepasan ranitidin HCl dari sediaan seragam menuju permukaan kemudian menuju medium disolusi karena tidak ada pengaruh dari permukaan yang signifikan terhadap profil disolusi obat. Hal itu menegaskan kembali bahwa kinetika pelepasan ranitidin HCl dari matriks mengikuti orde nol dengan mekanisme *anomalous transport* yang pelepasan obat dari sediaan dikontrol oleh mekanisme difusi.

Kesimpulan

Perbedaan alat disolusi yang digunakan mempengaruhi profil disolusi ranitidin HCl dari tablet *gastroretentive* dalam medium HCl 0,1 N (nilai f_2 kurang dari 50 %) tetapi tidak mempengaruhi kinetika dan mekanisme pelepasan. Kinetika pelepasan, baik menggunakan alat USP tipe 2 dengan *wire helix* maupun modifikasi *magnetic stirrer* dalam Medium HCl 0,1 N, mengikuti kinetika orde nol, mekanisme pelepasannya *anomalous transport* (difusi dan relaksasi polimer) serta mengikuti tipe difusi *Fickian* dengan kontrol pelepasan yang dominan adalah difusi.

Daftar Pustaka

- Abdullah, M. D. A., dan Rouf, A. S. S., 2008, In vitro dissolution studies of different Brands of Sustained Release Diclofenac Sodium Matrix Tablet, *Pak. J. Pharm. Sci.*, **21** (1), 70-77.
- Anonim, 2000, FDA guidance Industry: *Bioavailability and Bioequivalence studies for orally administered drug products – General considerations*
- Anonim, 2002, FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products, *Pharm Ind.*, 43, 1-12.
- Collett, J., dan Moreton, C., 2002, Modified-Release Peroral Dosage Form in Aulton, M.E., *Pharmaceutical : The Science of Dosage Form Design*, 2nd Ed., 289-305, Churchill Livingstone, Edinburg.
- Collombo, P., Bettini, P., Brezel, C. S., dan Peppas, N. A., 2000, Drug Release from Swelling-controlled System dalam Wise, D.L. (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Marcell Dekker Inc., New York.
- Chang, R., dan Robinson, J. R., 1990, Sustained Drug Release from Tablet dan Particles Through Coating, in: Lachman, L., dan Liebermann, H.A., (Eds.): *Pharmaceutical Dosage Form*, Vol III, Marcel Dekker Inc., New York.
- Gohel, M. C., Mehta, P. R., Dave, R. K. dan Bariya, N. H., 2004, A More Relevant Dissolution Method For Evaluation of Floating Drug Delivery System, *Dissolution Technologies*, **11** (4), 22-26.
- Karande, A. D. dan Yeole, P. G., 2006, Comparative Assessment of Different Dissolution Apparatus for Floating Drug Delivery Systems, *Dissolution Technologies*, **13** (1), 20-23.
- Lowman, A. M., dan Peppas, N. A., 1999, Hidrogel dalam Mathiowisz (Ed.): *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, John Wiley dan Sons Inc., New York.
- Pillay, V., dan Fassihi, R., 1999, Unconventional Dissolution Methodologies, *J. Pharm. Sci.*, **88** (9), 843-851
- Shameen, M., Katori, N. Aoyagi, S. dan Kojima, S., 1995, Oral solid controlled release dosage forms: role of GI-mechanical destructive forces and colonic release in drug absorption under fasted and fed conditions in humans, *Pharm. Res.*, **12**, 1049-1054.
- Shargel, L., Wu-Pong, S. dan Yu, A. B. C., 2009, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th Ed., 97-113, 132, 735, Appleton-Century-Corft, New York.

Notulen :

Pertanyaan

1. Pertimbangan menggunakan magnetic stirrer dan modifikasinya?

Jawaban:

1. Dasarnya adalah sudah banyak jurnal yang menerapkan itu, hasilnya baik untuk in vivo.

FORMULASI GEL KURKUMINOID SEBAGAI ANTIJERAWAT DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA TERHADAP *Staphylococcus aureus*

Suparman, Ika Yuni Astuti, Fitri Amalia
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jl. Raya Dukuwaluh Purwokerto 53182 PO. Box 202

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian formulasi gel kurkuminoid sebagai antijerawat dan aktivitas antibakterinya terhadap *Staphylococcus aureus*. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuat formula gel kurkuminoid dan menguji sifat fisik serta aktivitas antibakterinya terhadap *Staphylococcus aureus*. Penelitian ini menggunakan 4 formula dengan 2 basis yang berbeda yaitu CMC Na dan Carbopol. Formula I dan II sebagai kontrol negatif yang hanya berisi basis CMC Na dan basis Carbopol, Formula III berisi basis CMC Na dan zat aktif kurkuminoid, dan Formula IV berisi basis Carbopol dan zat aktif kurkuminoid. Kontrol positif menggunakan Gel Klindamisin 1%. Gel yang dihasilkan diuji sifat fisiknya meliputi: organoleptis, pH, dan viskositas. Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi. Data viskositas dianalisis menggunakan ANAVA satu arah dengan taraf kepercayaan 95%. Sedangkan data aktivitas antibakteri yang diperoleh dianalisis menggunakan ANAVA satu arah dengantaraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gel kurkuminoid tidak memiliki aktivitas antibakteri, sehingga dilakukan uji aktivitas antibakteri terhadap gel ekstrak kunyit 7%. Hasilnya menunjukkan bahwa gel dengan basis CMC Na memiliki daya hambat lebih besar terhadap *Staphylococcus aureus*.

Kata kunci: Kurkuminoid, antijerawat, gel, CMC Na, carbopol, *Staphylococcus aureus*, ekstrak kunyit.

ABSTRACT

Curcuminoid gel formulation has been studied as antiacne and antibacterial activity against Staphylococcus aureus. The purpose of this research was to create a gel formula and test the physical characteristic of curcuminoid and antibacterial activity against Staphylococcus aureus. This study used four formula with two bases of CMC Na and Carbopol. The first and second formula as a negative control containing only the base of CMC Na and Carbopol base, third contains the base of CMC Na and the active substance of Curcuminoid, and fourth formula contains of Carbopol base and the active substance of Curcuminoid. The positive control using Clindamycin gel 1%. Gel was tested physical characteristic including: Organoleptic, pH, and Viscosity. The study of antibacterial activity was done by diffusion method. Viscosity data was analyzed using two-ways of ANOVA with 95% of confidence level. While for antibacterial activity data was analyzed using one-ways ANOVA with 95% of believable level. The result showed that curcuminoid gel didn't has an antibacterial activity, so that the test was done on the antibacterial activity against tumeric extract for about 7%. The result showed that gel on the base of CMC Na had a great power to inhibit Staphylococcus aureus.

Keywords: Curcuminoid, Antiacne, gel, CMC Na, Carbopol, Staphylococcus aureus, tumeric extract.

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Jerawat adalah kondisi abnormal kulit yang terjadi akibat gangguan berlebihan produksi kelenjar minyak yang menyebabkan penyumbatan saluran folikel rambut dan pori-pori kulit. Kulit memerah dan meradang terjadi jika adanya kelenjar minyak memproduksi minyak kulit secara berlebihan sehingga mengakibatkan terjadinya penyumbatan pada saluran kelenjar minyak dan pembentukan komedo (Ayu, 2009:25). Jerawat sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor diantaranya genetik, ras, musim, psikis, hormonal, infeksi bakteri, dan keaktifan dari kelenjar sebacea. Akne vulgaris dapat terjadi karena penyumbatan pada polisebasea dan peradangan yang umumnya dipicu oleh bakteri *Staphylococcus aureus* (Ayu, 2009:28). Untuk mengatasi masalah jerawat, dibutuhkan suatu sediaan yang mempunyai daya penetrasi yang baik, waktu kontak yang cukup lama, dan dosis yang sesuai. Sediaan dalam bentuk gel lebih banyak digunakan karena rasa dingin di kulit, mudah mengering membentuk lapisan film sehingga mudah dicuci. Zat pembentuk gel yang ideal untuk

sediaan farmasi dan kosmetik ialah: inert, aman dan tidak bereaksi dengan komponen farmasi lain (Agoes, 1993). Kurkuminoid merupakan senyawa yang terkandung dalam tanaman genus *Curcuma*. Kurkuminoid

merupakan komponen yang dapat memberi warna kuning dan zat ini digunakan sebagai zat warna dalam industri pangan dan kosmetik. Komponen terbesar yang terdapat dalam kurkuminoid adalah kurkumin yang dapat dimanfaatkan sebagai antiinflamasi, antioksidan, antikolesterol, antibakteri, antikanker, dan antijerawat (Septiatin, 2008: 99). Kurkuminoid dapat dibuat menjadi suatu sediaan farmasi, salah satunya adalah sediaan gel. Gel adalah system dua komponen berbentuk setengah padat yang banyak mengandung air (Ayu, 2009: 25). Karena mempunyai kadar air yang tinggi, maka gel dapat menghidrasi stratum corneum dan mengurangi resiko timbulnya peradangan lebih lanjut akibat menumpuknya minyak pada pori-pori (Agoes, 1993). Bahan pembentuk gel yang biasa digunakan adalah turunan selulosa seperti CMC Na, HPMC. Basis ini dapat menghasilkan gel yang netral, jernih, tidak berwarna dan tidak berasa, stabil pada pH 3 hingga 11 dan punya resistensi yang baik terhadap serangan mikroba serta memberikan kekuatan film yang baik bila mengering pada kulit. Keuntungan pemakaian carbopol dibanding bahan lain adalah sifatnya yang mudah didispersikan oleh air dan dengan konsentrasi kecil yaitu 0,05-2% mempunyai kekentalan yang cukup sebagai basis gel (Agoes, 1993). Berdasarkan latar belakang di atas maka timbul permasalahan:

1. Apakah gel kurkuminoid mempunyai aktivitas sebagai antijerawat
2. Apakah perbedaan basis gel akan mempengaruhi sifat fisik gel dan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.

B. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui sifat fisik gel kurkuminoid dengan basis CMC Na dan Carbopol.
2. Untuk mengetahui aktivitas antibakteri gel kurkuminoid dengan basis CMC Na dan Carbopol terhadap *Staphylococcus aureus*.

METODE PENELITIAN

A. Alat dan Bahan

1. Alat yang digunakan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Shimadzu AUY-2200), sendok sungsung, sudip, mortir, stamper, penangas air, pH universal indikator, viscometer (Brookfield), cawan porselen, cawan petri, alat-alat gelas, lampu spiritus, jarum ose, spatel, pinset, autoklave, inkubator, dan Laminar Air Flow (LAF).

2. Bahan yang digunakan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kurkuminoid, Na CMC (Bratachem), Carbopol 934 P, aquadest (Bratachem), trietanolamin (Bratachem), metilparaben dan gliserin (Bratachem), isolat bakteri *Staphylococcus aureus* (diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi FKIP UMP), media NA atau Nutrient Agar dan NB atau Nutrient Borth (derajat farmasetis merk "Oxoid" yang diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi FKIP UMP).

B. Jalannya Penelitian

1. Pembuatan gel kurkuminoid

a. Formula gel

Formula gel dibuat dengan komposisi seperti pada tabel.

Tabel Rancangan formula sediaan gel kurkuminoid

Bahan	Formula (g)					
	I	II	III	IV	V	VI
Na CMC	3	-	3	-	3	-
Carbopol	-	0,5	-	0,5	-	0,5
TEA	-	0,7	-	0,7	-	0,7
Gliserin	1	1	1	1	1	1
Metil paraben	1	1	1	1	1	1
Kurkuminoid	-	-	0,1	0,1	-	-
Ekstrak kunyit	-	-	-	-	7	7

2. Evaluasi sediaan gel kurkuminoid Evaluasi sediaan dilakukan dengan mengamati karakteristik fisika yang meliputi:

a. Pengamatan organoleptis

Pengamatan organoleptis meliputi pengamatan perubahan-perubahan bentuk, warna dan bau yang terjadi pada tiap rentang waktu tertentu selama 30 hari 1 bulan. Pengamatan organoleptis dilakukan pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan minggu ke-4.

b. Pengukuran pH

Pengukuran pH menggunakan alat kertas pH universal / pH stick. Dengan cara kertas pH dicelupkan ke dalam sediaan gel, kemudian dibiarkan sesaat dan dilihat warna yang timbul, lalu disesuaikan dengan warna pada alat kertas indikator universal menunjukkan pada warna angka berapa. pH gel diukur tiap rentang waktu tertentu selama 1 bulan, yaitu pada minggu ke-0, 1,2, 3, dan minggu ke-4.

c. Pengukuran viskositas

Sediaan sebanyak 100 gram dimasukkan ke dalam cup, kemudian dipasang spindel, diatur kecepatan rotasi per menitnya (rpm), dan rotor dijalankan. Hasil viskositas dicatat setelah viskotester menunjukkan angka yang stabil. Viskositas diukur tiap rentang waktu tertentu selama 30 hari (1 bulan), yaitu pada minggu ke-0, 1,2, 3, dan minggu ke-4.

3. Uji aktivitas antibakteri

a. Pembuatan medium Nutrien Agar (NA)

Pembuatan medium NA sebanyak 100 mL: timbang NA sebanyak 2,3 gram, dimasukkan ke dalam erlenmeyer dan dilarutkan dengan aquadest 100 mL, kemudian dipanaskan agar terlarut sempurna. Selanjutnya larutan NA yang masih hangat dituang ke dalam tabung reaksi masing-masing 10 mL, lalu disterilkan dalam autoklave pada suhu 121^oC selama 15 menit (Hadioetomo RS,1993)

b. Pembuatan medium Nutrien Borth (NB)

Pembuatan medium NB sebanyak 100 mL: timbang NB sebanyak 0,8 gram, dimasukkan ke dalam erlenmeyer dan dilarutkan dengan aquadest 10 mL, dipanaskan hingga larut sempurna. Kemudian larutan NB dituang ke dalam tabung reaksi dan disterilkan dalam autoklave pada suhu 121^oC selama 15 menit (Hadioetomo RS,1993)

c. Peremajaan isolat *Staphylococcus aureus* dalam medium NA

Ambil medium NA yang masih cair dan masukkan dalam tabung reaksi lalu dimiringkan, biarkan memadat. *Staphylococcus aureus* yang berasal dari stok diambil dengan jarum ose steril lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang berisi NA padat secara aseptik dan diinkubasi pada suhu 37^oC selama 24 jam.

d. Penanaman isolat *Staphylococcus aureus* dalam medium NB

Staphylococcus aureus yang berasal dari stok diambil dengan jarum ose steril lalu disuspensikan ke dalam tabung reaksi yang berisi NB secara aseptik, kemudian diinkubasi pada suhu 37^oC selama 24 jam.

f. Perhitungan jumlah bakteri

Membuat suspensi bakteri dengan melakukan pengenceran berturut-turut 10⁻¹ sampai 10⁻⁷ dengan aquadest. Kemudian diambil 0,5 mL suspensi tersebut ditambahkan bersama dengan NA 12 mL yang masih hangat, lalu dimasukkan dalam masing-masing cawan petri, dan digoyang-goyangkan dengan arah angka 8, biarkan memadat, setelah itu diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37^oC. Kekeruhannya dihitung dengan menggunakan perhitungan jumlah mikroba secara tidak langsung, dimana kekeruhannya memenuhi standar Mc Farlan (108 CFU/ml), selain itu juga jumlah koloni bakteri dalam satu cawan petri harus memenuhi standar uji yaitu 30-300 koloni (Lay, 1994: 48).

g. Uji daya hambat

5 kertas cakram direndam pada masing formula gel dan pada kontrol positif, direndam 15 menit setelah itu kertas cakram dibalik dan direndam kembali selama 15 menit. Kemudian pada 3 cawan petri yang telah berisi media NA dan isolate *Staphylococcus aureus* diletakkan secara berurutan 5 kertas cakram yang telah direndam dari 5 formula gel yang berbeda. Lalu dimasukkan dalam incubator dengan suhu 37oC selama 24 jam. Diameter zona hambat diamati.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pembuatan Gel Kurkuminoid

Pembuatan gel kurkuminoid dengan basis CMC Na bertujuan untuk memperoleh gel yang jernih, bersifat netral, dan memiliki daya pengikat zat aktif yang kuat karena CMC Na merupakan polimer yang berasal dari turunan selulosa yang akan cepat mengembang dalam air panas dan membentuk campuran jernih yang bersifat netral. CMC Na akan terdispersi dalam air, kemudian butir-butir CMC Na yang bersifat hidrofilik akan menyerap air sehingga terjadi pembengkakan dan peningkatan viskositas. Pembuatan gel kurkuminoid dengan basis Carbopol bertujuan untuk memperoleh gel yang kental dengan konsentrasi basis yang kecil dan menghasilkan gel yang bening dan mudah larut air, karena carbopol dapat membentuk gel pada konsentrasi 0,5%. Carbopol merupakan polimer yang bersifat asam, apabila terdispersi dalam air akan membentuk larutan koloidal yang viskositasnya akan meningkat dengan penetralan oleh suatu basa yang disini digunakan Trietanolamin (TEA). TEA berfungsi untuk menetralkan dan membantu stabilitas gel dengan basis carbopol.

Pada pembuatan gel dengan basis CMC Na maupun Carbopol ditambahkan gliserin sebagai humektan (pelembut) dan metal paraben sebagai pengawet. Tujuan penambahan humektan adalah untuk memperbaiki konsistensinya. Sedangkan penambahan pengawet bertujuan untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme dalam sediaan selama penyimpanan, sehingga sediaan gel tetap stabil.

B. Evaluasi Sediaan Gel Kurkuminoid

1. Pengamatan organoleptis

Pengamatan organoleptis dari formulasi sediaan gel kurkuminoid bertujuan untuk mengetahui sifat fisik gel dan mengamati adanya perubahan bentuk, warna, maupun bau yang mungkin terjadi selama penyimpanan. Dari hasil pengamatan selama 1 bulan yaitu pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan minggu ke-4 tidak terjadi perubahan warna, bentuk, maupun bau dari sediaan gel. Hal ini menunjukkan bahwa gel cukup stabil pada penyimpanan.

Tabel Hasil pengamatan organoleptis sediaan gel

Formula	Bentuk	Warna	Bau
I	Gel kental, halus	Putih kekuningan	Tidak berbau
II	Gel kental	Putih bening	Tidak berbau
III	Gel kental, halus	Orange jernih	Tidak berbau
IV	Gel kental	Orange jernih	Tidak berbau

Ket. I = gel dengan basis CMC Na tanpa kurkuminoid
II = gel dengan basis Carbopol tanpa kurkuminoid
III = gel dengan basis CMC Na dan kurkuminoid
IV = gel dengan basis Carbopol dan kurkuminoid

2. Pengukuran pH

Pengukuran pH terhadap sediaan gel bertujuan untuk mengetahui pH dari masing-masing formula dan mengamati adanya perubahan pH yang mungkin terjadi selama penyimpanan yang akan berpengaruh terhadap stabilitas gel. Dari hasil pengamatan selama 1 bulan yaitu pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan minggu ke-4 tidak terjadi perubahan pH.

Tabel Hasil pengukuran pH sediaan gel

Formula	pH (minggu)				
	0	1	2	3	4
I	7	7	7	7	7
II	6	6	6	6	6
III	7	7	7	7	7
IV	6	6	6	6	6

Ket. I = gel dengan basis CMC Na tanpa kurkuminoid
 II = gel dengan basis Carbopol tanpa kurkuminoid
 III = gel dengan basis CMC Na dan kurkuminoid
 IV = gel dengan basis Carbopol dan kurkuminoid

Perbedaan basis gel dapat mempengaruhi pH gel. Basis CMC Na lebih cenderung mempunyai pH yang netral. Sedangkan basis Carbopol mempunyai pH asam karena merupakan derivat dari asam akrilat

3. Pengukuran viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan Viskometer Brookfield dengan *spindle* yang cocok yaitu *spindle* 64 dan kecepatan rotasi per menit (rpm) 1rpm. Pengukuran dilakukan 3 kali untuk masing-masing sediaan gel pada setiap pengukuran yaitu pada minggu ke-0, 1, 2, 3, dan 4. Untuk mengetahui apakah ada perbedaan pengaruh masing-masing basis gel terhadap nilai viskositasnya, maka dilakukan uji analisis statistik anava dua arah pada taraf kepercayaan 95%.

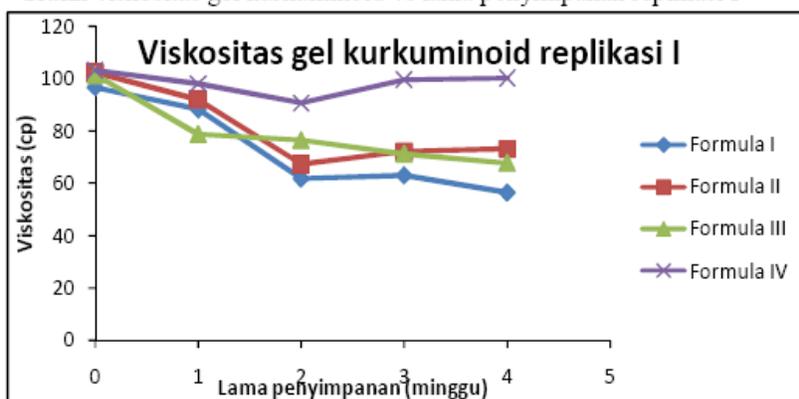
Tabel Hasil pengukuran viskositas sediaan gel

Formula	Replikasi	Viskositas (poise) selama waktu penyimpanan (minggu)				
		0	1	2	3	4
		I	1	96,6	88,2	61,8
	2	96	84	64,8	64,8	60,6
	3	98	80	62,4	62	61,8
II	1	102,4	92	67,2	72	73,2
	2	103,6	93,2	66	66	75
	3	98,2	95	69	69,6	76,2
III	1	101,4	78,8	76,4	71,2	67,8
	2	100,2	80	78	78,2	78,6
	3	98,4	84,2	83,2	82,4	82,4
IV	1	103,2	98	90,6	99,6	100,2
	2	106,2	97,8	94,2	92,4	98,8
	3	104,4	97,2	96	98,4	96

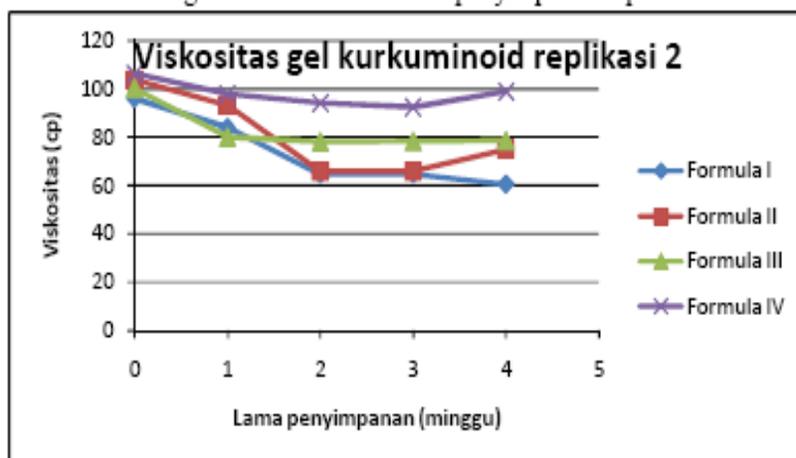
Ket. I = gel dengan basis CMC Na tanpa kurkuminoid
 II = gel dengan basis Carbopol tanpa kurkuminoid
 III = gel dengan basis CMC Na dan kurkuminoid
 IV = gel dengan basis Carbopol dan kurkuminoid

Viskositas gel pada masing-masing formula semakin turun selama penyimpanan. Hal ini dihubungkan dengan sifat gel yang mempunyai sifat khas sineresis, sehingga umumnya viskositas sediaan gel yang dibuat akan mengalami penurunan selama penyimpanan (Lieberman dkk, 1996: 401).

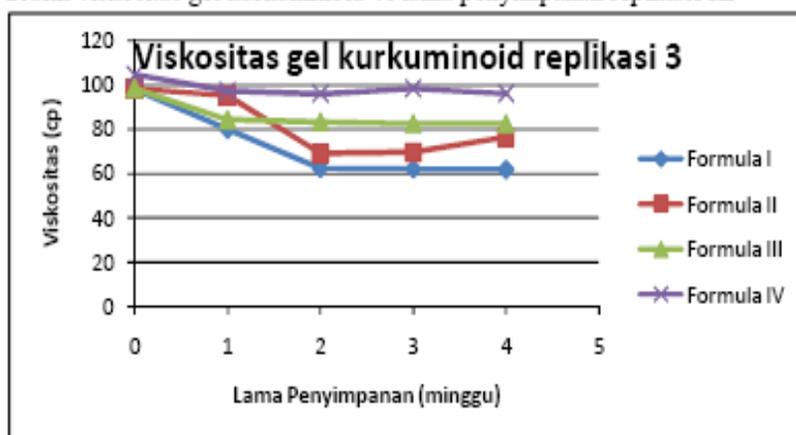
Grafik viskositas gel kurkuminoid vs lama penyimpanan replikasi I



Grafik viskositas gel kurkuminoid vs lama penyimpanan replikasi II



Grafik viskositas gel kurkuminoid vs lama penyimpanan replikasi III



Hasil uji anava dua arah terhadap viskositas menunjukkan bahwa nilai F hitung (2,435) lebih besar dari F table (1,84) yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing formula gel. Oleh karena itu dilanjutkan dengan uji BNT. Pada hasil uji BNT menunjukkan bahwa perubahan viskositas pada minggu ke 0 dan ke 1 memiliki perbedaan yang signifikan, antara minggu ke 1 dan ke 2 juga signifikan, antara minggu ke 2 dan ke 3 tidak signifikan, dan antara minggu ke 3 dan ke 4 juga

tidak signifikan. Uji BNT juga menunjukkan bahwa antara formula I dan II, serta III dan IV masing-masing memiliki perbedaan yang signifikan.

A. Perhitungan Jumlah Koloni

Perhitungan jumlah koloni *Staphylococcus aureus*.

Pengenceran	Jumlah koloni dalam cawan petri		Jumlah bakteri (CFU/mL)
	1	2	
10^{-5}	320	Spreader	$3,8 \times 10^8$
10^{-6}	164	216	
10^{-7}	85	68	

Jumlah koloni yang didapat telah memenuhi standar menurut Mc Farland dan sesuai yang dipersyaratkan yaitu 30-300 koloni. Pada tabel menunjukkan kultur bakteri *Staphylococcus aureus* yang memenuhi syarat adalah suspensi dengan pengenceran 10^{-6} dan 10^{-7} karena pada pengenceran 10^{-6} diperoleh jumlah koloni sebanyak 164 dan 216, dirata-rata 190 koloni, dan pada pengenceran 10^{-7} diperoleh jumlah koloni sebanyak 85 dan 68, rata-ratanya 76,5, serta jumlah bakteri TPC 380.000.000 cfu/ml. Jumlah tersebut telah memenuhi syarat untuk digunakan sebagai inokulum.

B. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah sediaan gel kurkuminoid mempunyai daya antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Alat dan bahan yang akan digunakan harus disterilkan terlebih dahulu menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit untuk membunuh mikroorganisme pada alat dan bahan. Uji aktivitas antibakteri dilakukan dalam keadaan steril di dalam *Laminar Air Flow* (LAF). Uji daya hambat kurkuminoid terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dilakukan menggunakan metode difusi dengan kertas cakram.

Zona hambat (mm) gel kurkuminoid terhadap *Staphylococcus aureus*

Formula	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata
I	-	-	-	-
II	-	-	-	-
III	-	-	-	-
IV	-	-	-	-
Kontrol (+)	10,2	10,8	11,0	10,67

Ket. I = gel dengan basis CMC Na tanpa kurkuminoid
 II = gel dengan basis Carbopol tanpa kurkuminoid
 III = gel dengan basis CMC Na dan kurkuminoid
 IV = gel dengan basis Carbopol dan kurkuminoid

Formula gel yang dibuat tidak menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*, hanya gel kontrol positif yang memberikan zona hambat terhadap bakteri tersebut dengan rata-rata diameter 10,67 mm. Karena itu untuk mengetahui perbedaan basis gel yang digunakan dalam membantu efektifitas kerja zat aktif dalam menghambat pertumbuhan bakteri, maka dilakukan penelitian aktivitas antibakteri dari ekstrak rimpang kunyit yang dibuat gel dengan konsentrasi 7%.

Formula	Diameter zona hambat (mm)			Rata-rata
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
I	0	0	0	0
II	0	0	0	0
III	4,2	3,3	4,0	3,83
IV	3,4	3,0	2,2	2,87
Kontrol (+)	11,5	11	10,0	10,83
Kontrol ekstrak	4,0	5,0	4,5	4,50
Kontrol pelarut	0	0	0	0

Ket. I = gel dengan basis CMC Na tanpa ekstrak
 II = gel dengan basis Carbopol tanpa ekstrak
 III = gel dengan basis CMC Na dan ekstrak kunyit
 IV = gel dengan basis Carbopol dan ekstrak kunyit

Berdasarkan hasil pengolahan data statistik analisis variasi zona hambat gel ekstrak kunyit terhadap *Staphylococcus aureus* menunjukkan bahwa F hitung (3,742) lebih besar dari F table (2,85) yang berarti terdapat perbedaan diameter zona hambat yang signifikan pada masing - masing formula gel. Oleh karena itu dilanjutkan dengan uji BNT. Pada hasil uji BNT menunjukkan bahwa antara formula I dan II tidak ada perbedaan, sedangkan antara formula III dan IV terdapat perbedaan yang signifikan, begitu juga dengan kontrol positif dan kontrol ekstrak. Pada tabel Zona hambat gel kurkuminoid tidak memiliki hambatan terhadap *Staphylococcus aureus*. Hal ini menunjukkan kurkuminoid tidak aktif sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Pada table zona hambat gel ekstrak rimpang kunyit memiliki hambatan terhadap *Staphylococcus aureus*. Hal ini menunjukkan bahwa kemungkinan yang aktif sebagai antibakteri adalah minyak atsiri atau flavonoid yang terkandung dalam rimpang kunyit, karena keduanya mempunyai aktivitas sebagai antibakteri. Flavonoid mempunyai aktivitas antibakteri karena dapat membentuk kompleks dengan dinding sel bakteri (Diah, 2009: 9). Adapun kurkuminoid tidak menunjukkan aktivitas antibakteri, kemungkinan kurkuminoid yang dibuat gel tidak dapat melepaskan zat aktifnya karena kelarutan kurkumin yaitu tidak larut dalam air sehingga tidak menghasilkan efek antibakteri yang diinginkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G., & Darijanto, S.T. 1993. *Teknologi Farmasi Liquida dan Semisolida*. Bandung: Pusat Antara Universitas Institut Teknologi Bandung. Hal: 222-234.
- Ayu, S. 2009. *Cara Ampuh Mengobati Jerawat*. Yogyakarta: Buana Pustaka. Hal: 25-35.
- Hadioetomo RS. 1993. *Mikrobiologi Dasar dalam Praktek*. Jakarta: Gramedia.
- Lay, B.W. 1994. *Analisis Mikroba di Laboratorium*. Jakarta: Raja Grafindo Persada.
- Lieberman HA, Reiger MM, Banker GS. 1996. *Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems*. Second Edition. New York: Marcel Dekker.
- Septiatin, A. 2008. *Apotek Hidup dari Rempah-rempah, Tanaman Hias, dan Tanaman Liar*. Bandung: Yrama Widya. Hal: 50, 99.

Notulen :

Pertanyaan

1. Hasil yang ditunjukkan disebabkan karena kurkuminoid yang tidak aktif atau kurkuminoid tidak bisa lepas dari gel?

Jawaban:

1. Saran : penelitian harus lebih rapat, kontrol positif jangan menggunakan antibiotika branded tapi kurkuminoid lepas

PENGARUH KONSENTRASI EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*, L) TERHADAP NILAI SPF (*Sun Protection Factor*) DAN UJI DAYA IRITASI KRIMNYA

Nining Sugihartini^{1,2}, Achmad Fudholi³, Suwijiyono Pramono³, Sismindari³

¹Mahasiswa Program Pascasarjana Farmasi Universitas Gadjah Mada

²Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

³Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Email: niningsugihartini@yahoo.com

ABSTRAK

Teh hijau mengandung epigalokatekin galat yang telah terbukti berkhasiat sebagai senyawa fotoprotektor. Kemampuan suatu senyawa dalam melindungi kulit dinyatakan dalam parameter SPF (*Sun Protecting factor*) dan sangat dipengaruhi oleh konsentrasinya. Penelitian ini memiliki tujuan yaitu mengetahui pengaruh konsentrasi ekstrak teh hijau terhadap nilai SPF dan daya iritasi krimnya.

Penelitian ini menggunakan sembilan konsentrasi ekstrak teh hijau yaitu konsentrasi 40, 80, 100, 120, 140, 160, 180 dan 200 mg%. Masing-masing konsentrasi ditetapkan nilai SPF dengan metode Petro (1980). Konsentrasi ekstrak yang memberikan nilai SPF terbaik kemudian diformulasikan dalam krim dengan variasi konsentrasi Tween 80 dan Span 80. Krim selanjutnya dievaluasi daya iritasinya pada marmot.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi ekstrak teh hijau meningkatkan nilai SPF. Konsentrasi ekstrak 200 mg% memberikan nilai SPF=12,17. Krim konsentrasi ekstrak 200 mg% dengan variasi konsentrasi Tween 80 dan Span 80 tidak mengiritasi kulit marmot.

Kata kunci : ekstrak teh hijau, SPF, krim, daya iritasi

PENDAHULUAN

Teh hijau mengandung epigalokatekin galat (EGCG) yang merupakan senyawa polifenol yang berkhasiat sebagai antioksidan. Epigalokatekin galat telah terbukti dapat digunakan sebagai senyawa pencegah kanker (Mukhtar dan Ahmad, 1999). Hsu (2005) menyatakan bahwa telah ada 150 penelitian baik secara *in vitro* maupun *in vivo* yang meneliti efek teh hijau pada kulit. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa teh hijau berkhasiat sebagai senyawa kemopreventif terhadap senyawa karsinogen kimia maupun fotokarsinogen.

Sinar matahari banyak tercurah di Indonesia yang merupakan negara tropis. Sinar matahari memberikan efek yang baik maupun efek negatif bagi kehidupan. Salah satu efek negatif dari paparan sinar matahari adalah timbulnya kanker kulit dan kondisi ini diperburuk dengan adanya polusi udara yang menyebabkan berlubangnya lapisan ozon sehingga sinar matahari terutama sinar UV semakin banyak yang sampai ke permukaan bumi.

Kulit perlu dilapisi bahan yang dapat mencegah kontak langsung antara cahaya matahari dengan kulit yang dikenal sebagai sediaan tabir surya. Penelitian Diffey (2001) menunjukkan bahwa konsumen menggunakan tabir surya dengan tujuan menurunkan resiko terjadinya kanker kulit. Tabir surya melindungi kulit dengan cara menyerap cahaya matahari dan memantulkan kembali cahaya matahari yang mengenai kulit. Hasil penelitian Green dkk. (1999) menyatakan bahwa penggunaan tabir surya ternyata dapat menurunkan probabilitas terjadinya kanker kulit. Salah satu bahan alam yang banyak dipergunakan dalam sediaan kosmetika untuk melindungi kulit adalah ekstrak teh hijau.

SPF merupakan parameter untuk menentukan efektifitas tabir surya dalam melindungi kulit dari paparan cahaya matahari. Semakin tinggi nilai SPF maka semakin tinggi pula kemampuan tabir surya untuk melindungi kulit.

Salah satu faktor yang berpengaruh terhadap nilai SPF adalah konsentrasi ekstrak. Oleh karena itu dalam penelitian ini akan dipelajari pengaruh konsentrasi ekstrak teh hijau terhadap nilai SPF agar dapat diketahui konsentrasi ekstrak yang dapat melindungi kulit dari paparan sinar matahari.

Setelah konsentrasi ekstrak ditemukan maka langkah berikutnya adalah memformulasikannya dalam krim. Krim merupakan bentuk sediaan semipadat yang diaplikasikan di kulit yang memiliki keuntungan mudah dioleskan di kulit, bisa menyebar rata dan mudah dibersihkan kembali. Akan tetapi perlu dievaluasi juga keamanannya ketika dioleskan di kulit. Oleh karena itu perlu diuji daya iritasi krim ekstrak teh hijau pada kulit yang dalam penelitian ini menggunakan hewan uji marmot. Hewan marmot memiliki kulit dengan tingkat sensitivitas yang tinggi sehingga dapat digunakan untuk mengevaluasi daya iritasi krim.

JALAN PENELITIAN

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah :
Simplisia teh hijau dari kebun teh Samigaluh Kulon Progo, standar epigalokatekin galat (E Merck), etanol (teknis), etil asetat (teknis) dan aquades.

2. Alat

Alat yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah:
Spektrofotometer UV-1601PC (Shimadzu, Japan), seperangkat alat infus, rotaevaporator (Bucchi).

3. Cara Kerja

a. Ekstraksi Epigalokatekin galat dari teh hijau

Epigalokatekin galat dalam simplisia daun teh diinfundasi pada suhu 80⁰ C selama 40 menit dengan aquabides kemudian disaring. Filtrat kemudian difraksinasi dengan etil asetat. Fase etilasetat diambil kemudian dikentalkan dengan rotari evaporator (Row and Jin, 2006).

b. Penentuan nilai SPF

Sampel berupa larutan ekstrak teh hijau dalam etanol dengan konsentrasi 40, 80, 100, 110, 120, 140, 160, 180, 200 mg% ditentukan nilai SPF berdasarkan metode Petro (1981). Pembacaan serapan dilakukan pada panjang gelombang 290 nm sampai di atas 320 nm yang mempunyai nilai serapan minimal 0,05. Selanjutnya nilai SPF ditentukan dengan rumus:

$$\text{Log SPF} = \text{AUC} \times 2$$

$$\lambda_n - \lambda_1$$

Yaitu membagi jumlah seluruh area di bawah kurva dengan selisih panjang gelombang terbesar dan terkecil lalu dikalikan dua.

c. Formulasi krim

Tahap penelitian berikutnya adalah membuat krim ekstrak teh hijau dengan konsentrasi ekstrak yang memberikan nilai SPF paling tinggi menggunakan basis hidrofilik (Swarbrick dan Boylan, 2002). Selain mengandung ekstrak teh hijau, krim juga mengandung enhancer dengan komposisi optimum dan juga variasi komposisi emulgator berdasarkan konsep *Factorial Design* dengan dua faktor yaitu Tween 80 dan Span 80. Komposisi formula krim disajikan pada tabel I.

Tabel I. Formula krim ekstrak teh hijau

Nama Bahan	Formula I	Formula a	Formula b	Formula ab
Ekstrak teh hijau	200mg%	200mg%	200mg%	200mg%
Stearil alkohol	20%	20%	20%	20%
Vaselin putih	20%	20%	20%	20%
Metil paraben	0,025	0,025	0,025	0,025
Propil paraben	0,015	0,015	0,015	0,015
Propilen glikol	12	12	12	12
Asam oleat:propilen glikol:m atsiri temulawak (30.21%;35.85%;33.94%)	20%	20%	20%	20%
Tween 80	1%	10%	1%	10%
Span 80	1%	1%	10%	10%
Air secukupnya	Ad100%	ad100%	ad100%	ad100%

Metode pembuatan krim adalah sebagai berikut: dilelehkan stearil alkohol, span 60 dan vaselin putih pada suhu 75⁰ C. Bahan yang lain dilarutkan dalam air dan juga dileburkan pada suhu yang sama. Setelah itu kedua campuran diaduk sampai homogen. Terakhir ditambahkan minyak atsiri temulawak dan ekstrak teh hijau.

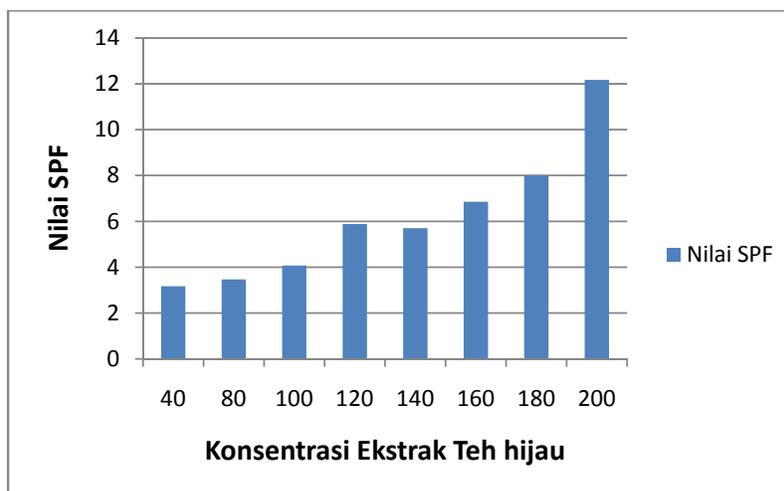
d. Evaluasi daya iritasi krim

Krim tersebut kemudian dievaluasi daya iritasi kulitnya menggunakan hewan uji marmut. Penelitian ini menggunakan 6 ekor marmut berumur rata-rata 2 bulan dan berat badan rata-rata 500 g. Dalam penelitian ini uji iritasi menggunakan metode yang digunakan Remington, yaitu *pach test* atau uji sampel. Rambut marmut dicukur pada bagian punggungnya sampai bersih. Untuk menghilangkan bulu halus digunakan veed sebagai perontok bulu-bulu halus. Pencukuran dilakukan secara hati-hati agar tidak melukai punggung marmut. Punggung marmut dibagi menjadi 6 bagian yang berbentuk bujur sangkar. Evaluasi dilakukan selama 72 jam untuk melihat perubahan-perubahan yang terjadi seperti eritema dimana kulit menjadi kemerahan dan timbul bercak-bercak. Untuk penentuan skor berdasarkan skor pada uji sampel sebagai berikut :

- 0 : tidak ada reaksi
- 1 : eritema ringan (warna kulit agak merah)
- 2 : eritema sedang (warna kulit merah dan timbul bintik-bintik merah)
- 3 : eritema kuat (warna kulit sangat merah dan bintik merah lebih banyak)

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan pengaruh konsentrasi ekstrak teh hijau terhadap nilai SPF yang disajikan dalam gambar 1.



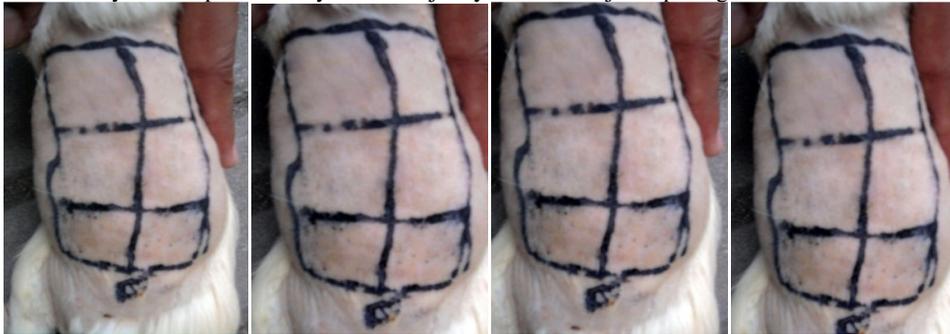
Gambar 1. Diagram batang pengaruh konsentrasi ekstrak teh hijau terhadap nilai SPF

Gambar 1 menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi ekstrak teh hijau meningkatkan nilai SPF. Hal tersebut disebabkan karena dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak teh hijau maka konsentrasi EGCG di dalamnya juga meningkat. EGCG yang ada dalam ekstrak teh hijau tersebut mampu menyerap sinar yang masuk sehingga peningkatan kadarnya akan meningkatkan pula nilai SPF yang menggambarkan kemampuan perlindungan senyawa melindungi kulit dari efek buruk sinar matahari. Semakin meningkatnya nilai SPF berarti perlindungan terhadap kulit dari efek buruk sinar matahari juga akan meningkat.

EGCG dalam ekstrak teh hijau yang merupakan golongan polifenol dilaporkan mampu melindungi kulit terutama dari efek buruk sinar UV B. Sinar UV B menyebabkan terbakar surya bahkan dapat menyebabkan kanker kulit. Hasil penelitian menunjukkan mekanisme polifenol dalam ekstrak teh hijau mencegah kanker kulit adalah dengan induksi system imun melewati IL 12 dan menghambat faktor angiogenesis (Katiyar dkk., 2006).

Gambar 1 menunjukkan bahwa pada konsentrasi ekstrak teh hijau 200 mg% memberikan nilai SPF = 12. Nilai tersebut menunjukkan bahwa pada konsentrasi tersebut akan memberikan perlindungan maksimal pada kulit (Wilkinson dan Moore, 1982). Oleh karena sudah memberikan perlindungan maksimal maka konsentrasi tersebut selanjutnya dipilih sebagai konsentrasi ekstrak dalam krim yang akan digunakan sebagai sediaan kemopreventif kanker kulit.

Penelitian yang dilakukan sebagai langkah awal penggunaan krim ekstrak teh hijau adalah evaluasi daya iritasi pada kulitnya. Hasil uji daya iritasi disajikan pada gambar 2.



a

b

c

d

Keterangan gambar :

- a gambar punggung kulit marmot pada hari ke-0
- b gambar punggung kulit marmot pada hari ke-1
- c gambar punggung kulit marmot pada hari ke-2
- d gambar punggung kulit marmot pada hari ke-3

Gambar 2 menunjukkan bahwa mulai dari hari pertama pengolesan sampai hari ke-3 tidak memberikan tanda kemerahan pada kulit sebagai tanda adanya iritasi. Hal ini menunjukkan bahwa krim ekstrak teh hijau tidak menyebabkan iritasi pada kulit. Semua formula menunjukkan hasil yang sama. Punggung marmot dibagi menjadi 6 area sebagai tempat untuk mengoleskan formula I, a, b, ab, ekstrak teh hijau dan basis krim sebagai kontrol negatif.

Hasil penelitian ini berkesesuaian dengan penelitian Stratton dkk (2000) yang menunjukkan bahwa konsentrasi EGCG 3% dalam salep tidak menyebabkan dermal toksisitas pada kulit mencit.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

1. Peningkatan konsentrasi ekstrak teh hijau menyebabkan peningkatan nilai SPF
2. Konsentrasi ekstrak teh hijau yang digunakan adalah 200mg% yang memberikan nilai SPF=12
3. Krim yang digunakan dalam penelitian ini tidak menyebabkan iritasi pada kulit marmot.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini terlaksana atas dukungan dana dari Hibah Penelitian Disertasi Doktor Tahun Anggaran 2010. Nomor : 481/SP2H/PP/DP2M/VI/2010, tanggal 11 Juni 2010 dan sesuai SP2D Nomor : 40370P/088/110, tanggal 30 Juni 2010.

DAFTAR PUSTAKA

- Diffey, B., 2001, Sunscreen isn't Enough, *J. Photochemistry Photobiology*, **64**, 105-108.
- Green, A., William, G., and Neale, R., 1999, Does Daily Use of Sunscreen or β -carotene Supplement Prevent Skin Cancer in Healthy Adults?, *Lancet*, **354**, 723-729
- Hsu, S., 2005, Green Tea and The Skin, *J. Am. Acad. of Dermatol.*, **52**:1049-59
- Katiyar, S., Elmets, C.A., and Katiyar, S.K., 2006, Green Tea and Skin Cancer:Photoimmunology, Angiogenesis and DNA Repair, *J. of Nutritional Biochem.*, **18**:287-296
- Mukhtar, H. And Ahmad, N., 1999, Green Tea in Chemiprevention of Cancer, *Toxicological Science*, **52**:111-117
- Petro, A.J., 1981, Correlation of Spectrophotometric Data with Sunscreen Protection Factors, *Intern. J. of Cosm. Scie.*, **03**:185-196

Row, K.H., and jin, Y., 2006, Recovery of Catechin Compound from Korean Tea by Solvent Extraction, *Bioresource Technology*, 97: 790-793.
Stratton, S.P., bangert, J.L., Alberts, D.S., and Dorr, R.T., 2000, Dermal Toxicity of Topical (-)epigallocatechin-3-gallate in BALB/c and SKH1 Mice, *Cancer Letters*, **158**:47-52
Wilkinson, J.B., Moore, R.J., 1982, *Harrys Cosmeticology*, 226, 240-241, 248, 7th Ed., London.

Notulen

Pertanyaan :

1. Alasan pemilihan avicel?

Jawaban :

1. Pemilihan didasarkan pada kriteria tertentu.

KANDUNGAN POLIFENOL ALGA DARI TIGA SPESIES ALGA COKLAT MARGA SARGASSUM DAN IMPLIKASINYA TERHADAP PENYERAPAN RADIASI ULTRAVIOLET (UV) B DAN UV A

Agnes Nora Iska Harnita¹, Ignatius Yulius Kristio Budiasmoro¹,
Sudibyo Martono², Sudarsono², Sitarina Widyarini³

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta

² Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

³ Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Polifenol alga (*phlorotannin*) adalah metabolit sekunder yang terdapat pada alga coklat (Phaeophyta) termasuk Sargassum dan dapat ditetapkan kadarnya secara spektrofotometrik menggunakan metode kolorimetri Folin Ciocalteu.

Telah dilakukan penetapan kadar *phlorotannin* total pada fraksi etil asetat dari ekstrak metanol hasil sokhletasi 3 spesies alga coklat marga Sargassum menggunakan metode Folin Ciocalteu. Selanjutnya, kadar *phlorotannin* dihitung ekivalen dengan *phloroglucinol* (mg PE/g fraksi) dan setiap fraksi direkam spektra UV pada panjang gelombang antara 290-380 nm.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar *phlorotannin* total dari ke 3 spesies alga coklat marga Sargassum yaitu *Sargassum polycystum*, *S.hystrix*, dan *S.polyceratium* berbeda secara signifikan berdasarkan uji statistik Kruskal Wallis. Selain itu, dibuktikan ada korelasi yang positif antara kadar *phlorotannin* total dengan besarnya serapan radiasi UV .

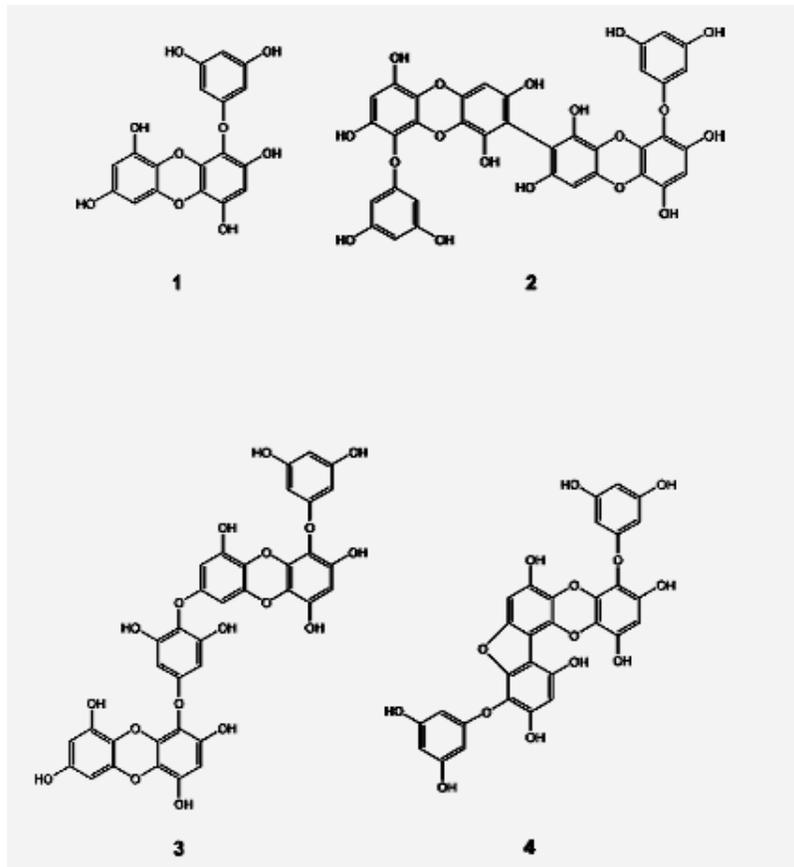
Kata kunci : *phlorotannin*, Sargassum, sokhletasi, metode Folin Ciocalteu, spektra UV

PENDAHULUAN

Phlorotannin merupakan senyawa polifenol dari alga yang hanya dikenal pada alga coklat (Phaeophyta) (Nagayama *et al.*, 2002; Swanson and Druehl, 2002). Kisaran berat molekul *phlorotannin* lebar (400 – 400.000 Da) dengan kadar bervariasi antara 0,5-20% berat kering (Kang *et al.*, 2003). *Phlorotannin* ini dibentuk dari unit *phloroglucinol* (1,3,5-trihydroxybenzene) yang saling berikatan membentuk *polyphloroglucinols* dengan berat molekul (BM) rendah (10^2 - 10^3 Da), sedang (10^3 - 10^4 Da), dan tinggi ($>10^4$ Da). *Polyphloroglucinol* dengan BM rendah sering terdapat dalam jumlah kecil dari total polifenol, tetapi relatif mudah dimurnikan dalam bentuk individual isomer (McInnes *et al.*, 1984). Beberapa aktivitas biologik *phlorotannin* dengan BM rendah yang telah diteliti adalah: antiproliferasi dan antioksidan (Nakamura *et al.*, 1996; Athukorala *et al.*, 2006; Yuan and Walsh, 2006; Kang *et al.*, 2005a, dan Kang *et al.*, 2005b), antiinflamasi (Shin *et al.*, 2006), efek protektif terhadap *ionizing radiation* (Kang *et al.*, 2006), inhibitor matriks metalloproteinase (Kim *et al.*, 2006), kemampuan untuk mengabsorpsi sinar UV (Swanson and Druehl, 2002; Raven *et al.*, 2004; Roleda *et al.*, 2006a; Roleda *et al.*, 2006b), dan sitoprotektif terhadap stres oksidatif (Kang *et al.*, 2005c).

Indonesia sangat potensial untuk mendapatkan keuntungan yang sangat besar dari pengembangan produk alam kelautan. Pada dekade terakhir, pengembangan produk alam dari biota laut sangat dibutuhkan untuk industri farmasi, makanan, dan kosmetik. Salah satu alga coklat (Phaeophyceae) yang banyak dijumpai di perairan Indonesia adalah marga Sargassum. Jenis alga Sargassum yang banyak tersebar di pantai selatan pulau Jawa dari Binuangeun sampai Pantai Krakal diantaranya adalah *S. binderi*, *S. crassifolium*, *S. duplicatum*, *S.hystrix*, dan *Sargassum sp* (Kadi, 2007).

Fokus penelitian ini adalah isolasi *crude phlorotannin* dari 3 spesies alga coklat marga Sargassum yaitu *S. polycystum* C. Agardh, *S. hystrix v. buxifolium* (Chauvin) J. Agardh), dan *S.polyceratium* Montagne dan penentuan kadar polifenol dengan metode Folin Ciocalteu. Selanjutnya, ditentukan serapan UV pada panjang gelombang 290-380 nm (daerah UV A dan B terrestrial) karena diharapkan *phlorotannin* dapat dikembangkan sebagai agen fotoprotektif yaitu pada penyerapan UV dengan spektrum luas dalam upaya penghambatan kanker kulit dan penuaan dini (*photoaging*).



Gambar 1. Struktur molekul beberapa jenis phlorotannin yang diisolasi dari alga coklat *E. cava* : eckol (1), 8,8-bieckol (2), 8,4--dieckol (3), and phlorofucofuroeckol A (4) (Ahn et al., 2004)

BAHAN DAN METODE

Bahan utama penelitian adalah alga coklat (marga *Sargassum*). Sampling dilakukan di Pantai Selatan Pulau Jawa, tepatnya di Pantai Drini, Gunung Kidul, Daerah Istimewa Yogyakarta dengan latitude (garis lintang selatan) 08°08,323', longitude (garis bujur timur) 110°34,757' dan latitude 08°08,356', longitude 110°34,711' dengan area sampling dengan 7 hektar, kedalaman 150 cmdp, tinggi rerata gelombang 0,5 m, temperatur 27° C, pada bulan Maret 2007.

Reagen untuk mengisolasi *crude phlorotannin* dan penetapan kadarnya yaitu metanol, kloroform, etil asetat, aseton, 1-propanol., natrium bikarbonat, *phloroglucinol* dengan kualitas pro analisis (p.a) yang berasal dari *E. Merck, Germany*, pereaksi Folin-Ciocalteu dari *Sigma Chem, Co., USA*, dan air suling.

Isolasi *crude phlorotannin* dari 3 jenis alga coklat marga *Sargassum*. Serbuk alga (200 g, kadar air kurang dari 10%) diekstraksi dengan metode sokhletasi dengan pelarut metanol. Ekstrak metanol yang diperoleh kemudian dipekatan sampai volume yang kecil (~1/10 dari volume mula-mula) yaitu sekitar 60 mL. Selanjutnya ditambahkan 60 mL metanol, 120 mL kloroform, dan 45 mL air. Pisahkan antara lapisan atas dan lapisan bawah, selanjutnya lapisan atas diekstraksi dengan etil asetat dua kali @ 75 mL. Kumpulkan fraksi etil asetat (bagian atas), selanjutnya diuapkan dan diperoleh *crude phlorotannin*

Estimasi kadar polifenol total. Lebih kurang 0,05 g fraksi etil asetat alga coklat (marga *Sargassum*) ditimbang dengan seksama, kemudian dilarutkan dalam aseton 75% v/v hingga volumenya 50,0 mL. Lima mL larutan sampel dipipet dan dimasukkan ke dalam labu takar 50,0 mL yang mengandung 2,5 mL pereaksi fenol Folin-Ciocalteu yang diencerkan dengan air suling (1:1), biarkan selama 2 menit. Selanjutnya ditambahkan 7,5 mL larutan Na₂CO₃ 1,9 M dan dicampur dengan air

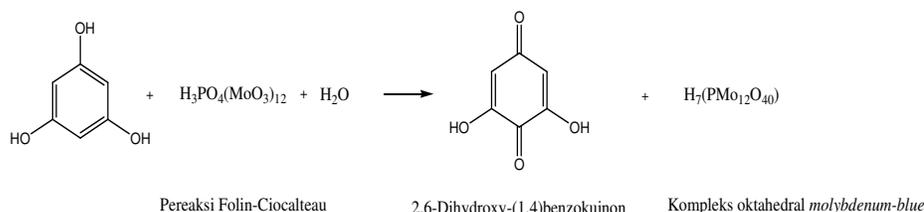
suling sampai volume 50,0 mL. Campuran tersebut diinkubasi pada temperatur ruang selama *operating time* (OT) dengan homogenasi dilakukan setiap 15 menit, selama 30 detik, sebanyak 2 kali (dengan vortex); kemudian campuran dipusingkan selama 5 menit dengan kecepatan 4000 rpm dan absorbansi diukur pada panjang gelombang (hasil *scanning*) larutan baku dengan menggunakan spektrofotometer visibel. Kadar polifenol total dihitung *equivalen* dengan *phloroglucinol* (mg PE/g sampel)

Penentuan spektra absorpsi UV *crude phlorotannin*. Timbang seksama lebih kurang 0,050 g fraksi etil asetat masukkan ke dalam beker gelas, larutkan dengan sedikit air suling dan *degassing* hingga terbentuk larutan jernih. Kemudian pindahkan ke dalam labu takar 50,0 mL, tambahkan air suling sampai tanda. Diambil 1,0 mL dan masukkan ke dalam 10 mL labu takar. Tambahkan 1,0 mL 1-propanol, dan tambahkan air suling sampai tanda. Selanjutnya, ditentukan spektra UV *crude phlorotannin* dengan merekam absorbansi sampel dari panjang gelombang 200-380 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Isolasi *phlorotannin* dari 3 spesies alga coklat marga *Sargassum* yaitu *S. polycystum* C. Agardh, *S. hystrix v. buxifolium* (Chauvin) J. Agardh), dan *S. polyceatium* Montagne dilakukan dengan penggunaan pelarut organik, suatu metode isolasi sederhana yang didasarkan pada karakteristik fisik yaitu polaritas. Tidak ada protokol tunggal untuk mengekstraksi tanin dari tanaman karena banyaknya variasi *phlorotannin*. Senyawa polifenol (*phlorotannin*) merupakan senyawa yang relatif polar sehingga dapat diekstraksi dengan pelarut polar seperti metanol. Gugus hidroksil pada senyawa polifenol membentuk ikatan hidrogen intramolekul dengan gugus hidroksil pada metanol sehingga dapat meningkatkan kelarutannya dalam metanol. Metode ekstraksi pelarut yang digunakan adalah sokhletasi sehingga penggunaan pelarut menjadi lebih efisien.

Beberapa metode analisis kimia tersedia untuk analisis *phlorotannin*, namun sebagian besar umumnya adalah metode kolorimetrik dan salah satunya adalah metode kolorimetrik Folin Ciocalteu (FC). Gugus fenolik dapat bereaksi dengan pereaksi Folin Ciocalteu yang mengandung *tungsten blue* dan *molybdenum blue* membentuk produk reaksi berwarna biru dengan puncak absorban lebar pada spektra visibel antara 600-800 nm.



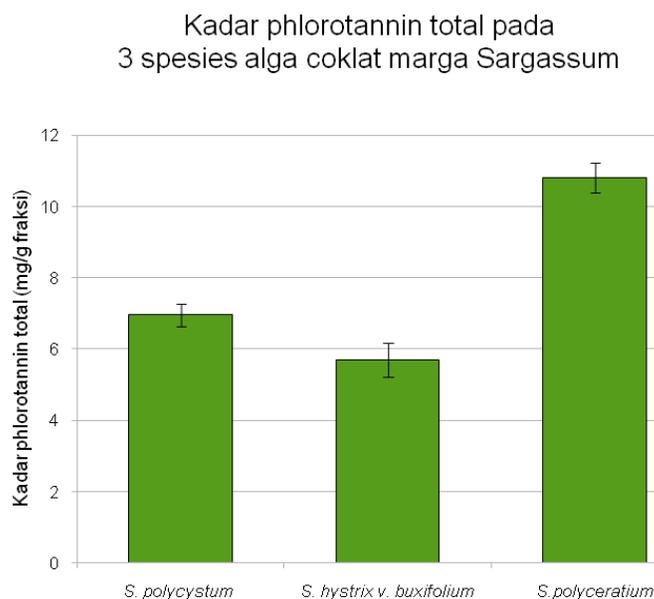
Gambar 2. Reaksi reduksi-oksidasi *phloroglucinol* dengan pereaksi Folin-Ciocalteu

Kadar *phlorotannin* dari ke-3 spesies alga coklat marga *Sargassum* diestimasi sebagai kadar polifenol total dan dihitung ekuivalen dengan senyawa standar *phloroglucinol* (monomer dari *phlorotannin*). Keterbatasan metode FC adalah tidak mengukur secara spesifik jenis *phlorotannin* sehingga tidak dapat membedakan antara jenis *phlorotannin* dengan berat molekul rendah, intermediet, dan tinggi. Namun, kelebihan metode ini adalah sensitif untuk mengukur senyawa dengan gugus fenolik sampai tingkat *part per million* (ppm). Kadar *phlorotannin* total dalam fraksi etil asetat dari ke-3 spesies alga coklat marga *Sargassum* dapat dilihat pada Tabel I.

Tabel I .Kadar *phlorotannin* total pada 3 spesies alga coklat marga *Sargassum*

No.	Kadar <i>phlorotannin</i> total (mg/g fraksi)		
	<i>S. polycystum</i>	<i>S. hystrix v. Buxifolium</i>	<i>S. polyceatium</i>
1.	6,73	5,42	10,64
2.	7,10	5,42	11,08
3.	7,39	6,47	10,65
4.	6,91	6,16	10,36
5.	6,52	5,40	10,62
6.	7,10	5,32	11,52
$\bar{x} \pm SD$	6,96 \pm 0,31	5,70 \pm 0,49	10,81 \pm 0,42

Secara diagram, rerata kadar *phlorotannin* di atas dapat diperlihatkan sebagai berikut (gambar 3):



Gambar 3. Histogram kadar *phlorotannin* total pada 3 spesies alga coklat marga *Sargassum*

Dari uji statistik dengan Kuskal Wallis Test diperoleh hasil $p = 0,00$ yang menunjukkan bahwa rerata kadar *phlorotannin* total dari ke-3 spesies alga coklat berbeda secara bermakna. Perbedaan kadar *phlorotannin* total ini kemungkinan disebabkan oleh penuaan thallus yang menyebabkan penebalan thallus yang berbeda pada ke-3 sampel uji dan berkurangnya fotosintesis, evolusi genetik yang dikarenakan oleh seleksi alam dan perubahan frekuensi genetik yang random, respons plastis dari perubahan lingkungan, nutrisi atau keberadaan keong *Theodoxus fluviatilis* (Koivikko *et al.*, 2008).

Penentuan spektra absorpsi UV *crude phlorotannin* untuk membuktikan bahwa fraksi etil asetat dari ke-3 jenis *Sargassum* mempunyai kemampuan mengabsorpsi sinar UV baik UV B (290-320 nm) maupun UV A (320-360 nm). Molekul-molekul yang mempunyai gugus kromofor dan gugus auksokrom dapat memberikan absorpsi yang bermakna pada daerah panjang gelombang UV dan tampak (200-780). Gugus kromofor adalah gugus fungsi yang mempunyai spektrum absorpsi karakteristik pada daerah ultra violet atau sinar tampak. Gugus ini mengandung ikatan kovalen tidak jenuh (rangkap dua atau tiga) seperti: ikatan C=C, C=O, N=O, N=N. Gugus auksokrom adalah gugus yang dapat meningkatkan absorpsi suatu molekul dan tidak memberikan absorpsi yang bermakna pada daerah ultra violet, tetapi dapat memberikan pengaruh yang besar pada absorpsi molekul yang mengikat gugus tersebut seperti -OH, -NH₂, -CH₃. Kemampuan *phlorotannin* dalam menyerap sinar UV diduga disebabkan oleh banyaknya gugus kromofor dengan ikatan C=C pada inti benzena dan gugus OH sebagai auksokrom pada struktur molekulnya.

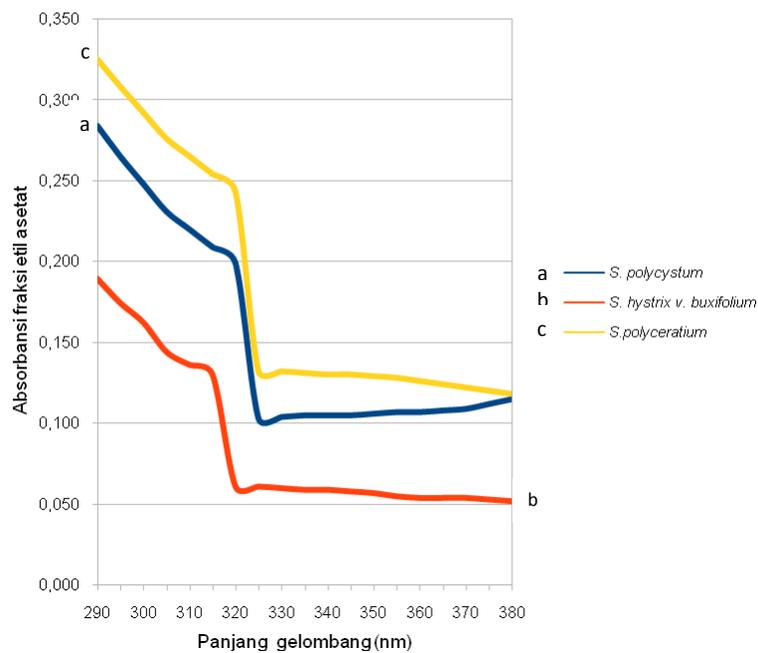
Berdasarkan penelitian ini dibuktikan adanya korelasi yang positif antara rerata kadar *phlorotannin* total dengan besarnya serapan UV pada panjang gelombang 290-380 nm. Semakin besar rerata kadar *phlorotannin* maka semakin besar pula nilai absorbansi (Tabel II). Selain itu, telah dibuktikan fraksi etil asetat (*crude phlorotannin*) dari ke-3 spesies marga *Sargassum* mempunyai kemampuan menyerap UV dengan spektrum luas yaitu pada panjang gelombang baik di daerah UV-B (290-320) nm maupun UV-A (320-380)nm, sehingga ke depan fraksi etil asetat ini mempunyai prospek untuk dikembangkan sebagai agen fotoprotektif seperti tabir surya.

Tabel II. Spektra UV fraksi etil asetat dari ekstrak metanol ke-3 spesies marga *Sargassum*

λ (nm)	Absorbansi fraksi etil asetat		
	<i>S. polycystum</i>	<i>S. hystrix v. Buxifolium</i>	<i>S. polyceratum</i>
290	0,284	0,189	0,325
295	0,265	0,174	0,308
300	0,248	0,162	0,292
305	0,231	0,144	0,276
310	0,220	0,136	0,265
315	0,209	0,130	0,254
320	0,199	0,061	0,243
325	0,103	0,061	0,132
330	0,104	0,060	0,132
335	0,105	0,059	0,131
340	0,105	0,059	0,130
345	0,105	0,058	0,130
350	0,106	0,057	0,129
355	0,107	0,055	0,128
360	0,107	0,054	0,126
365	0,108	0,054	0,124
370	0,109	0,054	0,122
375	0,112	0,053	0,120
380	0,115	0,052	0,118

Secara diagram, spektra UV di atas dapat diperlihatkan sebagai berikut (gambar 4):

Spektra UV fraksi etil asetat dari ekstrak metanol ke-3 spesies marga *Sargassum*



Gambar 4. Spektra UV fraksi etil asetat dari ekstrak metanol ke-3 spesies marga *Sargassum*

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar *phlorotannin* total dari ke 3 spesies alga coklat marga *Sargassum* yaitu *Sargassum polycystum*, *S.hystrix*, dan *S.polyceratium* berbeda secara signifikan berdasarkan uji statistik Kruskal Wallis dengan $p = 0,00$ (taraf kepercayaan 95%), adapun kadarnya berturut-turut adalah $(6,96 \pm 0,31)$; $(5,70 \pm 0,49)$; dan $(10,81 \pm 0,42)$ mg PE/g fraksi. Telah dibuktikan ada korelasi yang positif antara kadar *phlorotannin* total dengan besarnya penyerapan radiasi UV-B dan UV-A. Selain itu, fraksi etil asetat (*crude phlorotannin*) dari ke-3 spesies marga *Sargassum* tersebut mempunyai kemampuan menyerap UV dengan spektrum luas yaitu pada daerah UV-B maupun UV-A, sehingga ke depan fraksi etil asetat ini mempunyai prospek untuk dikembangkan sebagai agen fotoprotektif seperti tabir surya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Program Hibah A3 Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Tahun 2007 yang telah membiayai penelitian ini dan para mahasiswa yang terlibat penelitian payung : Andriani N.N, Angela Woro D.P., Maria Stephanie dan Dewi Riana P.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahn, M. J., Yoon, K. D., Min, S.Y., Lee, J. K., Kim, J.H., Kim, T. G., Kim, S.H., Kim, N.G., Huh, H., and Kim, J., 2004, Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase and protease by Phlorotannins from the brown alga *Ecklonia cava*, *Biol. Pharm. Bull.*, **27**(4), 544-547.
- Athukorala, Y., Kim, K.N., and Jeon, Y.J., 2006, Antiproliferative and antioxidant properties of an enzymatic hydrolysate from brown alga, *Ecklonia cava*, *Food Chem.Toxicol.*, **44**(7), 1065-1074.
- Kadi, A., 2007, *Beberapa catatan kehadiran marga Sargassum di perairan Indonesia*, <http://www oseanografi.lipi.go.id/volxxxno.42.pdf>. Diakses tanggal 20 Februari 2007
- Kang, K.A., Park, Y., Hwang, H.J., Kim, S.H., Lee, J.G., and Shin, H.C., 2003, Antioxidative properties of brown alga polyphenolics and their perspective as chemopreventive against vascular risk factors, *Arch.Pharm.Res.*, **26**(4), 286-293.
- Kang, K.A., Lee, K.H., Chae, S., Koh, Y.S., Yoo, B.S., Kim, J.H., Ham, Y.M., Baik, J.S., Lee, N.H., and Hyun, J.W., 2005a, Triphlorethol-A from *Ecklonia cava* protects V-79-4 lung fibroblast against hydrogen peroxide induced cell damaged, *Free Radic. Res.*, **39** (8), 883-892.
- Kang, K.A., Lee, K.H., Chae, S., Zhang, R., Jung, M.S., Ham, Y.M., Baik, J.S., and Hyun, J.W., 2005b, Cytoprotective effect of phloroglucinol on oxidative stress induced cell damaged via catalase activation, *J.Cell Biochem.*, **97**(3), 609-620.
- Kang, K.A., Lee, K.H., Chae, S., Zhang, R., Jung, M.S., Ham, Y.M., Baik, J.S., and Hyun, J.W., 2005c, Cytoprotective effect of phloroglucinol on oxidative stress induced cell damaged via catalase activation, *J.Cell Biochem.*, **97**(3), 609-620.
- Kang, K.A., Zhang, R., Lee, K.H., Chae, S., Kim, B.J., Kwak, Y.S., Park, J.W., Lee, N.H., and Hyun, J.W., 2006, Protective effect of triphlorethol-A from *Ecklonia cava* against ionizing radiation in vitro, *J.Radiat.Res.*, **47**(1), 61-68.
- Kim, M.M., Ta, Q.V., Mendis, E., Rajapakse, N., Jung, W.K., Byun, H.G., Jeon, Y.J. and Kim, S.K., 2006, Phlorotannins in *Ecklonia cava* extract inhibit matrix metalloproteinase activity, *Life Sci.*, **79**(15), 1436-1443
- Koivikko, R., Eranen, J.K., Lopenen, J., and Jormalainen, V., 2008, Variation of phlorotannins among three populations of *Fucus vesiculosus* as revealed by HPLC and colorimetric quantification, *J.Chem. Ecol.*, **34**, 57-64
- McInnes, A.G., Ragan, M.A., Smith, D.G., and J. A. Walter, J.A., 1984, High-molecular - weight phloroglucinol-based tannins from brown algae: Structural variants, *Hydrobiologia*, 116/117, 597-602 .
- Nagayama, K., Iwamura, Y., Shibata, T., Hirayama, I., and Nakamura, T., 2002, Bactericidal activity of phlorotannins from the brown alga *Ecklonia kurome*, *JAC*, **50**, 889-893.
- Nakamura, T., Nagayama, K., Uchida, K., and Tanaka, R., 1996, Antioxidant activity of phlorotannins isolated from the brown alga *Eisenia bicyclis*; *Fisher. Sci.*, **62**(6), 023-926.
- Raven, J.A., Handley, L.L., and Andrews, M., 2004, Global aspects of C/N interactions determining plant environment interaction, *J..Exp.Bot.*, **56**(394), 11-25.

- Roleda, M.Y., Clayton, M.N., and Wiencke, C., 2006a, Screening capacity of UV absorbing compounds in spore of Arctic Laminariales, *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.*, **338**, 123-133.
- Roleda, M.Y., Wiencke, C., and Luder, U.H., 2006b, Impact of ultraviolet radiation on cell structure, UV-absorbing compounds, photosynthesis, DNA damage, and germination in zoospores of Arctic *Saccorhiza dermatodea*, *J. Exp. Marine Biol. Ecol.*, **57**(14), 3847-3856.
- Shin, H.C., Hwang, H.J., Kang, K.J., and Lee, B.H., 2006, An oxidative and antiinflammatory agent for potential treatment of osteoarthritis from *Ecklonia cava*, *Arch. Pharm. Res.*, **29**(2), 165-171.
- Swanson, A.K. and Druehl, L.D., 2002, Induction, exudation and the UV protective role of kelp phlorotannins, *Aquatic Bot.*, **73**, 241-253.
- Yuan, Y.V. and Walsh, N.A., 2006, Antioxidant and antiproliferative activities of extracts from a variety of edible seaweeds, *J. Fd. Chem. Toxicol.*, **44**, 1144-1150.

Notulen :

Pertanyaan

1. Alasan pemilihan pelarut dan aplikasi hasil?

Jawaban:

1. Tidak ada protocol yang menentukan pelarut yang harus digunakan, jadi menyesuaikan dengan bentuk sediaan dan penelitian sebelumnya. Hasil penelitian direkomendasikan sebagai sediaan topikal tabir surya.

OPTIMASI FORMULA TABLET TEOFILIN MENGGUNAKAN *CO-PROCESSED* EXCIPIENTS CAMPURAN LAKTOSA DAN AVICEL

Hayatus Sa'adah, Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA, Apt
Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Bahan penyusun tablet pada metode kempa langsung harus mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang baik. Salah satu cara untuk mendapatkan sifat yang diinginkan adalah dengan *co-processing* yaitu mengkombinasikan dua atau lebih eksipien dengan metode tertentu. Dalam penelitian ini dilakukan *co-processing* terhadap campuran laktosa dan avicel dengan metode *spray drying*. Selanjutnya dilakukan optimasi terhadap sifat alir, kompaktilitas dan daya serap air dengan *simplex lattice design*. Hasil penelitian menunjukkan proporsi campuran laktosa dan avicel yang menghasilkan *co-processed excipients* yang memenuhi persyaratan sifat fisik serbuk yang optimum ditetapkan dengan perbandingan 50% : 50% dengan respon waktu alir $8,79 \pm 0,02$ detik, kompaktilitas $5,61 \pm 0,08$ kg dan daya serap $61,30 \pm 0,40$ mg/mnt. Optimasi dengan *factorial design* menggunakan magnesium stearat dan eksplotab untuk formulasi tablet teofilin menggunakan *co-processed excipients* sebagai *filler-binder*. Berdasarkan *superimposed contour plot* diperoleh proporsi optimum magnesium stearat dan eksplotab dengan perbandingan 0,99% : 3,71% dengan respon waktu hancur $1,83 \pm 0,115$ menit dan DE_{20} $85,66 \pm 0,35$ %.

Kata kunci : Optimasi; Teofilin; *Co-Processed Excipients*; Laktosa; Avicel

Pendahuluan

Pembuatan sediaan tablet menggunakan metode kempa langsung mengalami peningkatan dalam beberapa tahun terakhir karena prosesnya yang lebih efisien dibandingkan metode lain sehingga menjadi metode pilihan dalam pembuatan sediaan tablet. Suatu survey pada tahun 1992 tentang pemilihan metode pembuatan tablet oleh industri farmasi menunjukkan bahwa 41,5% memilih metode kempa langsung, 41,5% memilih metode granulasi basah dan kempa langsung dan hanya 17,2% yang tidak memilih metode kempa langsung (Nachegari dan Bansal, 2004). Selain faktor efisiensi, metode kempa langsung juga mempunyai keuntungan dalam mengeliminasi efek panas dan lembab.

Kelemahan metode kempa langsung adalah bahan penyusun tablet yang mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang tidak baik tidak dapat dibuat tablet dengan metode ini, akibatnya hanya sedikit bahan yang bisa diterapkan dalam metode ini. Sifat fisik masing-masing bahan yang akan dicetak merupakan faktor kritis, sedikit perubahan akan dapat mengubah sifat massa tablet sehingga menjadi tidak mungkin untuk dikempa langsung. Sifat alir akan menentukan apakah suatu serbuk mempunyai kemampuan mengalir ke dalam ruang cetak (*die*) sehingga dapat menjamin keseragaman pengisian, dan kompresibilitas akan menentukan apakah suatu serbuk dapat dikempa dan membentuk massa yang kompak.

Bahan pengisi yang dapat berfungsi sebagai *filler-binder* biasanya merupakan hasil modifikasi, untuk memberikan sifat alir dan kompresibilitas yang lebih baik (Siregar dan Wikarsa, 2010). Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk mendapatkan sifat-sifat bahan yang diinginkan adalah dengan kombinasi bahan tambahan yang disiapkan dengan *co-processing* yaitu suatu teknik yang dapat menghasilkan suatu produk modifikasi tanpa mengalami perubahan kimia. (Gohel & Jogani, 2005)

Laktosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak digunakan dalam formulasi tablet. Laktosa menunjukkan stabilitas yang baik dalam kombinasinya dengan hampir seluruh bahan obat dan dari sisi ekonomi laktosa relatif murah namun laktosa tidak digunakan dalam kempa langsung tanpa dimodifikasi terlebih dahulu. Avicel merupakan eksipien yang sering digunakan dalam pembuatan tablet. Sifat kompresibilitasnya yang baik mampu menghasilkan tablet yang keras dengan sedikit tekanan. Sifat alirnya yang kurang baik dan harganya yang relatif mahal membuat avicel jarang digunakan sebagai bahan pengisi tunggal (Limwong *et al*, 2004).

Berdasarkan hal tersebut penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh *co-processing* terhadap sifat fisik campuran laktosa dan avicel yang dilakukan dengan metode *spray-drying*. Selain itu penelitian ini juga dilakukan untuk mengetahui proporsi laktosa dan avicel yang dapat menghasilkan *co-processed excipients* yang memenuhi persyaratan sifat fisik serbuk yang optimum. Selanjutnya *co-processed excipients* yang dihasilkan tersebut digunakan sebagai *filler-binder* untuk optimasi pembuatan tablet teofilin yang dalam sediaan tablet diperlukan jumlah bahan aktif yang relatif besar.

Optimasi pembuatan tablet teofilin dilakukan dengan metode kempa langsung menggunakan magnesium stearat sebagai bahan pelicin dan eksplotab sebagai bahan penghancur.

Metodologi

Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian menggunakan aplikasi *Simplex Lattice Design* dan *Factorial Design 2* komponen (*Design Expert ver 7.11*).

Variabel dalam Penelitian

Variabel bebas yaitu kadar komponen penyusun *co-processed excipients* (Laktosa dan Avicel) dan kadar komponen bahan tambahan tablet (magnesium stearat dan eksplotab)

Variabel tergantung yaitu sifat fisik material *co-processed excipients* (sifat alir, kompaktilitas dan daya serap) dan sifat fisik tablet (waktu hancur dan disolusi).

Jalannya Penelitian

Pembuatan *co-processed excipients* campuran laktosa dan avicel.

Suspensi *co-processed excipients* 10 % b/v dibuat dengan mensuspensikan 100 g campuran laktosa dan avicel dalam 1000 ml air dengan rancangan proporsi komponen untuk tiap-tiap formula tersaji dalam tabel 1.

Material *Co-processed excipients* dibuat dengan menggunakan alat *spray dryer* yang dioperasikan pada suhu inlet 120°C dan outlet 60°C dengan tekanan pompa 3 bar. Suspensi disedot ke dalam alat melalui selang dengan bantuan pompa dan diatomisasi menjadi *droplet* halus melalui *nozzle* berukuran 1 mm. Suspensi disedot dengan kecepatan 4 ml/menit. Material *co-processed excipients* yang terbentuk diayak dengan ayakan no. 12. (Jacob S. *et al*, 2007)

Tabel 1. Proporsi komponen berdasarkan model *Simplex Lattice Design*

Formula	Perbandingan SLD		Proporsi sebenarnya	
	Laktosa (%)	Avicel (%)	Laktosa (%)	Avicel (%)
I	100	0	90	10
II	50	50	50	50
III	0	100	10	90

Pengujian terhadap sifat fisik material *co-processed excipients*

Waktu alir.

Serbuk seberat 100 gram dituang perlahan-lahan kedalam corong alat uji waktu alir. Buka tutup corong secara perlahan-lahan biarkan serbuk mengalir keluar. Dicatat waktu yang diperlukan (detik) sampai semua granul melewati corong (Parrott, 1971).

Uji Kompaktibilitas Serbuk.

Punch bawah mesin tablet diatur pada skala 10 mm, sedangkan *punch* atas pada skala 7 mm. Material *co processed excipients* dimasukkan ke dalam ruang cetakan dan diratakan, kemudian mesin tablet digerakkan secara manual. Tablet yang dihasilkan diukur kekerasannya dengan menggunakan *hardness tester*.

Daya Serap Air.

Alat uji daya serap dihubungkan dengan timbangan elektrik yang bagian atasnya diberi ampul. Posisinya diatur sedemikian rupa sehingga posisi ampul dalam timbangan tidak bersentuhan dengan kalpiler yang disambung ke tempat material *co-processed excipients*. Ampul diisi dengan air hingga permukaannya rata dengan permukaan air yang ada dalam tabung. Kertas saring diletakkan pada tabung, dan di atas kertas saring diletakkan holder untuk serbuk yang akan diuji. Berkurangnya air yang terdapat pada ampul setelah 15 menit dicatat

Pentabletan

Desain optimasi formula tablet teofilin dengan desain faktorial dilakukan dengan menentukan variabel bebas yaitu Magnesium stearat (X_1) dan Eksplotab (X_2) dan menggunakan proporsi optimum material *co-processed excipients* campuran laktosa dan avicel sebagai *filler-binder*. Massa tablet dicetak dengan berat 400 mg dengan formula seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Formula tablet teofilin

Bahan	Komposisi (mg)			
	(-1)	a	b	ab
Teofilin	200	200	200	200
Mg-stearat	1	4	1	4
SSG	8	8	32	32
Aerosil	0,4	0,4	0,4	0,4
<i>Co-processed excipients</i>	ad 400	ad 400	ad 400	ad 400

Evaluasi waktu hancur dan disolusi tablet**Waktu hancur tablet,**

Enam tablet dimasukkan ke dalam masing-masing tabung pada disintegrator, kemudian alat tersebut dimasukkan ke dalam beaker glass yang berisi air pada suhu 36-38 °C, tabung diturunnaikkan sebanyak 30 kali setiap menit, tablet dinyatakan hancur apabila tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa, waktu yang diperlukan untuk tablet hancur dicatat.

Uji Disolusi

Uji disolusi menggunakan Medium dapar fosfat pH 7,2 dengan volume 500,0 ml dimasukkan ke dalam labu disolusi, pengaduk dayung diatur pada kecepatan 100 rpm dengan jarak pengaduk dayung dari dasar 2,5 cm. Tablet ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu disolusi. Suhu percobaan dipertahankan berada dalam kisaran $37 \pm 0,5$ °C. Sampel diambil pada menit ke 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 dan 20. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Sampel diukur serapannya pada spektrofotometer pada panjang gelombang 273 nm.

Hasil dan Pembahasan**Penentuan Formula Optimum material *co-processed excipients***

Penentuan formula optimum dilakukan terhadap sifat fisik material *co-processed excipients* campuran laktosa dan avicel. Sifat fisik yang dioptimasi meliputi waktu alir, kompaktilitas dan daya serap.

Tabel 3. Hasil Uji Sifat Fisik Material Co-Processed Excipients

Formula	Waktu alir (detik/100 g)	Daya serap (mg/mnt)	Kompaktibilitas (kg)
I	5,65 ± 0,1	41,8 ± 1,1	12,29 ± 1,03
II	8,68 ± 0,1	61,9 ± 1,0	5,69 ± 0,15
III	26,73 ± 0,7	81,7 ± 2,6	4,8 ± 0,21

Pendekatan *simplex lattice design* terhadap waktu alir material *co-processed excipients* menghasilkan persamaan : $Y = 5,65 (A) + 26,73 (B) - 29,82 (A)(B)$

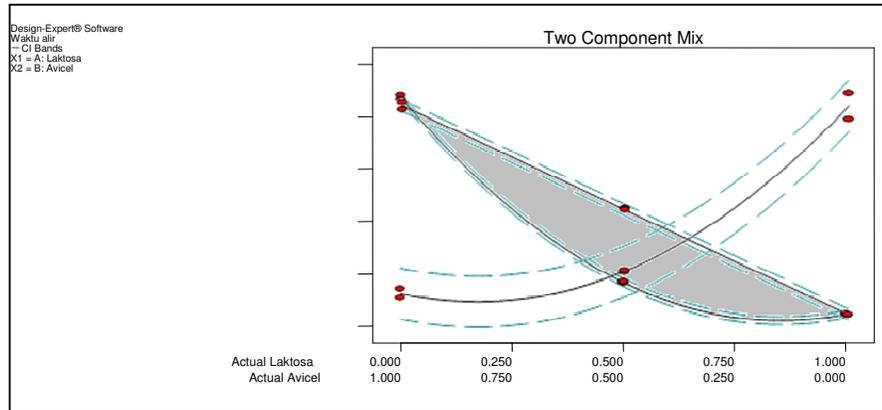
Berdasarkan persamaan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa avicel memberikan pengaruh lebih besar dari laktosa memperbesar waktu alir atau sifat alirnya semakin jelek. Hal tersebut ditunjukkan dengan nilai koefisien b yang lebih besar daripada nilai koefisien a, sedangkan interaksi campuran laktosa dan avicel memberikan pengaruh negatif menurunkan nilai waktu alir atau interaksi campuran laktosa dan avicel meningkatkan sifat alirnya.

Pendekatan *simplex lattice design* terhadap kompaktilitas material *co-processed excipients* menghasilkan persamaan : $Y = 12,29 (A) + 4,80 (B) - 11,43 (A)(B)$. Pendekatan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa yang paling berpengaruh meningkatkan kompaktilitas adalah laktosa dimana nilai koefisien a lebih besar dari b. Sedangkan interaksi kedua komponen berpengaruh negatif menurunkan kompaktilitas material *co-processed excipients*.

Pendekatan *simplex lattice design* terhadap daya serap air material *co-processed excipients* menghasilkan persamaan : $Y = 41,8 (A) + 81,7 (B) + 0,6 (A)(B)$. Persamaan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa kedua komponen berpengaruh menaikkan daya serap air material *co-processed excipients*, namun avicel mempunyai pengaruh paling besar dalam menaikkan daya serap yang

ditunjukkan dengan nilai koefisien b yang lebih besar dari a. Interaksi kedua campuran laktosa dan avicel sangat kecil memberikan pengaruh terhadap daya serap air.

Dari masing-masing persamaan akan didapat grafik *super imposed* yang diperoleh dengan menggabungkan grafik profil masing-masing sifat fisik material *co-processed excipients* yang dioptimasi sebagaimana gambar 1 berikut :



Gambar 1. Grafik *super imposed* profil sifat alir, kompaktilitas dan daya serap material *co-processed excipients* campuran laktosa dan avicel

Pada daerah optimum tersebut dipilih satu titik dengan proporsi laktosa dan avicel yang memenuhi parameter yang diinginkan untuk pembuatan tablet teofilin secara cetak langsung. Masing-masing notasi dari tiap komponen ditransformasikan ke dalam % sehingga diperoleh formula optimum untuk *co-processed excipients* yang akan digunakan untuk pembuatan tablet teofilin dan diperoleh komposisi seperti pada tabel 4 :

Tabel 4. Formula Optimum Material Co-processed Excipients

Bahan	Notasi	Proporsi (%)
Laktosa	0,5	50
Avicel	0,5	50

Respon teoritis dapat dilihat pada hasil prediksi dengan program optimasi dengan *Design Expert* atau dapat ditentukan sesuai dengan persamaan tiap-tiap parameter optimasi. Dari formula optimum yang terpilih dilakukan evaluasi terhadap mutu material *co-processed excipients* meliputi waktu alir, kompaktilitas dan daya serap.

Berdasarkan data hasil evaluasi dilakukan uji t untuk membandingkan antara hasil percobaan dengan teoritis. Uji t diolah dengan program SPSS 17.0. Berdasarkan pengolahan data diketahui bahwa t_{hitung} untuk masing-masing respon waktu alir (3,024), kompaktilitas (-1,890) dan daya serap (-2,165) lebih kecil daripada $t_{tabel(0,05;2)} = 4,303$

Tabel 5. Perbandingan Hasil Evaluasi Material Co-Processed Excipients dengan Nilai Teoritis

Jenis Uji	Nilai		Analisa Staistik
	Teoritis	Percobaan	
Waktu Alir (det)	8,73	8,79	$t_{hitung} = 3,024$
Kompaktibilitas (kg)	5,69	5,61	$t_{hitung} = -1,890$
Daya serap (mg/mnt)	61,8	61,3	$t_{hitung} = -2,165$
$t_{tabel(0,05;2)} = 4,303$			

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa respon waktu alir, kompaktilitas dan daya serap hasil percobaan tidak berbeda secara signifikan dengan nilai teoritis yang artinya secara statistik verifikasi hasil percobaan ketiga respon dinyatakan valid.

Penentuan Formula Optimum Tablet Teofilin dengan menggunakan *co-processed excipients* sebagai *filler-binder*

Optimasi formula tablet teofilin dengan metode Faktorial Desain dilakukan dengan 2 respon sebagai parameter optimasi yaitu waktu hancur (y_1) dan disolusi (DE_{20}) (y_2).

Tabel 6. Waktu Hancur dan Disolusi (DE_{20}) Tablet Teofilin

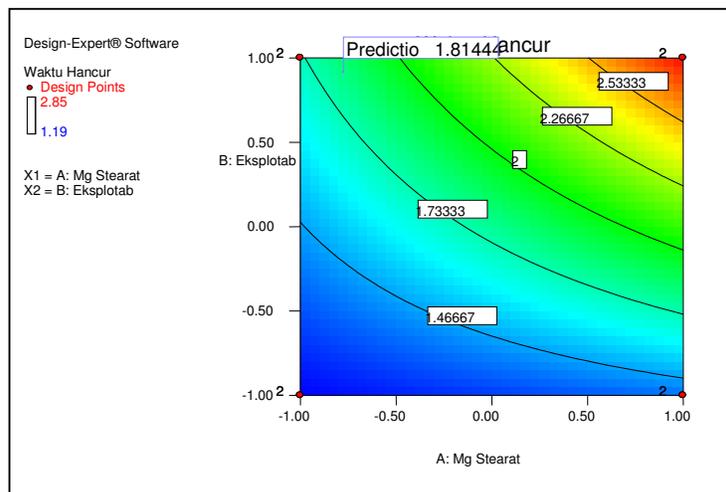
Formula	Waktu hancur (menit)	DE_{20} (%)
(-1)	$1,20 \pm 0,016$	$91,81 \pm 0,45$
a	$1,39 \pm 0,005$	$89,97 \pm 0,42$
b	$1,72 \pm 0,002$	$84,47 \pm 0,34$
ab	$2,80 \pm 0,073$	$74,32 \pm 0,29$

Berdasarkan data waktu hancur tablet yang dihasilkan pada semua formula tablet diperoleh persamaan desain faktorial sebagai berikut :

$$Y = 1,779 + 0,319 (A) + 0,481 (B) + 0,221 (A)(B)$$

Berdasarkan koefisien pada persamaan menunjukkan bahwa kedua komponen baik magnesium stearat maupun eksplotab dapat menaikkan waktu hancur tablet dimana eksplotab mempunyai pengaruh yang lebih besar daripada magnesium stearat dalam memperbesar waktu hancur tablet. Hal ini mungkin disebabkan karena pada penambahan kadar eksplotab yang lebih besar akan terbentuk suatu lapisan gel yang tebal akibat dari proses pengembangan (*swelling*) sehingga akan menghambat penetrasi cairan ke dalam matriks dan akibatnya waktu hancurnya akan semakin lama. Sedangkan interaksi antara magnesium stearat dan eksplotab juga berpengaruh menaikkan waktu hancur tablet, walaupun pengaruhnya lebih kecil dibandingkan magnesium stearat dan eksplotab.

Contour plot waktu hancur tablet (gambar 2) menggambarkan data waktu hancur tablet dengan sumbu x merupakan prosentase magnesium stearat dan sumbu y prosentase eksplotab. Daerah berwarna biru menunjukkan waktu hancur tablet terkecil dan waktu hancur semakin besar ke daerah yang berwarna oranye atau waktu yang diperlukan tablet untuk hancur semakin lama.



Gambar 2. *Contour Plot* Waktu Hancur Tablet Teofilin

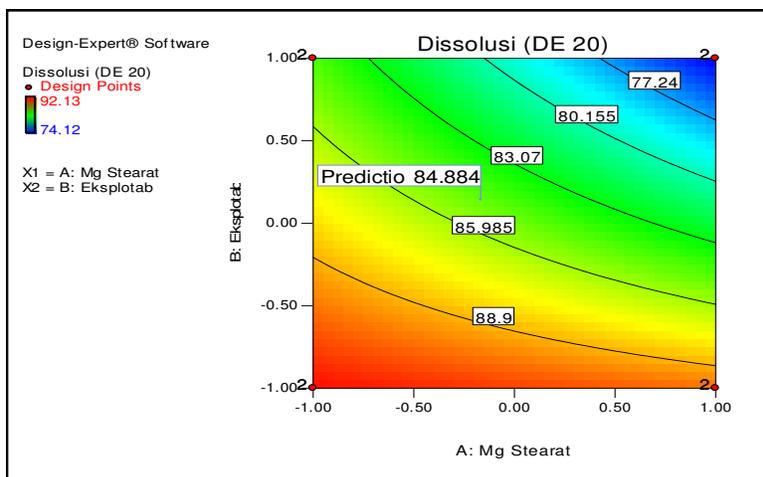
Berdasarkan data disolusi (DE_{20}) yang dihasilkan pada semua formula tablet diperoleh persamaan desain faktorial sebagai berikut :

$$Y = 85,143 - 2,998 (A) - 5,748 (B) - 2,073 (A)(B)$$

Berdasarkan koefisien pada persamaan menunjukkan bahwa kedua komponen baik magnesium stearat maupun eksplotab berpengaruh menurunkan DE_{20} tablet dimana eksplotab mempunyai pengaruh yang lebih besar daripada magnesium stearat dalam menurunkan DE_{20} tablet. Hal ini disebabkan karena pada penambahan kadar eksplotab yang lebih besar waktu hancur tablet juga akan terbentuk suatu lapisan gel yang tebal akibat dari proses pengembangan (*swelling*) sehingga akan menghambat penetrasi cairan ke dalam matriks dan akibatnya waktu hancurnya akan semakin lama dan mengakibatkan hambatan pada pelarutan dan pelepasan obat menjadi lebih lambat. Sedangkan interaksi

antara magnesium stearat dan eksplotab juga berpengaruh menurunkan DE₂₀, walaupun pengaruhnya lebih kecil dibandingkan pengaruh magnesium stearat dan eksplotab.

Contour plot disolusi tablet (gambar 3) menggambarkan data harga DE₂₀ tablet dengan sumbu x merupakan prosentase magnesium stearat dan sumbu y prosentase eksplotab. Daerah berwarna biru menunjukkan DE₂₀ tablet terkecil dan semakin besar ke daerah yang berwarna oranye.



Gambar 3. *Contour Plot* DE₂₀ Tablet Teofilin

Dari masing-masing persamaan akan didapat grafik *super imposed* yang diperoleh dengan menggabungkan grafik profil masing-masing sifat fisik tablet teofilin yang dioptimasi seperti yang dilihat pada gambar 4.

Daerah berwarna kuning menggambarkan daerah optimum tablet teofilin dengan respon yang diinginkan. Pada daerah optimum tersebut dipilih satu titik dengan magnesium stearat dan eksplotab yang memenuhi parameter yang diinginkan untuk pembuatan tablet teofilin. Masing-masing notasi dari tiap komponen ditransformasikan ke dalam % sehingga diperoleh formula optimum untuk pembuatan tablet teofilin dan diperoleh komposisi seperti pada tabel 7.

Tabel 7. Formula Optimum Material Co-processed Excipients

Bahan	Notasi	Proporsi (%)
Magnesium Stearat	0,97	0,99
Eksplotab	-0,43	3,71

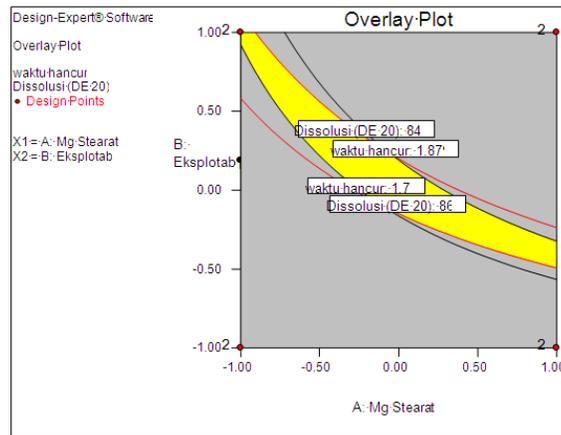
Respon teoritis dapat dilihat pada hasil prediksi dengan program optimasi dengan *Design Expert* atau dapat ditentukan sesuai dengan persamaan tiap-tiap parameter optimasi.

Dari formula optimum yang terpilih dilakukan evaluasi terhadap mutu tablet teofilin meliputi waktu hancur dan DE₂₀. Berdasarkan data evaluasi tersebut dilakukan uji t untuk membandingkan antara hasil percobaan dengan teoritis. Uji t diolah dengan program SPSS 17.0.

Hasil analisis statistik tersebut menunjukkan bahwa respon waktu hancur dan disolusi (DE₂₀) hasil percobaan tidak berbeda secara signifikan dengan nilai teoritis yang artinya secara statistik verifikasi hasil percobaan ketiga respon dinyatakan valid.

Tabel 8. Perbandingan Hasil Evaluasi Tablet Teofilin dengan Nilai Teoritis

Jenis Uji	Nilai		Analisa Staistik
	Teoritis	Percobaan	
Waktu Hancur	1.789	1.83	$t_{hitung} = 0,616$
DE ₂₀	85.57	85.66	$t_{hitung} = 0,429$
$t_{tabel (0,05;2)} = 4,303$			



Gambar 4. *Superimposed Contour Plot* Tablet Teofilin

Keterangan :

= waktu hancur

= disolusi (DE_{20})

Kesimpulan

1. Proporsi optimum laktosa dan avicel ditetapkan pada perbandingan 50% : 50% dengan respon waktu alir $8,79 \pm 0,02$ detik, kompaktilitas $5,61 \pm 0,08$ kg dan daya serap $61,30 \pm 0,40$ mg/mnt
2. Proporsi optimum kombinasi magnesium stearat dan eksplotab untuk menghasilkan tablet teofilin yang memenuhi persyaratan fisik tablet menggunakan *co-processed excipients* sebagai *filler-binder* ditetapkan pada perbandingan 0,99% : 3,71% dengan respon waktu hancur $1,83 \pm 0,115$ menit dan DE_{20} $85,66 \pm 0,35$ %.

Daftar Pustaka

- Bolton, S., 1990, *Pharmaceutical Statistic : Practical and Clinical Application*, 2nd ed, 592-625, Marcell Dekker Inc, New York
- Bolton, S., 1997, *Pharmaceutical Statistic : Practical and Clinical Application*, 2nd ed, 591-610, 1025-1038, Marcell Dekker Inc, New York
- Gohel, M.C, and Jogani, P.D., 2005, A Review of Co-processed Directly Compressible Excipient, *J Pharm Pharmaceut Sci.*, 8 (1), 76-93
- Jacob, S., Shirwaikar A.A., Joseph, A., dan Skirnivasan K.K., 2007, Novel Co-processes Excipients of Mannitol and Microcrystalline Cellulose for Preparing Fast Dissolving Tablets of Glipizide, *Indian J.Pharm.Sci.*, 2007, 69(5):, <http://www.ijpsonline.com>, diakses 07 Agustus 2009, 633-639
- Limwong, V., Sutanthavibul, N. and Kulvanich, P., 2004, Spherical Composite Particles of Rice Starch and Microcrystalline Cellulose: A New Co-Processed Excipient for Direct Compression, *AAPS PharmSciTech*, 5 (2), 1-10
- Lowenthal, W., 1972, Disintegration of Tablets, Mechanism of Action of Starch as a Tablet Disintegrant, *J. Pharm. Sci.*, 61: 1695-1711
- Nachaegari, S.K dan Bansal, A.K., 2004, Co-processed Excipients for Solid Dosage Form, <http://www.pharmstech.com>, diakses 07 September 2009
- Siregar, C.J.P. dan Wikarsa, S., 2010, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet, Dasar-Dasar Praktis*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 243-245

Notulen :

Pertanyaan

1. Alasan pemilihan avicel?

Jawaban:

1. Pemilihan didasarkan pada kriteria tertentu.

**PENGARUH VARIASI KADAR AMILUM BIJI NANGKA
(*Artocarpus heterophyllus* Lamk) SEBAGAI BAHAN PENGIKAT TERHADAP SIFAT FISIK
TABLET PARASETAMOL**

Chrisdani Rahmayadi*, Yulias Ninik W**, Sugiyono**
*Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim

ABSTRAK

Penggunaan tablet yang telah lama marak dalam masyarakat, membuat penelitian tentang tablet ini terangkat. Sifat alir dari parasetamol buruk dengan bentuknya yang kristal, maka perlu dibuat granul dengan metode granulasi basah sehingga diperoleh kompresibilitas yang baik (Voight, 1984). Amilum biji nangka mengandung senyawa amilopektin yang membentuk sifat viskoelastis dan meningkatkan daya ikat amilum (Jufri dan Ridwan, 2006). Peningkatan konsentrasi bahan pengikat menghasilkan kekerasan tablet semakin meningkat, kerapuhan tablet menjadi turun dan waktu hancur menjadi semakin lama (Parrott, 1971). Oleh karena itu, perlulah kiranya dilakukan penelitian mengenai penggunaan amilum biji nangka sebagai bahan pengikat tablet. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan kadar amilum biji nangka sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik tablet parasetamol.

Tablet parasetamol dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah, dengan formula bahan pengikat mucilago amyli biji nangka 5%; 7,5%; 10%; 12,5%; dan 15%. Kemudian dilakukan pemeriksaan sifat fisik tablet yang dihasilkan meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur. Penetapan kadar zat aktif dilakukan sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi III. Data yang diperoleh dianalisis dengan cara pendekatan secara teoritis yang dilakukan dengan membandingkan terhadap pustaka dan secara statistik yaitu analisis ANAVA satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%, dilanjutkan dengan uji *Tuckey*.

Hasil yang diperoleh bahwa amilum yang terkandung dalam biji nangka dapat digunakan sebagai bahan pengikat tablet parasetamol. Tablet dari semua formula memenuhi persyaratan sifat fisik tablet yang baik. Variasi kadar bahan pengikat amilum biji nangka menghasilkan kekerasan dan waktu hancur tablet yang meningkat dengan meningkatnya kadar amilum biji nangka sebagai bahan pengikat serta penurunan kerapuhan tablet dengan meningkatnya kadar amilum biji nangka sebagai bahan pengikat.

Kata kunci : amilum biji nangka, bahan pengikat, sifat fisik tablet parasetamol

ABSTRACT

The use of tablets that has long been rampant in society, making research on these tablets lifted. Poor flow properties of paracetamol crystals with a shape, it needs to make granules by wet granulation method in order to obtain good compressibility (Voigt, 1984). Jackfruit seed starch amylopectin containing compounds that form the viscoelastic properties of starch grains and increase the bonding power (Jufri and Ridwan, 2006). Increasing the concentration of the binder to produce increased tablet hardness, tablet friability and disintegration to fall into the longer (Parrott, 1971). Therefore, it is necessary presumably carried out research on the use of jackfruit seed starch as tablet binder. This study aims to determine the effect of different levels of jackfruit seed starch as a binder on the physical properties of paracetamol tablets.

Paracetamol tablets made using wet granulation, a binder with the formulas mucilago amyli jackfruit seeds 5%, 7.5%, 10%, 12.5%, and 15%. Later examination of physical properties of tablets produced include weight uniformity, hardness, friability, and disintegration time. Determination of the active substance content in accordance with Indonesian Pharmacopoeia III edition. The data obtained were analyzed using a theoretical approach by comparing to the literature and statistical analysis one-way ANOVA with a level of 95%, followed by Tuckey test.

The results obtained that the starch contained in jackfruit seeds may be used as a binder in paracetamol tablet. Tablets of all formulas meet the requirements of good physical properties of tablets. Content variation of jackfruit seed starch binder to produce hardness and tablet disintegration increased with increasing levels of jackfruit seed starch as binder, the decreased friability of tablets with increasing levels of jackfruit seed starch as binder

Keywords: jackfruit seed starch, binder, the physical properties of paracetamol tablets

PENDAHULUAN

Penggunaan tablet yang telah lama marak dalam masyarakat, membuat penelitian tentang tablet ini terangkat. Sifat alir dari parasetamol buruk dengan bentuknya yang kristal, maka perlu dibuat granul dengan metode granulasi basah sehingga diperoleh kompresibilitas yang baik (Voigt, 1984). Amilum biji nangka mengandung senyawa amilopektin yang membentuk sifat viskoelastis dan meningkatkan daya ikat amilum (Jufri dan Ridwan, 2006). Peningkatan konsentrasi bahan pengikat menghasilkan kekerasan tablet semakin meningkat, kerapuhan tablet menjadi turun dan waktu hancur menjadi semakin lama (Parrott, 1971). Oleh karena itu, perlulah kiranya dilakukan penelitian mengenai penggunaan amilum biji nangka sebagai bahan pengikat tablet. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan kadar amilum biji nangka sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik tablet parasetamol.

METODOLOGI

Bahan

Parasetamol farmasetis (Hebei Jiheng Pharmacy Co., Ltd), amilum biji nangka yang berasal dari daerah Gunung Pati, natrium metabisulfid farmasetis (Bratachem), natrium hidroksida *p.a* (Merck), laktosa farmasetis (Bratachem), primogel, magnesium stearat etanol, iodine, aquadest dibeli dari Fakultas Farmasi UII.

Alat

Mixer, granulator, mesin tablet single punch (Korsch EK – 1), *hardness tester* (Vaguard YD - 2), *disintegration tester* (Erweka TA 100), *freeabilator* (Erweka TA 100), pengayak granul ukuran 12 dan 14 mesh, lemari pengering, *Stopwatch* (Diamond), corong stainless steel, timbangan listrik (Mettler Toledo), alat-alat gelas (Iwaki Pyrex), mortir dan stamper, *blender* (Cosmos).

Jalan Penelitian

a. Pembuatan Amilum Biji Nangka

Nangka yang diambil dari satu pohon di daerah Gunung Pati, Semarang diidentifikasi. Nangka dikupas dan dicuci dengan air yang mengalir kemudian direndam larutan natrium metabisulfid agar tidak terjadi browning non enzymatic. Setelah itu dilakukan blanching untuk menghilangkan lender. Proses selanjutnya adalah pengeringan untuk mengurangi kadar air. Tahap akhir adalah penggilingan biji nangka untuk menghancurkan biji nangka. Hasil dari proses penggilingan diperas, dienapkan dan disaring sehingga diperoleh filtrate, filtrat dienapkan dan dikeringkan pada suhu 40°C barulah diperoleh amilum biji nangka kering lalu diuji kualitatif.

b. Pembuatan Granul dan Tablet

Tablet dibuat dengan metode granulasi basah dengan bahan pengikat amilum biji nangka untuk meningkatkan sifat alir dan kompresibilitas parasetamol. Formula tablet parasetamol dengan menggunakan amilum biji nangka sebagai bahan pengikat dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I. Formula Tablet Parasetamol dengan berbagai Variasi Kadar Amilum Biji Nangka sebagai Bahan Pengikat

Bahan	F I 5%	F II 7,5%	F III 10%	F IV 12,5%	F V 15%
Parasetamol	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
Mucilago amily biji nangka	48 mg	48 mg	48 mg	48 mg	48 mg
Laktosa	111 mg	111 mg	111 mg	111 mg	111 mg
Primogel	32,5 mg	32,5 mg	32,5 mg	32,5 mg	32,5 mg
Mg stearat	6,5 mg	6,5 mg	6,5 mg	6,5 mg	6,5 mg
Bobot Tablet	650 mg	650 mg	650 mg	650 mg	650 mg

Keterangan :

- F I : Kadar amilum biji nangka 5%
- F II : Kadar amilum biji nangka 7,5%
- F III : Kadar amilum biji nangka 10%
- F IV : Kadar amilum biji nangka 12,5%
- F V : Kadar amilum biji nangka 15%

Parasetamol dicampur dengan mucilago amily biji nangka (5%, 7,5%, 10%, 12,5%, dan 15%) lalu diberi laktosa sampai diperoleh massa granul yang baik, kemudian diayak dengan ayakan ukuran 12 mesh, granul dikeringkan dalam almari pengering pada suhu 40-60°C selama semalam. Granul yang telah dikeringkan diayak dengan ayakan granul ukuran 14 mesh, ditimbang lalu di tambah 32,5 mg primogel, dicampur selama 10 menit, kemudian ditambahkan magnesium stearat 6,5 mg dicampur selama 5 menit. Campuran granul dilakukan uji waktu alir, sudut diam dan indeks pengetapan, selanjutnya dibuat tablet dengan mesin tablet *single punch* pada tekanan tertentu di mana berat tablet dibuat 650 mg. Tablet yang dihasilkan diuji sifat fisiknya.

c. Keseragaman Zat Aktif

Proses penentuan keseragaman zat aktif dilakukan sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi III yang meliputi Penetapan panjang gelombang maksimum, Pembuatan kurva standar parasetamol, Penetapan kadar parasetamol

d. Analisis Data

Data yang diperoleh dari pengujian-pengujian di atas dibandingkan dengan Farmakope Indonesia Edisi IV dan kepustakaan lain. Data antar formula dianalisis secara statistik menggunakan ANAVA satu jalan yang dilanjutkan uji *Tuckey* dengan taraf kepercayaan 95 %.

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Pemeriksaan Kualitatif Amilum Biji Nangka

Pemeriksaan kualitatif dilakukan untuk mengetahui bentuk dan sifat fisik amilum.

Tabel II. Hasil pemeriksaan kualitatif amilum biji nangka

No	Uji Kualitatif	Amilum Biji Nangka
1	Organoleptik a. Bentuk b. Warna c. Bau d. Rasa	Serbuk halus Putih kecoklatan Tidak berbau Tidak berasa
2	Mikroskopik	Butir tunggal, tidak beraturan, bulat, hilus ditengah
3	Identifikasi a. Iodine test b. Kelarutan 1) Air 2) Etanol 3) Na OH	Biru tua Tidak larut Tidak larut Tidak larut

Tabel II menunjukkan hasil uji identifikasi amilum biji nangka dengan menggunakan iodine membentuk warna biru tua hal ini disebabkan karena jumlah amilopektin lebih besar dari amilosa.

b. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

Pemeriksaan sifat fisik granul dilakukan untuk mengetahui kualitas granul yang dihasilkan. Ini bertujuan untuk menegetahui apakah granul yang akan dibuat tablet memenuhi persyaratan sehingga diharapkan akan menghasilkan mutu tablet yang baik. Data sifat fisik granul tersaji pada tabel III berikut.

Tabel III. Data Hasil Uji Sifat Fisik Granul dengan berbagai Variasi Kadar Amilum Biji Nangka sebagai Bahan Pengikat

Formula	Waktu Alir (Detik) X ± SD	Sudut Diam (°) X ± SD	Pengetapan (%) X ± SD
F I	7,51 ± 0,34	35,63 ± 0,69	18,80 ± 1,09
F II	6,63 ± 1,01	33,34 ± 0,55	15,80 ± 1,30
F III	6,37 ± 0,16	31,73 ± 0,47	12,60 ± 0,89
F IV	6,16 ± 0,17	30,85 ± 0,41	12,20 ± 1,09
F V	5,76 ± 0,09	30,43 ± 0,50	10,20 ± 0,44

Keterangan :

F I : Kadar amilum biji nangka 5%

F II : Kadar amilum biji nangka 7,5%

F III : Kadar amilum biji nangka 10%

F IV : Kadar amilum biji nangka 12,5%

F V : Kadar amilum biji nangka 15%

. Hasil uji waktu alir dapat dilihat dalam tabel III. Semakin besar kandungan amilum biji nangka, waktu alirnya semakin cepat. Hal ini mungkin dikarenakan semakin besar kandungan amilum biji nangka, semakin banyak partikel parasetamol yang berinteraksi dengan Selain itu semakin besar kandungan amilum biji nangka, kecenderungan partikel untuk melekat semakin besar, sehingga granul yang dihasilkan lebih kompak, padat dan rapat. Akibatnya densitas granul bertambah. Semakin besar densitas suatu serbuk atau granul, maka semakin cepat waktu alirnya dan sifat alir semakin baik. amilum biji nangka. Interaksi ini menghasilkan granul yang lebih padat dan rapat, sehingga densitasnya juga bertambah. Semakin besar densitas suatu bahan makan semakin cepat pula waktu alirnya.

Hasil uji sudut diam untuk granul formula I adalah 35,63 ± 0,69, formula II 33,34 ± 0,55 dan cenderung menurun sampai formula V yaitu 30,43 ± 0,50. semakin besar kandungan amilum biji nangka sudut diam granul yang dihasilkan semakin kecil. Hal ini mungkin dikarenakan semakin besar kadar amilum biji nangka, kecenderungan partikel untuk melekat satu dengan yang lain semakin besar, sehingga granul yang dihasilkan lebih kompak, padat dan rapat, sehingga densitasnya bertambah. Akibatnya sudut diam granul lebih kecil.

Hasil uji pengetapan granul formula I 13,00 ± 0,7, formula II 12,80 ± 0,44 dan cenderung semakin menurun sampai formula V 11,20 ± 0,83. semakin besar kadar amilum biji nangka, indeks pengetapan yang dihasilkan semakin kecil. Hal ini mungkin dikarenakan semakin besar kadar amilum biji nangka menyebabkan granul semakin kompak, padat dan rapat, sehingga densitasnya bertambah. Akibatnya indeks pengetapan granul semakin kecil.

c. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Pengujian sifat fisik tablet meliputi bobot rata-rata tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur dan penetapan kadar zat aktif. Hasil penelitian diperoleh data sifat fisik tablet yang tersaji pada tabel V.

Tabel V. Data Hasil Uji Sifat Fisik Tablet dengan berbagai Variasi Kadar Amilum Biji Nangka sebagai Bahan Pengikat

Sifat Fisik Tablet		F I	F II	F III	F IV	F V
Bobot Rata-rata Tablet (mg)	X	655,75	654,48	655,59	655,70	655,15
	SD	3,00	3,36	2,96	2,61	3,31
	CV	0,45	0,51	0,45	0,39	0,50
Kekerasan Tablet (kg)	X	4,98	5,30	5,45	5,79	5,98
	SD	0,54	0,76	0,66	0,61	0,87
Kerapuhan Tablet (%)	X	0,67	0,59	0,35	0,31	0,29
	SD	0,14	0,12	0,69	0,07	0,05
Waktu Hancur (menit)	X	1,08	1,28	1,47	1,94	2,29
	SD	0,02	0,04	0,02	0,01	0,25

Keterangan :

F I : Kadar amilum biji nangka 5%

F II : Kadar amilum biji nangka 7,5%

F III : Kadar amilum biji nangka 10%

F IV : Kadar amilum biji nangka 12,5%

F V : Kadar amilum biji nangka 15%

Tablet dari kelima formula memenuhi keseragaman bobot dengan harga CV kurang dari 5%. uji *Tuckey* tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal keseragaman bobot antar formula. Hal ini berarti perbedaan kadar amilum biji nangka tidak berpengaruh terhadap variasi bobot tablet yang dihasilkan. Dalam hal ini faktor peralatan lebih berpengaruh terhadap variasi bobot tablet yang dihasilkan. Perbedaan *setting* mesin pencetak setiap kali kerja juga menentukan keseragaman bobot tablet yang dihasilkan.

Hasil uji kekerasan tablet menunjukkan bahwa formula I diperoleh kekerasan 4,98 kg, formula II 5,30 kg dan cenderung meningkat sampai formula V 5,98 kg. semakin besar kadar amilum biji nangka maka kekerasan tablet yang dihasilkan semakin meningkat. Hal ini mungkin dikarenakan Semakin besar kadar bahan amilum biji nangka, kecenderungan partikel untuk melekat satu dengan yang lain semakin besar, sehingga granul yang dihasilkan lebih kompak, padat, rapat dan porositas turun yang menyebabkan tablet yang dihasilkan semakin keras.

Hasil uji kerapuhan tablet, formula I sampai formula V memenuhi persyaratan kerapuhan tablet. semakin besar kadar amilum biji nangka, kerapuhan tablet yang dihasilkan semakin kecil. Hal ini mungkin dikarenakan semakin besar kadar amilum biji nangka, maka granul yang dihasilkan lebih rapat dan kompak sehingga kerapuhan tablet semakin kecil. Hal ini disebabkan semakin besar kadar amilum biji nangka, ikatan antar partikel bahan obat dan amilum biji nangka semakin kuat. Akibatnya tablet yang dihasilkan juga kuat dan tidak rapuh.

Hasil uji waktu hancur tablet, formula I sampai formula V memenuhi persyaratan waktu hancur tablet. semakin besar kadar amilum biji nangka sebagai bahan pengikat, waktu hancur tablet semakin lama. Hal ini mungkin dikarenakan semakin besar kadar amilum biji nangka yang digunakan, granul yang dihasilkan semakin padat dan kompak, sehingga tablet yang dihasilkan juga lebih kompak, porositas makin kecil dan sulit ditembus air. Akibatnya waktu hancur semakin lama.

d. Keseragaman Zat Aktif

Keseragaman kandungan zat aktif digunakan untuk mengetahui keseragaman sediaan dan memastikan bahwa setiap tablet mengandung bahan aktif dengan takaran yang tepat dan merata. Hasil penetapan kadar zat aktif dapat dilihat pada tabel VI berikut.

Tabel VI. Data Hasil Keseragaman Kandungan Zat Aktif Tablet Parasetamol dengan berbagai Variasi Kadar Amilum Biji Nangka sebagai Bahan Pengikat

Formula	Kadar Zat Aktif (%) $\bar{X} \pm SD$
F I	89,16 ± 21,619
F II	115,42 ± 24,523
F III	104,26 ± 28,705
F IV	95,15 ± 28,273
F V	111,77 ± 18,499

Hasil uji penetapan kadar zat aktif pada tabel VII terlihat bahwa dari kelima formula terdapat dua formula yang tidak masuk range yaitu formula I dan formula II sehingga tidak memenuhi syarat keseragaman kandungan zat aktif, sedangkan ketiga formula lainnya yakni formula III, IV dan V memenuhi range sehingga memenuhi syarat keseragaman kandungan zat aktif. Formula I dan II tidak memenuhi syarat keseragaman kandungan zat aktif, hal ini mungkin dikarenakan prosedur kerja dalam menetapkan kadar tidak dilakukan dengan benar. Ada tiga faktor yang langsung dapat menimbulkan masalah keseragaman isi tablet yaitu tidak seragamnya distribusi bahan obat pada pencampuran bubuk atau granulasi, pemisahan dari campuran bubuk atau granulasi selama berbagai proses pembuatan, dan penyimpangan berat tablet.

KESIMPULAN

Variasi kadar bahan pengikat amilum biji nangka menghasilkan kekerasan dan waktu hancur tablet yang meningkat dengan meningkatnya kadar amilum biji nangka sebagai bahan pengikat serta penurunan kerapuhan tablet dengan meningkatnya kadar amilum biji nangka sebagai bahan pengikat.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji disolusi tablet parasetamol dengan amilum biji nangka sebagai bahan pengikat.

Perlu dikembangkan penggunaan amilum biji nangka sebagai bahan tambahan sediaan farmasi yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia Edisi III*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Ansel, H. C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Cetakan I, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 119-123, 244-259.
- Banker, G.S. and Anderson, N.R., 1986, Tablet In *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Ed III, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, UI Press, Jakarta.643-646, 685-691.
- Fassihi, A.R., and Kanfer, I., 1986, Effect of Compressibility and Powder Flow Properties On Tablet Weight Variation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. I, No. 2, Marcell Dekker Inc, New York, 11-13.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J. L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi Edisi ketiga, UI- Press, Jakarta, 680-690.
- Parott E, L., 1971, *Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics*, Ed III, Burgess Publishing Company, Minneapolis, 73-82.
- Sandell, E., 1982, *Pharmaceutics* Ed. II, Swedish Pharmaceuticals Press, Stocklomb, 113-150.
- Sheth, B.B., Bandelin F.J., Shangraw R.F., 1980, *Compressed Tablet*, In Lachman
- Voigt, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi* Ed. IV, diterjemahkan oleh Soendani Nurono Suwandhi, disunting oleh Samhudi R., UGM Press, Yogyakarta, 156-233.

Notulen :

Pertanyaan

1. Bagaimana peneliti yakin bahwa yang diperoleh adalah amilum?

Jawaban:

1. Dilakukan uji organoleptis, mikroskopis, direaksikan dengan reagen kimia dan dibandingkan dengan pembanding amylum.

**ISOLASI FUNGI ENDOFIT PENGHASIL ANTIFUNGI DARI
Eupatorium riparium Reg. DAN IDENTIFIKASI SENYAWA
AKTIFNYA MENGGUNAKAN BIOAUTOGRAFI**

***ISOLATION OF ANTIFUNGAL-ENDOPHYTIC FUNGI FROM
Eupatorium riparium Reg. AND IDENTIFICATION OF
ACTIVE SUBSTANCE USING BIOAUTOGRAPHY METHOD***

Indah Purwantini, Ratna Hapsari, A. Eka Purnama Putri
Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada
Yogyakarta

ABSTRAK

Skrining aktivitas antifungi terhadap *C. albicans* dan *M. furfur* dilakukan dengan menggunakan metode *disc diffusion*.. Uji bioautografi dilakukan untuk menganalisis senyawa aktif yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antifungi. Dari hasil penelitian diperoleh fungi endofit yang aktif sebagai antifungi sebanyak 9 buah dan salah satunya isolat EB1 yang diidentifikasi sebagai *Moniliella sp* mampu menghambat pertumbuhan *C. albicans* dan *M. furfur*. Metabolit sekunder fungi tersebut dapat dipanen pada hari ke-13 melalui proses fermentasi. Hasil KLT-Bioautografi menunjukkan bahwa bercak *hRf* 58 merupakan senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antifungi dan diduga termasuk ke dalam golongan senyawa fenolik. Senyawa aktif ini berbeda dengan senyawa aktif antifungi yang terdapat dalam tanaman inangnya.

Kata kunci : fungi endofit, *Eupatorium riparium* Reg., antifungi, bioautografi

ABSTRACT

Screening antifungal activity of isolated endophytic fungi was done using disc diffusion method. Candida albicans and Malassezia furfur were used as fungi indicator. Bioautography was used for identification the active substance. Result showed that EB1, one of 9 isolated fungies had antifungal activity, and was identified as Moniliella sp. Active substance, the phenolic compound, was produced at 13th days fermentation. This active substance and active substance from its host were different in their structure.

Key words: endophytic fungi, Eupatorium riparium Reg, antifungi, bioautografi

PENDAHULUAN

Perkembangan mikroorganisme yang resisten terhadap berbagai macam antibiotik akhir-akhir ini semakin meningkat dan hal ini mendorong ditemukannya antibiotik-antibiotik baru. Salah satu sumber yang dapat digunakan untuk menemukan antibiotik baru adalah endofit.

Endofit adalah mikroorganisme yang hidup dalam jaringan makhluk hidup, misalnya dalam tanaman. Sebagian besar endofit yang ditemukan dalam tanaman adalah bakteri dan fungi. Setiap tanaman mengandung satu atau lebih endofit dan telah banyak ditemukan antibiotik baru yang dihasilkan oleh endofit. Telah diketahui bahwa endofit menghasilkan senyawa bioaktif dan hampir 60% menghasilkan senyawa antibiotik..

Menurut Strobel dan Daisy (2003), beberapa alasan pemilihan tanaman yang akan diteliti endofitnya adalah tanaman tersebut telah digunakan oleh masyarakat untuk mengobati suatu penyakit, tanaman hidup di lingkungan yang tidak biasa, tanaman endemik atau tanaman yang tumbuh di daerah dengan biodiversitas yang besar. Dalam penelitian ini dipilih tanaman *Eupatorium riparium* yang telah diketahui mempunyai aktivitas antibakteri maupun antifungi yang terdapat di daerah hutan Kaliurang. Pada umumnya eupatorium memiliki kandungan senyawa seskuiterpen lakton berbentuk guainolid dan germakranolid . Selain itu juga terdapat flavon, terpen, dan sterol (Jakupovic, dkk., 1978). Senyawa seskuiterpen lakton, terpen, dan flavon dalam *Eupatorium spp* menunjukkan sifat toksik, sitotoksik atau antitumor (Talapatra dkk., 1978). Garcia *et al.* (2002) menyatakan bahwa genus *Eupatorium* mempunyai aktivitas antifungi dan antibakteri yang kuat, yang kemungkinan disebabkan karena adanya senyawa golongan kromen.

METODOLOGI PENELITIAN

a. Bahan dan Alat

1. Bahan penelitian: sampel tanaman *E. riparium* yang diambil dari daerah Kaliurang, media *Nutrient Agar* (NA), *Nutrient Broth* (NB), *Potato Dextrose Agar* (PDA) dan *Potato Dextrose Broth* (PDB), fungi uji: *Candida albicans* dan *Malassezia furfur*, etilasetat, n-heksana, pereaksi semprot KLT
2. Alat penelitian: Erlenmeyer, autoklaf, wadah gelas, *plate* kromatografi, bejana kromatografi

b. Cara Kerja

1. Penanaman. Diambil beberapa sampel dari bagian batang, ranting dan daun tanaman secukupnya, kemudian segera dimasukkan ke dalam wadah plastik. Sampel tanaman dibersihkan, bagian luar batang dan ranting dibuang kemudian dicuci dengan alkohol 70%. Dibuat media PDA dalam piring petri setelah memadat sampel tanaman diletakkan pada media tersebut kemudian diinkubasi pada suhu 37°C dan ditunggu sampai tampak adanya pertumbuhan fungi.
2. Isolasi fungi. Setiap fungi yang tumbuh diisolasi dan dipindahkan pada media PDA yang baru, diinkubasi sampai fungi tersebut tumbuh cukup banyak.
3. Skrining aktivitas antifungi. Setiap fungi yang tumbuh dilakukan uji aktivitas antifungi dengan menggunakan fungi uji tersebut di atas menggunakan metode difusi agar. Fungi uji dibuat inokulum dalam media cair, kemudian diinkubasi selama 24 jam. Inokulum distandardisasi kekeruhannya menggunakan standar Mc. Farland 0,5, setelah itu diinokulasi pada media agar yang akan digunakan. Penginokulasian dilakukan secara *pour plate*, digojok homogen, kemudian media dituang ke dalam piring petri dan dibiarkan memadat. Setelah memadat, endofit yang akan diuji aktivitasnya dibuat plug dengan ukuran diameter 5 mm, kemudian diletakkan di permukaan media agar yang sudah memadat di atas. Kultur diinkubasi selama 24 jam dan diamati adanya zona hambatan di sekeliling plug endofit.
4. Pemilihan fungi yang potensial. Dari uji 4, dapat diketahui fungi yang menghasilkan antifungi kemudian dipilih fungi yang mempunyai aktivitas terbesar untuk dilakukan identifikasi senyawa aktifnya.
5. Identifikasi senyawa aktif. Fungi difermentasi menggunakan media PDB selama 3 minggu, dan dilakukan sampling tiap hari untuk mengetahui profil pembentukan metabolitnya. Pada akhir fermentasi miselia dan media dipisahkan, media diekstraksi menggunakan etilasetat. Ekstrak etilasetat diuapkan sampai pelarut menguap semua kemudian dilakukan analisis bioautografi untuk mengetahui senyawa aktif dan menentukan jenis senyawa secara umum. Ekstrak sebanyak 20µl ditotolkan pada lempeng KLT silika 60F254, kemudian dielusi menggunakan fase gerak toluen: etil asetat: metanol (7: 3: 1) dengan jarak elusi 7 cm. Lempeng dikering anginkan kemudian ditempelkan pada media uji yang telah diinokulasi mikroba uji, dibiarkan selama 30 menit. Lempeng diangkat dan media diinkubasi selama 24 jam pada suhu kamar. Zona hambatan yang terbentuk diamati dan dicatat harga Rfnya. Bercak yang memberikan penghambatan pertumbuhan fungi uji pada uji bioautografi dianalisis kualitatif dengan KLT menggunakan berbagai macam penampak bercak untuk mendeteksi golongan senyawa aktif tersebut. Penampak bercak tersebut adalah pereaksi Dragendorff, anisaldehyd-asam sulfat, sitroborat, FeCl₃, dan lainnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

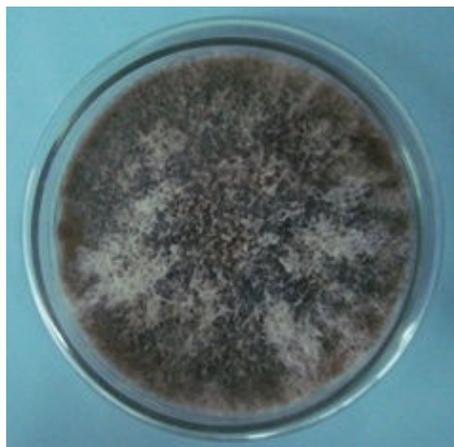
Langkah pertama yang harus dilakukan untuk mengetahui aktivitas fungi endofit adalah isolasi fungi tersebut dari tanaman inangnya. Tanaman inang dipilih dari daerah Kaliurang dengan pertimbangan bahwa di daerah yang lembab kemungkinan tumbuhnya fungi semakin besar. Sebelum ditanam dalam media, tanaman inang harus disterilisasi terlebih dahulu untuk mencegah tumbuhnya mikroorganisme yang berada di permukaan tanaman sehingga fungi yang diperoleh nantinya betul-betul fungi endofit, fungi yang tumbuh di dalam jaringan tanaman.

Dari hasil isolasi tersebut diperoleh fungi endofit dari tanaman inang *E. riparium* yang mempunyai aktivitas antifungi sebanyak 9 fungi (tabel 1). Selanjutnya fungi-fungi tersebut dipreservasi menggunakan gliserol agar tetap hidup dalam penyimpanan jangka waktu lama.

Tabel I. Fungi endofit yang mempunyai aktivitas antifungi

No.	Kode endofit	Fungi uji	
		<i>C. albicans</i>	<i>M. furfur</i>
1	EB1	+	+
2	EB2	-	+
3	EB3	-	+
4	EB4	-	+
5	EB5	-	+
6	ED1	+	+
7	ED4	++	-
8	ED8	+	+
9	ED10	-	+

Fungi endofit EB1 memiliki ciri-ciri morfologi yaitu miselium berwarna putih (saat muda) dan kecoklatan (saat tua) (**gambar 2**). Zat warna coklat tersebut diekskresikan ke dalam medium. Aktivitas penghambatan yang ditunjukkan oleh fungi endofit EB1 terhadap *C. albicans* dan *M. furfur* diperkirakan disebabkan oleh zat warna yang dimilikinya. Kemampun untuk membentuk zat warna terfiksasi secara genetik dan dapat dijadikan sebagai tanda untuk identifikasi spesies. Warna tersebut dapat dikatakan sebagai pigmen. Menurut Schlegel (1994), pigmen yang dimiliki oleh fungi termasuk dalam metabolit sekunder sehingga keberadaannya tidak terdapat dalam semua jenis organisme. Beberapa pigmen muncul selama masa pertumbuhan berlangsung dan memiliki sifat antibiotik dan banyak mikroorganisme berpigmen adalah pembentuk antibiotika. Hasil identifikasi fungi endofit EB1 yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi PAU Pangan dan Gizi, Universitas Gadjah Mada menunjukkan bahwa fungi tersebut termasuk dalam genus *Moniliella* (**gambar 3**).



Gambar 2. Fungi endofit EB1



Gambar 3. Mikroskopik fungi endofit EB1

Moniliella sp. merupakan *high osmophilic yeast* dan memiliki kemampuan untuk memproduksi erythritol dari gula sederhana melalui proses fermentasi (Shie-Jea dkk., 2005; Ookura dan Kasumi, 2008).

Proses fermentasi merupakan bagian terpenting dari produksi metabolit sekunder, dalam hal ini antibiotik. Fungi endofit EB1 mengalami proses fermentasi dengan bantuan *shaking incubator*. Mesin *shaking* membantu sistem aerasi sehingga meningkatkan keberadaan oksigen terlarut (DO). Keberadaan oksigen terlarut akan menunjang pertumbuhan dan produksi metabolit sekunder mencapai hasil yang optimal. Media yang digunakan untuk penentuan waktu produksi metabolit sekunder adalah PDB yang terdiri dari air rebusan kentang dan dekstrosa. Pemilihan media PDB didasarkan pada media awal isolasi yaitu PDA. Penggunaan media yang serupa bertujuan agar kondisi pada saat regenerasi dan saat fermentasi tidak berbeda jauh, sehingga faktor-faktor genetik dari fungi endofit tidak terpengaruh dan proses perkembangan serta pertumbuhan dapat tetap berlangsung. Komposisi nutrisi dalam media merupakan hal yang sangat penting karena akan mempengaruhi proses metabolisme fungi endofit. Media menjadi sumber energi untuk membantu proses pertumbuhan, pembentukan sel, dan pembentukan senyawa tertentu (Purwakisumah, 2009).

Uji aktivitas antifungi terhadap sampel fermentasi tersaji pada tabel 2. Dari tabel 2 terlihat bahwa fermentasi pada hari ke 12 mulai menunjukkan adanya aktivitas antifungi dan pada hari ke-13 menunjukkan aktivitas paling tinggi. Oleh karena itu pemanenan produk dapat dilakukan setelah fermentasi hari ke-13. Hasil ini belum optimal karena fermentasi sampai hari ke-13 baru dapat dilakukan pemanenan produk sehingga perlu dilakukan optimasi media agar produk dapat dipanen lebih awal. Penggunaan media PDA dalam fermentasi ini memang masih menggunakan media yang umum digunakan, sehingga perlu mengetahui karakter fungi tersebut untuk dapat memilih media yang lebih baik untuk fermentasi. Media dengan penambahan prekursor biosintesis senyawanya akan menghasilkan senyawa dalam jumlah banyak.

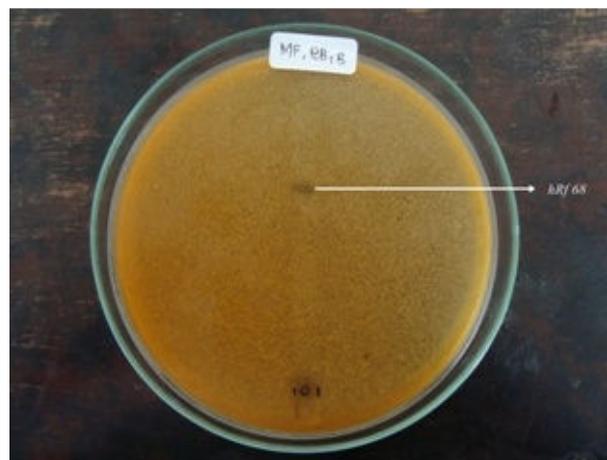
Tabel 2. Hasil uji aktivitas antifungi fungi endofit EB1

Supernatan hari ke-	Mikroba uji	
	<i>C. albicans</i>	<i>M. furfur</i>
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	-	-
5	-	-
6	-	-
7	-	-
8	-	-
9	-	-
10	-	-
11	-	-
12	17,50 mm	-
13	25,60 mm	16,30 mm
14	16,50 mm	-
15	-	-
16	-	-
17	-	-
18	-	-
19	-	-
20	-	-
21	-	-

Identifikasi senyawa aktif dengan bioautografi menunjukkan bahwa dengan sistem KLT fase diam silika gel F254 dan fase gerak toluen: etil asetat: metanol (7: 3: 1) bercak dengan harga R_F 68 merupakan senyawa aktif (gambar 4 dan 5) dan dengan pereaksi semprot dapat diketahui senyawa aktif tersebut merupakan golongan fenolik.



Gambar 4. Bioautografi terhadap *C. albicans*



Gambar 5. Bioautografi terhadap *M. furfur*

Senyawa asam fenolat, flavonoid, dan polifenol dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri, antivirus, dan antifungi (Hussin dkk., 2009). Senyawa golongan fenol dan asam fenolat sering terdapat dalam endofit. Senyawa turunan fenol yaitu 2-metoksi-4- hidroksi-6-metoksimetilbenzaldehyd yang dihasilkan oleh endofit *Pezizula sp.* diketahui memiliki aktivitas antifungi (Tan dan Zou, 2001). Mekanisme senyawa fenolik sebagai antifungi yaitu dengan cara merusak bagian membran sel sehingga mengakibatkan komponen sel hilang dan pada akhirnya sel tersebut mati (Thomas, 2007). Selain itu Cole dan Hoch (1991) menyebutkan bahwa efek toksik dari senyawa fenolik berhubungan dengan kemampuan senyawa tersebut untuk membentuk ikatan hidrogen. Oleh karena itu, fenol dalam konsentrasi tinggi dapat menyebabkan koagulasi dan menghambat transport aktif membran melalui pengikatan komponen membran plasma. Analisis lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui struktur senyawa fenolik yang terdapat dalam fungi endofit EB1 (*Moniliella sp.*).

KESIMPULAN

1. Fungi endofit EB1 mempunyai aktivitas antifungi merupakan genus *Moniliella sp*
2. Pengambilan produk senyawa antifungi dapat dilakukan pada hari ke-13 fermentasi
3. Senyawa aktif antifungi yang dihasilkan oleh *Moniliella sp* merupakan senyawa golongan fenolik

DAFTAR PUSTAKA

- Cole, G.T. dan Hoch, H.C., 1991, *The Fungal Spore and Disease Initiation in Plants and Animals*, 141, Plenum Press, New York.
- Garcia, N.V.M., Gonzales, A., Fuentes, M., Aviles, M., Rios, M.Y., Zepeda, G., dan Rojas, M.G., 2003, Antifungal Activities of Nine Traditional Mexican Medicinal Plants, *Journal of Ethnopharmacology* 87 : 85-88.
- Hussin, N.M., Muse, R., Ahmad, S., Ramli, J., Mahmood, M., Sulaiman, M.R., Shukor, M.Y.A., Rahman, M.F.A., dan Aziz, K.N.K., 2009, Antifungal activity of extracts and phenolic compounds from *Barringtonia racemosa* L.(Lecythidaceae), *African Journal of Biotechnology* 8 (12) : 2835-2842.
- Jakupovic, J., Sun, H., Bohlmann, F., dan King, R.M., 1978, Further Sesquiterpene Lactones from *Eupatorium altissimum*, *Planta Med* 53 (1) :97-100
- Ookura, O.T. dan Kasumi, T., 2008, Phylogenetic analysis of the yeast *Trichsporronoides megachiliensis* SN G-42 by sequencing the large subunit (26S) D1/D2 rDNA regions, *Rep. Nat. Food Res. Inst* 72: 73-76.
- Purwakiiisumah, E.D., 2009, Perbandingan Fermentasi Antibiotik Oleh *Streptomyces sp.* s-34 dan Dua Rekombinasinya Pada Beberapa Medium, http://www.akademik.unsri.ac.id/download/journal/files/bai/journal/Edy_Djauhari_perbandingan_fermentasi.pdf, 9 Desember 2009.
- Schlegel, H.G., 1994, *Mikrobiologi Umum*, Edisi keenam, Cetakan pertama, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta
- Shie-jea, L., Chiou-yen, W., Chang-cheng, H., dan Wen-shen, C., 2005, Erythritol-producing *Moniliella* strains, <http://www.freepatentsonline.com>, 26 Mei 2010.
- Strobel, G. dan Daisy, B., 2003, Bioprospecting for Microbial Endophytes and Their Natural Product, *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 67 (4): 491-502.
- Talapatra, B., Mukhopadajay, R., dan Talapatra, S.K., 1978, Chemical Constituents of *Eupatorium riparium* Reg., *Journal Indian Chemistry* 15: 296-297.
- Tan, R.X. dan Zou, W.X., 2001, Endophytes : a Rich Source of Functional Metabolites, *Nat. Prod. Rep* 18: 448-459.
- Thomas, G., 2007, *Medicinal Chemistry : an Introduction*, 2nd edition, 229, John Wiley & Sons Ltd, England.

Notulen :

Pertanyaan:

1. Alasan ED-1 dan ED-8
2. Adakah karakterisasi terhadap kolonisasi
3. Adakah penelitian yg mendukung endofit genus monilera

Jawaban:

1. ED-1 punya aktivitas keduanya, lebih difokuskan pada ED-1, meskipun ada potensi pada ED-8
2. Desinfeksi untuk meminimalisir sehingga yg tumbuh adalah mikroba dipermukaan, tumbuhnya endofit bukan pd permukaan
3. Belum mendapatkan

**AKTIVITAS INHIBITOR POLIMERISASI HEM METABOLIT *PENICILLIUM SP*,
FUNGI ENDOFIT YANG DIISOLASI DARI *ARTEMISIA ANNUA***

***HAEM POLYMERIZATION INHIBITOR ACTIVITY OF PENICILLIUM SP METABOLITE,
ENDOPHYTIC FUNGI ISOLATED FROM ARTEMISIA ANNUA L.***

Indah Purwantini ^{a)}, Wahyono ^{a)}, Mustofa ^{b)}, Ratna Asmah S ^{a)},

^{a)} Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

^{b)} Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Isolasi fungi endofit menggunakan media *Potato Dextrose Agar* (PDA). Fungi difermentasi menggunakan media *Potato Dextrose Broth* (PDB) selama 14 hari, kemudian media fermentasi diekstraksi menggunakan etilasetat. Ekstrak etilasetat diuji aktivitas inhibitor polimerisasi hem dengan menggunakan klorokuin sebagai kontrol positif. Untuk mengetahui kandungan artemisinin dalam ekstrak etilasetat, dilakukan kromatografi lapis tipis menggunakan silika gel 60 F254 sebagai fase diam dan toluen:etilasetat (7:3) sebagai fase gerak. Dari hasil isolasi diperoleh 6 fungi endofit salah satunya termasuk dalam genus *Penicillium*. Ekstrak etilasetat dari fermentasi fungi ini menunjukkan aktivitas inhibitor polimerisasi hem dengan harga IC₅₀ 2,29 mg/ml sedangkan IC₅₀ klorokuin 2,56 mg/ml. Metabolit *Penicillium sp* ini tidak menunjukkan adanya kandungan artemisinin.

Kata kunci: *Penicillium sp*, endofit, *Artemisia annua*, inhibitor polimerisasi hem

ABSTRACT

Isolation endophytic fungi was done using medium PDA. Fungi isolated were fermented on PDB medium for 14 days and then were extracted using ethyl acetate. Haem polymerization inhibitor assay was done using chloroquine as positive control. And to observe artemisinin in ethyl acetate extract, TLC was conducted using silica gel 60 F254 as stationary phase and toluene:ethyl acetate (7:3) as mobile phase. This work obtained 6 endophytic fungies from A. annua successfully and one of them identified as Penicillium sp. Ethyl acetate extract of that fungi showed haem polymerization inhibitor activity with IC₅₀ 2.29 mg/ml while chloroquine 2.56 mg/ml. TLC profile of the extract indicated that artemisinin wasn't one of many metabolites of Penicillium sp

Key words: *Penicillium sp*, endophytic fungi, *Artemisia annua*, haem polymerization inhibitor

PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit yang menjadi masalah besar bagi kesehatan dunia. Sekitar 250 juta kasus malaria menyebabkan kematian 1-3 juta jiwa per tahun. Penyakit ini endemik di lebih dari 100 negara, terutama di Negara Amerika Latin, Afrika Sub Saharan, Asia Selatan, sebagian Asia Timur dan Asia Tenggara. Tidak kurang dari 15 juta penduduk Indonesia menderita malaria setiap tahun (Julianto, 2007; Palaniswamy, dkk., 2008). Sekitar 310 kabupaten di Indonesia memiliki tingkat resiko tinggi bahkan tahun 2006-2007, malaria dinyatakan sebagai kejadian luar biasa karena terjadi peningkatan kasus di 8 propinsi (Prasetyo, 2009)

Di Indonesia klorokuin masih merupakan obat pilihan utama pada kasus malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* yang masih sensitif klorokuin. Untuk *P. falciparum* yang sudah resisten biasanya digunakan kombinasi sulfadoksin-pirimetamin/SP atau artemisinin (Mustofa, dkk., 2007). Kegagalan terapi malaria lebih banyak disebabkan karena begitu cepatnya timbul strain resisten terhadap obat-obat yang ada. Masalah ini merupakan masalah serius yang menjadi perhatian WHO, ilmuwan dan kalangan medis. Pada tahun 2001, WHO merekomendasikan penggunaan *Artemisinin-based Combination Therapies* (ACTs) menggantikan penggunaan artemisinin monoterapi untuk mengurangi perkembangan strain Plasmodium resisten yang cepat (Kindermans, dkk., 2007), akan tetapi ternyata pada tahun 2003 di Thailand dan Kamboja sudah mulai muncul strain resisten tersebut. Oleh karena itu perlu dilakukan eksplorasi obat-obat antimalaria yang baru.

Salah satu sumber yang belum dimanfaatkan secara optimal dalam eksplorasi obat adalah mikrobia endofit. Menurut Strobel dkk. (2004), setiap tanaman mengandung endofit dan kebanyakan adalah bakteri dan jamur. Beberapa senyawa antimalaria juga telah berhasil diisolasi dari endofit seperti phomalakton, hidroksimelein, munumbisin A-D (Romero, dkk., 2008; Castillo, dkk., 2002).

Skrining senyawa anti malaria dapat menggunakan metode inhibitor polimerisasi hem yang berkaitan erat dengan aktivitas suatu senyawa sebagai anti malaria (Chong dan Sullivan, 2003). Metode ini lebih mudah dan murah dibandingkan dengan metode yang lain.

METODOLOGI

a. Bahan dan Alat

1. Bahan penelitian: sampel tanaman *A. annua* yang diambil dari daerah Tawangmangu, media *Nutrient Agar*, *Nutrient Broth*, *Potato Dextrose Agar* (PDA) dan *Potato Dextrose Broth* (PDB), hematin (Sigma), Asam asetat glasial, DMSO, NaOH 0,1 M
2. Alat penelitian: Erlenmeyer, piring petri, autoklaf, wadah gelas, plate kromatografi, bejana kromatografi, *shaking incubator*, *ependorf*, *sentrifuge*, neraca analitik.

b. Cara Kerja

1. Isolasi fungi endofit. Sampel tanaman dibersihkan, bagian luar batang dibuang kemudian dicuci berturut-turut dengan alkohol 70%, bayclin dan air steril. Dibuat media PDA dalam piring petri setelah memadat sampel tanaman diletakkan pada media tersebut kemudian diinkubasi pada suhu 37°C dan ditunggu sampai tampak adanya pertumbuhan jamur. Setiap jamur yang tumbuh diisolasi dan dipindahkan pada media PDA yang baru, diinkubasi sampai jamur tersebut tumbuh cukup banyak dan diperoleh kultur murni.
2. Identifikasi fungi endofit. Fungi endofit diidentifikasi oleh PAU Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
3. Fermentasi fungi endofit. Fermentasi dilakukan dengan menggunakan media PDB dan dilakukan selama 12 hari. Penentuan kurva pertumbuhan dilakukan dengan memisahkan antara sel dan medianya, kemudian sel dikeringkan pada suhu 105°C selama 8 jam. Bobot sel kering kemudian ditimbang dan dibuat kurva antara waktu dan bobot sel. Media hasil fermentasi diekstraksi menggunakan etilasetat, kemudian etilasetat diuapkan sampai diperoleh ekstrak. Ekstrak inilah yang digunakan untuk skrining aktivitas inhibitor polimerisasi hem.
4. Uji inhibitor polimerisasi hem (Basilico dkk., 1998 dengan sedikit modifikasi). Kurva baku hematin dibuat dengan cara membuat seri kadar hematin (125 µM, 62,25 µM, 31,12 µM, 15,56 µM dan 7,78 µM) dalam NaOH 0,2 M dan dibaca absorbansinya menggunakan *Microtitre Plate Reader* pada panjang gelombang 405 nm. Larutan uji dibuat seri kadar (100 mg/ml, 50 mg/ml, 25 mg/ml, 12,50 mg/ml dan 6,25 mg/ml), diambil 50 µl dan dimasukkan ke dalam *ependorf*, kemudian ditambah dengan 100 µl hematin 0,1 M dan asam asetat glasial 50 µl. Campuran diinkubasi 24 jam pada suhu 37°C. Campuran disentrifuge dengan kecepatan 8000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan polimer hematin yang terbentuk dan dilakukan pencucian menggunakan 200 µl DMSO sampai 7 kali. Endapan yang diperoleh dilarutkan menggunakan NaOH 0,1 M dan sebanyak 100 µl larutan tersebut dipindahkan ke *microplate 96 wells* dan dibaca absorbansinya menggunakan *Microtitre Plate Reader* pada panjang gelombang 405 nm. Sebagai kontrol positif digunakan klorokuin.
5. Identifikasi kandungan artemisinin dalam metabolit *Penicillium sp.* Identifikasi dilakukan menggunakan metode kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan sistem sebagai berikut: fase diam silika gel F254 dan fase gerak toluene:etilasetat (7:3). Setelah eluasi selesai, lempeng disemprot dengan pereaksi anisaldehyd-asam sulfat, kemudian dipanaskan sampai terbentuk warna.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Fungi endofit merupakan sumber alam yang belum banyak dieksplorasi untuk dimanfaatkan sebagai sumber obat-obatan. Padahal keberadaan fungi endofit yang begitu banyak dalam tanaman sebenarnya merupakan asset yang berharga terutama bagi Indonesia yang dikenal merupakan negara dengan biodiversitas yang sangat besar. Eksplorasi dalam penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa anti malaria yang dihasilkan oleh endofit yang diisolasi dari *A. annua*, tanaman yang dikenal sebagai penghasil artemisinin.

Isolasi dari daun *A. annua* diperoleh 6 fungi endofit, yang sebagian besar mempunyai aktivitas sebagai antibakteri (Purwantini, 2010). Salah satu dari fungi yang mempunyai aktivitas antibakteri

cukup baik diidentifikasi merupakan fungi dari genus *Penicillium*. Identifikasi ini berdasarkan atas bentuk konidianya, yang dilihat secara mikroskopis (gambar 1).



Gambar 1. Gambaran mikroskopis fungi endofit *Penicillium sp* yang diisolasi dari *A. annua*

Berdasarkan studi bioautografi yang dilakukan, fungi tersebut menghasilkan senyawa golongan terpenoid yang mempunyai aktivitas sebagai antibakteri (Purwantini, 2010) dan diperkirakan senyawa antibakteri yang dihasilkan bukan merupakan golongan beta laktam.

Aktivitas inhibitor polimerisasi hem dilakukan menggunakan metode Bassilico dkk. (1998).

Aktivitas inhibitor polimerisasi hem ini berkaitan erat dengan aktivitas senyawa sebagai anti malaria. Di dalam tubuh eritrosit manusia, plasmodium akan tumbuh dan berproliferasi sehingga fase ini sering disebut fase intraeritrositik. Selama fase ini, plasmodium membutuhkan hemoglobin sebagai sumber utama nutrisinya. Degradasi hemoglobin akan menghasilkan hem bebas yang bersifat toksik terhadap sel, dan plasmodium mampu mengubah hem tersebut menjadi kristal hemozoin yang tidak toksik. Oleh karena itu, target obat anti malaria adalah penghambatan pembentukan hemozoin atau penghambatan polimerisasi hem (Tekwani dan Walker, 2005).

Hasil uji aktivitas fungi endofit sebagai penghambat polimerisasi hem tersaji pada tabel 1. Dari tabel terlihat bahwa harga IC50 metabolit *Penicillium sp* lebih rendah daripada klorokuin, obat yang biasa digunakan dalam terapi malaria. Hal ini menunjukkan aktivitasnya sebagai penghambat polimerisasi hem lebih tinggi daripada klorokuin. Dengan melihat hasil itu maka perlu dilakukan identifikasi senyawa metabolit *Penicillium sp* tersebut. Identifikasi berdasarkan pada keberadaan artemisinin karena pernah ditemukan adanya metabolit yang sama antara tanaman dan endofitnya.

Tabel 1. Hasil aktivitas inhibitor polimerisasi hem *Penicillium sp*

	IC50 (mg/ml)	Rata-rata IC50 (mg/ml)
<i>Penicillium sp</i>	1,93	2,29 ± 0,68
	2,86	
	2,86	
	1,51	
Klorokuin	2,24	2,56 ± 0,07
	2,10	
	2,12	
	3,78	

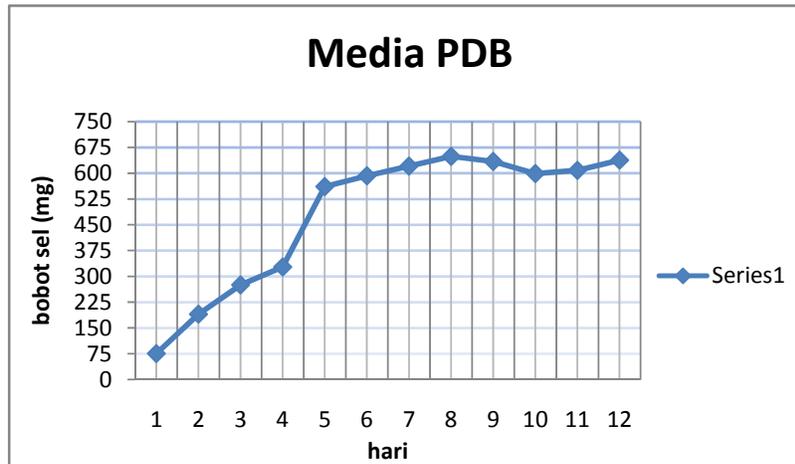
Artemisinin merupakan senyawa diterpen yang juga mempunyai aktivitas sebagai penghambat polimerisasi hem. Hasil identifikasi menunjukkan bahwa metabolit *Penicillium sp* tidak mengandung artemisinin, dengan ditandai tidak adanya bercak pada *hRf* 60 yang berwarna kuning jika disemprot dengan pereaksi anisaldehyd-asam sulfat (gambar 2).



Gambar 2. Profil KLT metabolit *Penicillium sp* dengan deteksi anisaldehyd-asam sulfat

Dari hasil KLT, maka dapat dipastikan bahwa senyawa yang mempunyai aktivitas sebagai anti malaria adalah bukan senyawa artemisinin dan hal ini perlu ditegaskan lebih lanjut dengan jalan mengisolasi senyawa aktif dan melakukan elusidasi struktur terhadap senyawa aktif yang diperoleh.

Untuk proses isolasi, diperlukan sampel dalam jumlah besar sedangkan metabolit hasil fermentasi biasanya sangat kecil. Oleh karena itu perlu diketahui profil pertumbuhan *Penicillium sp* sehingga nanti dalam proses fermentasi diketahui waktu pemanenan produk yang tepat. Profil pertumbuhan dengan menggunakan media PDB sebagai media fermentasi diperoleh gambaran seperti pada gambar 3.



Dari gambar 3 terlihat bahwa fase log terjadi mulai hari ke-1 sampai hari ke-4. Pada fase ini fungi berkembang dengan cepat dan gambaran ini dapat digunakan nanti untuk proses fermentasi. Dalam pembuatan *starter* untuk fermentasi sebaiknya kultur masih dalam fase log ini, oleh karena itu *starter* harus dipindahkan ke dalam media fermentasi antara hari ke-1 sampai hari ke-4. Pada hari ke-5 sampai hari ke-12 terlihat bahwa pertumbuhan sudah relatif konstan, sudah mencapai fase stasioner. Pada fase ini, metabolit sekunder mulai diproduksi dan biasanya telah menunjukkan aktivitas biologis. Dari profil pada gambar 3, secara kasar pemanenan produk dapat dilakukan mulai hari ke-5 sampai hari ke-12, yaitu pada saat fase stasioner. Akan tetapi hal ini perlu ditunjang dengan uji aktivitas agar dapat dipastikan waktu di saat produk yang diharapkan dalam jumlah terbanyak.

KESIMPULAN

- a. Fungi endofit *Penicillium sp* yang diisolasi dari *A. annua* mempunyai aktivitas sebagai inhibitor polimerisasi hem lebih baik daripada klorokuin
- b. Fungi endofit *Penicillium sp* tidak menghasilkan artemisinin
- c. Pemanenan produk fungi endofit *Penicillium sp* dapat dilakukan dari hari ke-5 sampai hari ke-12

DAFTAR PUSTAKA

- Bassilico, N., Pagani, E., Monti, D., Olliaro, P., Taramelli, D., 1998, A Microtitre Based Method for Measuring the Haem Polymerization Inhibitory Activity (HPIA) of Antimalarial Drugs, *J. Antimicro Chemother.*, 42:55-60
- Castillo, U.F., Strobel, G.A., Ford, E.J., Hess, W.M., Poter, H., Jenson, J.B., Albert, H., Robinson, R., Condrón, M.A., Teplow, D.B., Stevens, D., Yaver, D., 2002, Munumbicins, Wide Spectrum Antibiotics Produced by *Streptomyces* NRRL 30562, Endophytic on *Kennedia nigricans*, *Microbiol.*, 148:2675-2685
- Chong, C.R., Sullivan, D.J., 2003, Inhibition of heme crystal growth by antimalarials and other compounds: implications for drug discovery, *Biochem Pharmacol.* 66(11): 2201–2212.
- Julianto, I., 2007, Memerangi Malaria di Papua, *Kompas Cybermedia*, November 2007
- Kindermans, J. M., Pilloy, J., Olliaro, P., Gomes, M., 2007, Ensuring Sustained ACT Production and Reliable Artemisinin Supply, *Malaria Journal*, 6:125
- Mustofa, Sholikhah, E.N., Wahyuono, S., 2007, *In Vitro* and *In Vivo* Antiplasmodial Activity and Cytotoxicity of Extracts of *Phyllanthus niruri* L. Herbs Traditionally Used to Threat Malaria in Indonesia, *South East Asian J. Trop Med Public Health*, Vol 38 No 4
- Palaniswamy, M., Pradeep, B.V., Sathya, R., Angayarkanni, J., 2008, *In vitro* Antiplasmodial Activity of *Trigonella foenum-graecum* L., *Oxford Journal Online*, eCAM doi:10.1093/ecam/nen030, diakses Februari 2009
- Prasetyo, S., 2009, Malaria Diperkirakan Makin Merajalela, *Sinar Harapan*, 10 Maret 2009
- Purwantini, I., 2010, Isolasi, Identifikasi Senyawa Aktif dan Fermentasi Fungi Endofit *A. annua* Penghasil Antimikroba, *Laporan Penelitian*, Fakultas Farmasi UGM
- Romero, C.J., Ortega-Barría; Arnold, E.A., Cubilla-Rios, L., 2008, Activity Against *Plasmodium falciparum* of Lactones Isolated from the Endophytic Fungus *Xylaria sp.*, *Pharm Biol*, Vol 46, no 10-11, 1-4
- Strobel, G.A., Daisy, B., Castillo, U., Harper, J., 2004, Natural Products from Endophytic Microorganisms, *J. Nat. Prod.*, 67, 257-268
- Tekwani, B.L., Walker, L.A., 2005, Targeting the Hemozoin Synthesis Pathway for New Antimalarial Drug Discovery: Technologies for *In Vitro* b-Hematin Formation Assay, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 8, 63-79

Notulen :

Pertanyaan:

1. Resistensi karena senyawa yang diisolasi sudah ada, sehingga mikroba sdh mempunyai mx untuk resistensi. Bahkan senyawa murni. Sampai kapan kira-kira hasil isolasi tidak menyebabkan resistensi
2. Mekanisme target aksi dari isolasi saudara

Jawaban :

1. Hasilnya hanya dapat digunakan untuk lead compound dalam penelitian selanjutnya. Penggunaan artemisin digunakan sebagai kombinasi (menurut WHO)
2. Target mekanisme obat malaria : di dalam penelitian menggunakan inhibitor polimerisasi hem, sebagai mekanisme target isolasi artemisin

UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN PENANGKAP RADIKAL BEBAS DARI BATANG PAKIS (*Alsophila glauca* J. Sm)

Sri Wahdaningsih^{1,2*} Subagus Wahyuono² Erna Prawita Setyowati²

1. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Tanjungpura Pontianak

2. Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM, Jogjakarta

ABSTRAK

Stress oksidatif yang diinduksi oleh radikal telah diketahui dapat mempengaruhi terjadinya berbagai penyakit degeneratif seperti kanker, penyakit jantung koroner dan penuaan dini. Tubuh tidak mempunyai sistem pertahanan antioksidan dalam jumlah berlebih sehingga tubuh membutuhkan antioksidan dari luar melalui makanan atau asupan nutrisi lainnya. Adanya kekhawatiran akan kemungkinan efek samping dari antioksidan sintetik maka terjadi pergeseran penggunaan antioksidan. Batang pakis diketahui mengandung senyawa fenol. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa senyawa fenol mempunyai aktivitas antioksidan. Adanya ketertarikan (baik produsen maupun konsumen) pada senyawa fenolik sebagai antioksidan dikarenakan sifat antioksidannya yang kuat dan toksisitasnya yang rendah dibanding antioksidan sintetik. Sebagai upaya dalam pencarian senyawa antioksidan alami maka telah dilakukan penelitian pengujian aktivitas antioksidan penangkap radikal bebas dari batang pakis.

Penyarian batang pakis dilakukan secara maserasi dengan wasbenzen. Ekstrak didapat dengan menguapkan pelarut wasbenzen dengan rotavapor. Setelah semua wasbenzen menguap bahan dimaserasi lagi dengan metanol. Dengan cara yang sama seperti pada wasbenzen hingga didapat ekstrak metanol. Ekstrak ini diuji aktivitas antioksidannya dengan metode DPPH secara KLT. Ekstrak yang aktif kemudian dipartisi dengan metanol 80 %. Ekstrak yang larut dan ekstrak yang tidak larut dalam metanol 80 % diuji aktivitas antioksidannya dengan metode DPPH (KLT). Ekstrak yang aktif difraksinasi dengan kromatografi cair vakum dengan menggunakan fase gerak dengan gradient kepolaran yang berbeda (wasbezen : kloroform) dengan berbagai konsentrasi. Fraksi yang didapat diuji aktivitas antioksidannya dengan metode DPPH (KLT). Fraksi yang aktif diisolasi dengan metode KLT preparatif dan diperoleh senyawa yang kemurniannya diuji secara KLT.

Isolat yang diperoleh diuji aktivitas antioksidannya dengan metode DPPH menggunakan alat spektrofotometri. Diketahui mempunyai aktivitas antioksidan penangkap radikal dengan IC_{50} 178,4 μ g/ml.

Kata kunci : Batang pakis, isolasi, antioksidan, DPPH (2,2-Difenil-1 pikrilhidrazin)

Pendahuluan

Tumbuhan paku (pakis) yang diyakini secara empiris dapat menyembuhkan luka. Kandungan kimia yang dilaporkan dalam tumbuhan pakis adalah senyawa saponin, tanin, fenol dan terpenoid. Berdasarkan penelitian, senyawa golongan fenolik menunjukkan aktivitas antioksidan yang poten dan korelasi antara kadar senyawa golongan fenolik atau flavonoid dengan aktivitas antioksidan dengan metode DPPH sangat tinggi (Maisuthisakul & Pasuk, 2007).

Radikal bebas merupakan suatu molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan dalam orbital terluarnya sehingga sangat reaktif. Radikal ini cenderung mengadakan reaksi berantai yang apabila terjadi di dalam tubuh akan dapat menimbulkan kerusakan-kerusakan yang berlanjut dan terus menerus. Tubuh manusia memiliki sistem pertahanan endogen terhadap serangan radikal bebas terutama terjadi melalui peristiwa metabolisme sel normal dan peradangan. Jumlah radikal bebas dapat mengalami peningkatan yang diakibatkan faktor stress, radiasi, asap rokok dan polusi lingkungan menyebabkan sistem pertahanan tubuh yang ada tidak memadai, sehingga tubuh memerlukan tambahan antioksidan dari luar yang dapat melindungi dari serangan radikal bebas.

Antioksidan digunakan juga dalam makanan untuk mengontrol oksidasi lipid. Senyawa *t*-butil hidroksi anisol (BHA) dan di-*t*-butil hidroksitoluen (BHT) digunakan sebagai antioksidan pangan, tetapi kemungkinan adanya efek samping yang merugikan maka tidak digunakan untuk bahan terapi. Pengembangan antioksidan alamiah mendapat perhatian besar beberapa tahun terakhir, yang dimaksudkan untuk tujuan pengobatan preventif dan untuk industri makanan. Antioksidan alami selain dapat melindungi tubuh dari serangan radikal bebas dan mampu memperlambat terjadinya penyakit kronik yang disebabkan penurunan spesies oksigen reaktif (ROS) terutama radikal hidroksil dan radikal superoksida. Antioksidan alami juga sebagai penghambat oksidasi lipid yang menyebabkan ketengikan dan kerusakan pada makanan (Halliwell&Gutteridge, 1999; Rohdiana, 2001).

Metodologi

Bahan tumbuhan Batang pakis yang digunakan berasal dari tumbuhan pakis yang diambil di jalan Kota Baru, Pontianak, Kalimantan Barat. Bahan kimia yang digunakan Wasbenzen, kloroform, metanol, aquadest, n-hexan, lempeng silika gel F₂₅₄, 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH), pereaksi serium sulfat, Bahan kimia yang digunakan berderajat pro analisis E. Merck kecuali DPPH (Sigma, Chem.Co). Alat yang digunakan bejana maserasi tertutup (stoples), corong buchner, pengaduk, rotary evaporator, labu erlenmayer, plat aluminium silika gel F₂₅₄, plat kaca, corong pisah, kolom gelas untuk kromatografi cair vakum (sinterglass), pipet tetes, pipa kapiler dan lain-lain.

Isolasi senyawa aktif

Serbuk kering disari dengan cara tiga kali maserasi selama 24 jam pada suhu kamar masing-masing 2000, 1750, 1500 ml menggunakan pelarut wasbenzen. Penyaringan dilakukan dengan corong Buchner dan ampas dimaserasi dua kali lagi dengan cara yang sama kemudian disaring. Filtrat digabung dan diuapkan dengan rotavapor sampai diperoleh ekstrak. Ampas diangin-anginkan sampai terbebas dari bau wasbenzen. Kemudian dengan cara yang sama seperti pada penyarian dengan wasbenzen, ampas tersebut disari menggunakan metanol. Filtrat digabung dan diuapkan dengan rotavapor sampai diperoleh ekstrak metanol. Pemisahan senyawa aktif dalam ekstrak dilakukan dengan partisi. Proses partisi sangat bergantung pada daya larut solute dalam pelarut (solven) yang tidak saling campur dan berbeda polaritasnya. Senyawa polar dalam pelarut polar dan senyawa non polar dalam pelarut non polar.

Uji Pendahuluan antioksidan penangkap radikal

Uji pendahuluan sebagai antioksidan penangkap radikal dilakukan sesuai metode Demirezer dkk (2001). Kromatogram dikeringkan dan disemprot dengan larutan 0,2% DPPH dalam metanol. Kromatogram diperiksa 30 menit setelah penyemprotan. Senyawa aktif penangkap radikal bebas akan menunjukkan bercak berwarna putih kekuningan dengan latar belakang ungu.

Kromatografi lapis tipis

Sebelum dilakukan kromatografi cair vakum, dilakukan kromatografi lapis tipis (KLT) pendahuluan terhadap ekstrak aktif dengan menggunakan berbagai variasi pengembang agar didapat eluen yang sesuai pada kromatografi kolom. Jalannya kromatografi lapis tipis, pendahuluan adalah sebagai berikut : plat aluminium KLT silika gel F₂₅₄ dipotong hingga berukuran 10 cm x 1 cm. Bagian bawah plat ditandai dengan pensil pada jarak 1 cm dari dasar., sedangkan bagian atas ditandai pada jarak 1 cm dari ujung atas. Jadi, jarak pengembangnya adalah 8 cm. Bejana KLT diisi dengan eluen kemudian ditutup. Ekstrak cair ditotolkan pada tanda bawah plat KLT dengan menggunakan pipa kapiler, lalu pelarutnya diuapkan dengan alat pengering. Plat KLT dimasukkan ke dalam bejana yang telah jenuh, dan bejana ditutup agar terjadi pengembangan. Pada saat eluen mencapai tanda batas atas, plat KLT diangkat dari bejana lalu eluen diuapkan. Untuk mengetahui jumlah noda yang muncul dari hasil pemisahan, plat KLT diletakkan di bawah lampu UV pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm. Selain itu, dilakukan penyemprotan dengan pereaksi identifikasi. Eluen yang cocok dalam KLT pendahuluan digunakan untuk eluen dalam kromatografi cair vakum.

Kromatografi cair vakum

Langka kerja kromatografi cair vakum adalah sebagai berikut: sebanyak 2 gram ekstrak diencerkan dengan pelarut yang cocok dalam cawan porselin, kemudian dikeringkan dengan silika gel F₂₅₄ sampai menjadi serbuk kering. Sinterglas diisi dengan serbuk fase diam silika gel F₂₅₄ sampai mencapai ketinggian $\pm \frac{1}{2}$ dari tinggi sinterglas, kemudian serbuk sampel diletakkan di atasnya. Kemudian serbuk sampel ditutupi lagi dengan kertas saring. Dilakukan elusi secara vakum dengan fase gerak yang polaritasnya meningkat.

Masing-masing fraksi dilakukan kromatografi lapis tipis dengan menggunakan sistem pengembang yang sama dan bercak yang menunjukkan kesamaan digabung. Masing-masing fraksi gabungan diuji aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH.

KLT preparatif

Senyawa aktif yang terdapat dalam fraksi diisolasi dengan menggunakan KLT preparatif dengan fase diam silika gel F_{254} , tebal 0,5mm. Pembuatan plat preparatif dilakukan dengan mencampur 40 gram silika gel F_{254} dengan 80 ml air dalam erlenmayer tertutup, dikocok selama ± 2 menit, lalu dihindarkan pada plat kaca berukuran 20 x 20 cm, kemudian plat silika ini dibiarkan kering pada suhu kamar dan diaktifkan dalam oven pada suhu 100°C selama ± 60 menit. Plat yang kering didinginkan sampai siap digunakan. Larutan senyawa ditotolkan pada lempeng berbentuk pita yang memanjang dan dapat dilakukan beberapa kali tetapi setelah totalan sebelumnya kering. Plat yang telah ditotol dimasukkan ke dalam bejana yang berisi larutan pengembang. Setelah pengembangan selesai, plat dikeluarkan dan dibiarkan hingga fase gerak menguap. Untuk mengetahui bercak pita yang akan dikerok, plat diamati di bawah lampu UV_{254} dan langsung ditandai bagian-bagian yang akan dikerok. Serbuk hasil kerokan dilarutkan dalam pelarut kloroform, diaduk dengan pengaduk magnetik (stirrer), kemudian disaring dengan penyaringan vakum. Hasil penyaringan ini diuapkan dan diperoleh isolat (filtrat) yang kering.

Pemeriksaan kemurniaan dengan KLT

Filtrat yang kering dilarutkan lagi dalam pelarut campuran metanol-kloroform (1:1 v/v) lalu ditotolkan pada lempeng silika gel F_{254} dan dikembangkan dalam pengembang yang sesuai dengan sistem KLT preparatif. Selanjutnya dideteksi di bawah sinar UV_{254} dan pereaksi penampak bercak serum sulfat. Kemurniaan isolat juga dikembangkan dengan dua fase gerak yang berbeda dengan berbagai perbandingan.

Uji aktivitas antioksidan

Senyawa-senyawa yang telah terpisah melalui isolasi secara KLT preparatif diuji aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode Kwon dan Kim (2003). Larutan isolat dalam kloroform pada beberapa konsentrasi (1-32 $\mu\text{g/ml}$) sebanyak 1,2 ml ditambah 0,3 ml larutan DPPH 0,5 mM dalam kloroform sehingga volume total campuran 1,5 ml dan campuran dikocok kuat. Setelah didiamkan pada temperatur kamar selama 30 menit, sisa DPPH ditentukan secara spektrofotometri pada panjang gelombang 517 nm. Pengujian ini juga dilakukan pengukuran terhadap blangko (larutan DPPH yang tidak mengandung bahan uji) serta kontrol positif kuersetin. Aktivitas penangkap radikal DPPH(%) dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{Aktivitas} = \frac{(A \text{ blangko} - A \text{ sampel})}{A \text{ blangko}} \times 100 \%$$

Data aktivitas antioksidan penangkap radikal DPPH hasil isolat dan kuersetin dianalisis dan masing-masing dihitung nilai IC_{50} melalui analisis probit. IC_{50} adalah konsentrasi yang mampu menghambat 50% DPPH. Pengujian dilakukan dengan lima kali replikasi.

Hasil dan pembahasan

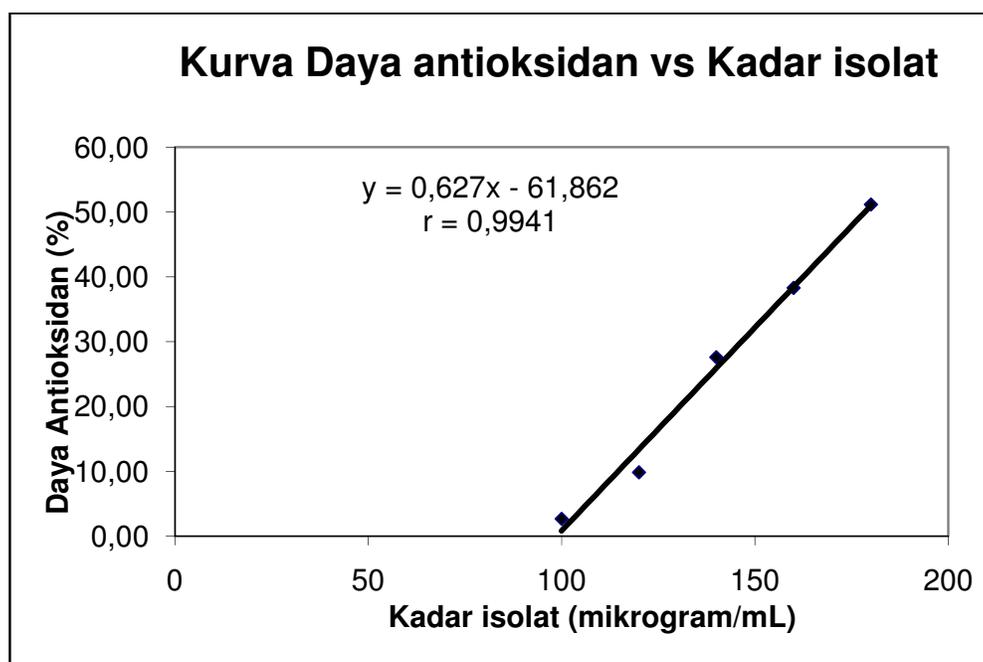
Telah dilakukan ekstraksi, isolasi dan uji aktivitas senyawa antioksidan penangkap radikal bebas dari batang pakis. Ekstraksi dilakukan dengan cara serbuk kering disari dengan cara tiga kali maserasi selama 24 jam pada suhu kamar masing-masing 2000, 1750, 1500 ml menggunakan pelarut wasbenzen. Penyaringan dilakukan dengan corong Buchner dan ampas dimaserasi dua kali lagi dengan cara yang sama kemudian disaring. Filtrat digabung dan diuapkan dengan rotavapor sampai diperoleh ekstrak. Ampas diangin-anginkan sampai terbebas dari bau wasbenzen. Kemudian dengan cara yang sama seperti pada penyarian dengan wasbenzen, ampas tersebut disari menggunakan metanol. Filtrat digabung dan diuapkan dengan rotavapor sampai diperoleh ekstrak metanol. Kedua ekstrak ini di uji aktivitas antioksidannya dengan metode DPPH secara KLT. Ekstrak aktif (ekstrak wasbenzen) dipartisi

menggunakan metanol 80% . Diperoleh bagian yang larut metanol dan bagian yang tidak larut metanol. Ekstrak yang larut dan ekstrak yang tidak larut metanol 80 % diuji aktivitas antioksidannya dengan metode DPPH secara KLT. Ekstrak aktif yang tidak larut metanol 80 % difraksinasi dengan kromatografi cair vakum dengan menggunakan fase gerak dengan gradient kepolaran yang berbeda (wasbenzen : kloroform) dengan berbagai konsentrasi. Fraksi yang didapat diuji aktivitas antioksidannya dengan metode DPPH (KLT). Fraksi yang aktif diisolasi dengan metode KLT preparatif dan diperoleh senyawa yang kemurniannya diuji secara KLT.

Metode yang digunakan dalam pengujian aktivitas antioksidan adalah metode serapan radikal DPPH karena merupakan metode yang sederhana, mudah, dan menggunakan sampel dalam jumlah yang sedikit dengan waktu yang singkat (Hanani,E,2005). Pengukuran aktivitas antioksidan sampel dilakukan pada panjang gelombang 517 nm yang merupakan panjang gelombang maksimum DPPH, dengan konsentrasi DPPH 50 mM. Adanya aktivitas antioksidan dari sampel mengakibatkan perubahan warna pada larutan DPPH dalam metanol yang semula berwarna violet pekat menjadi kuning pucat (Permana, D.,2003) Aktivitas antioksidan dari isolat batang pakis ini dinyatakan dalam persentase inhibisinya terhadap radikal DPPH. Persentase inhibisi ini didapatkan dari perbedaan serapan antara absorbansi DPPH dengan absorbansi sampel yang diukur dengan spektrofotometer UV-Vis. Besarnya aktivitas antioksidan ditandai dengan nilai IC₅₀, yaitu konsentrasi larutan sampel yang dibutuhkan untuk menghambat 50 % radikal bebas DPPH.

Tabel 1: Hasil pengukuran daya antioksidan pada isolat

Konsentrasi isolat (µg/ml)	Aktivitas antioksidan (%)
100	2,68
120	9,86
140	27,61
160	38,30
180	51,17



Gambar 1. Kurva daya anti oksidan vs kadar isolat

Hasil uji menunjukkan isolat batang pakis aktif sebagai antioksidan dengan IC₅₀ 178,4µg/ml. Nilai IC₅₀ isolat lebih besar dari kuersetin yang mempunyai nilai IC₅₀ 2,17 µg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa isolat dan kuersetin mempunyai aktivitas antioksidan yang kuat karena mempunyai IC₅₀ kurang dari 200 µg/ml (Blouis, M S, 1958). Pengujian aktivitas antioksidan pada berbagai konsentrasi ternyata pada konsentrasi yang tertinggi menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi tetapi apabila dibandingkan dengan kuersetin, sampel mempunyai aktivitas antioksidan yang lebih rendah

Tabel 3: nilai IC₅₀ hasil pengujian aktivitas antioksidan

Nama bahan	IC ₅₀ (µg/ml)
Isolat	178,4
kuersetin	2,17

Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Isolat batang pakis mempunyai kemampuan meredam radikal bebas DPPH
2. Kemampuan meredam radikal bebas DPPH isolat batang pakis lebih kecil dari pada kemampuan kuersetin.
3. Nilai IC₅₀ dari isolat batang pakis adalah 178,4µg/ml lebih besar dari kuersetin yaitu 2,17 µg/ml.

Daftar pustaka

- Anonim, 2000, Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Cetakan pertama, 1, Depkes RI. Jakarta.
- Blouis, M. S., 1958, Antioxidant Determinations By The Use Of a Stable Free Radical, *Nature*, 1199-1200.
- Demirezer, L.O., Kruuzum-Uz, A., Bergere, I., Schiewe, H.J., & Zeeck, A., 2001, The Structures of Antioxidant and Cytotoxic Agents from Natural Source : Antraquinones and Tannin from Roots of *Rumex patientia*, *Phytochemistry*, 58: 1213-1217.
- Halliwel, B. & Gutteridge, JMC., 1999, Free Radical in Biology and Medicine, 3th ed., pp.1-231, 353-425, Oxford University Press, Inc., New York.
- Hanani, E, 2005, Hanani, E, A. Mun'im, R. Sekarini, Identifikasi Senyawa Antioksidan Dalam Spons *Callyspongia* SP Dari Kepulauan Seribu, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol II, No 3 (2005). Page 127-133.
- Harborne, J.B., 1987, Metode Fitokimia : Penentuan Cara Modern Menganalisis Tumbuhan, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Sudiro, Bandung, Penerbit ITB.
- Kwon, Y.S., & Kim, C.M., 2003, Antioxidant Constituent from the Stem of *Sorghum bicolor*, *Arch. Pharm. Res.*, 26 (7) : 535-539.
- Maisuthisakul, P., & Pasuk, S., 2007, Antioxidant Properties and Phenolic Phytochemicals From Various Cultivars of Thai Mango Seed Kernels, laporan penelitian, University of Thai Chamber of Commerce, Bangkok.
- Permana, D.,N. Hj. Lajis, Faridah Abas, A. Ghafar othman, Rohaya Ahmad, Mariko Kitajama, Hiromitsu Takayama, Nario Aimi, CI, 2003, Antioksidative Constituents Of *Hedotis Diffusa* Wild “, *Natural Product Sciences*, 9(1), 7-9.
- Rohdiana, D., 2001, Radical Scavengers Polyphenol, *Majalah Farmasi Indonesia*, 12 (1) : 53-58.
- Stahl, E., 1985, Analisis Obat Secara Kromatografi dan Kromatografi, Penerbit ITB Bandung.
- Snyder, L. R., & Kirkland, J.J., 1997, Pratical HPLC Methode Development 2nd Ed, John Wiley and Sons, Inc.
- Utami, R.F., 2009, Efek Gel Batang Pakis Ikan terhadap Penyembuhan Luka Bakar Buatan pada Kelinci jantan, Karya Tulis Ilmiah, Akademi Farmasi Yarsi Pontianak.
- Voight, R., 1994, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, Gadjahmada University Press, Jogjakarta, 561-567.

Notulen

Pertanyaan:

1. Apakah ekstrak yang larut pada Me-OH dan yang tidak larut pada Me-OH digabungkan?

Jawaban:

1. Tidak dilakukan

UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAUN KESEMMEK (*DIOSPYROS KAKI L.F*) DENGAN METODE DPPH (2,2-DIFENIL-1 PIKRILHIDRAZIN)

Isnindar^{1,2*} Subagus Wahyuono² Erna Prawita Setyowati²

1. Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Farmasi dan Keperawatan Universitas Tanjungpura, Pontianak
2. Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM, Jogjakarta

ABSTRAK

Berdasarkan sumbernya antioksidan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu antioksidan sintetik dan alami. Salah satu antioksidan alami berasal dari tumbuhan senyawa fenolik. Antioksidan fenolik merupakan penangkap radikal poten dan aktif secara biologik yang dapat menyumbang hidrogen ke radikal bebas dan bahkan memecah rantai reaksi oksidasi lipid pada tahap inisiasi awal. Sebagai upaya dalam pencarian senyawa antioksidan alami maka telah dilakukan penelitian pengujian aktivitas antioksidan dari daun kesemek (*Diospyros kaki L.f*) menggunakan DPPH (2,2-Difenil-1-pikrilhidrazin).

Penyarian daun kesemek dilakukan secara maserasi 3x24 jam pada suhu kamar dengan wasbenzen. Ekstrak didapat dengan menguapkan pelarut wasbenzen dengan rotavapor. Setelah semua wasbenzen menguap bahan dimaserasi lagi dengan metanol. Dengan cara yang sama seperti pada wasbenzen hingga didapat ekstrak metanol.

Ekstrak ini diuji aktivitas antioksidannya dengan metode DPPH. Ekstrak yang aktif kemudian dipartisi dengan kloroform, metanol dan air. Senyawa aktif terpisah berdasarkan kelarutannya dalam pelarut. Ekstrak larut kloroform, metanol dan air diuji aktivitas antioksidannya dengan metode DPPH. Ekstrak yang aktif di Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Preparatif, dan diperoleh senyawa yang kemurniannya diuji secara KLT. Isolat yang diperoleh diuji aktivitas antioksidannya dengan metode DPPH menggunakan alat spektrofotometri. Diketahui mempunyai aktivitas antioksidan penangkap radikal dengan IC_{50} 107,7 μ g/ml.

Kata kunci :

Daun kesemek (*Diospyros kaki L.f*), isolasi, antioksidan, DPPH (2,2-Difenil-1 pikrilhidrazin)

PENDAHULUAN

Indonesia adalah negara dengan mega biodiversity terbesar kedua setelah Brazil. Pada saat ini, sekitar 180 jenis telah digunakan untuk berbagai keperluan industri obat dan jamu. Tumbuhan yang berpotensi sebagai obat yang telah dibudidayakan saat ini masih sangat sedikit. Oleh karena itu, hutan indonesia masih merupakan sumber plasma nutfah tumbuhan berkhasiat obat yang potensinya perlu digali secara sungguh-sungguh (Supriadi, 2001).

Studi antioksidan beberapa tanaman obat, baik sebagai senyawa isolat aktif alamiah maupun sintetik, sampai sekarang masih terus diupayakan. Ini perlu dilakukan mengingat prevalensi dan keberagaman penyakit degeneratif akibat pengaruh aktivitas *reactive oxygen species* (ROS) terus berkembang. Gulcin dkk, (2004) menyatakan bahwa konsumsi oksigen yang diperlukan dalam pertumbuhan sel menyebabkan penurunan spesies oksigen reaktif terutama radikal hidroksil dan radikal superoksida.

Kesemek merupakan keluarga ebenaceae. Pada pengobatan tradisional tanaman kesemek banyak digunakan untuk berbagai pengobatan seperti menurunkan tekanan darah, efek diuretik, batuk dan kemungkinan juga mengurangi penyakit degeneratif (Steinmetz and Potter, 1996). Selain itu juga dilaporkan pada buah dan biji buah memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Fukai, dkk., 2009, Lee, dkk., 2008, Jung, dkk., 2005).

Tambahan untuk nilai nutrisi buah kesemek mengandung kalsium, potasium, dan vitamin C (Mowat, 1990), Karakter terbanyak dari kandungan buah kesemek adalah tanin yang mana akan menghilang ketika buah masak. Buah kesemek juga berfungsi sebagai astringen karena mengandung tanin, selain itu juga kaya akan phenol yang berkhasiat sebagai antioksidan (Gorinstein, dkk., 1994)

Dilaporkan ekstrak biji buah memiliki aktivitas kuat sebagai *radical-scavenging activity* (Ahn, dkk., 2002).

Selain itu tanin juga bersifat antimutagenik, antikarsinogenik dan memiliki aktivitas antioksidan (Gali, dkk., 1988).

Berdasarkan atas informasi tersebut di atas dan untuk menunjang serta melengkapi informasi yang bermanfaat mengenai tanaman obat kesemek ini, maka dilakukan penelitian Uji aktivitas antioksidan daun kesemek (*diospyros kaki*) dengan metode DPPH (2,2-difenil-1-pikril-hidrazil).

PERCOBAAN

Bahan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun kesemek, diambil dari tumbuhan kesemek yang tumbuh di Gunung Merapi, bahan pendukung yang digunakan sebagai pelarut dan fase gerak kromatografi adalah metanol, chloroform, etil asetat, dan n-hexan. Lempeng silika gel dan selulosa sebagai fase diam untuk kromatografi. Untuk uji antioksidan digunakan 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH), vitamin C. Serium Sulfat dan Kalium Bromida. Bahan kimia yang digunakan berderajat pro analisis E. Merck kecuali DPPH (dari Sigma, Chem.Co.)

Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Spektrofotometer UV-Vis Genesys 5 Milton Roy, Spektrofotometer UV-Vis Hitachi U-2800, Spektrofotometer Shimadzu FTIR-8201 PC, Spektrofotometer H-NMR Hitachi FT-NMR 1900, Neraca, Bejana kromatografi, pipa kapiler, blender, lampu UV, penangas air, mikropipet, eksikator, oven, dan peralatan gelas.

Cara Penelitian

1. Determinasi tumbuhan

Tumbuhan kesemek yang diteliti dideterminasi di laboratorium Biologi farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, menggunakan pustaka Bacher dan Bakhuizen van den Brink (1963) yang lazim digunakan untuk determinasi dan pemeriksaan morfologi.

2. Penyiapan bahan utama

Daun dipanen dari tanaman kesemek pada bulan Februari tahun 2010. Diambil daun yang sehat dan tidak terlalu muda dan berwarna hijau. Setelah dicuci dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan ditempat terbuka tetapi terlindung dari sinar matahari langsung, kemudian daun yang kering diserbuk dan disimpan dalam wadah kering.

3. Pembuatan ekstrak metanol

Serbuk daun kesemek kering sebanyak 115 g direndam dalam bejana selama 3x24 jam dengan pelarut metanol, setiap 1x24 jam pelarut diganti dan sesering mungkin dilakukan pengadukan. Kemudian filtrat disaring dan dipekatkan dengan penguap vakum hingga kental dan selanjutnya disebut ekstrak metanol.

4. Deteksi ekstrak metanol dengan kromatografi lapis tipis

Ekstrak metanol diidentifikasi secara kromatografi lapis tipis. Fase diam yang digunakan lempeng silika GF 254 dan dielusi dengan fase gerak yaitu kloroform-etil asetat (1:4). Bercak yang terbentuk diamati dengan sinar tampak, lampu UV 254 nm dan 366 nm, pereaksi DPPH 0,2% dan pereaksi serium sulfat.

5. Uji Pendahuluan antioksidan penangkap radikal

Uji pendahuluan sebagai antioksidan penangkap radikal dilakukan sesuai metode Demirezer dkk. (2001) dengan sedikit modifikasi dengan cara kromatogram hasil KLT disemprot dengan larutan 0,2% DPPH dalam metanol. Kromatogram diperiksa 30 menit setelah penyemprotan. Senyawa aktif penangkap radikal bebas akan menunjukkan bercak berwarna kuning pucat dengan latar belakang ungu.

6. Pemisahan secara partisi

Ekstrak metanol dilarutkan dalam pelarut kloroform didalam tabung reaksi kemudian divortex dan disentrifuge beberapa menit sehingga terbentuk endapan (tidak larut kloroform) dan filtrat (larut kloroform). Hasil endapan dan filtrat dipisahkan. Kemudian hasil endapan dilarutkan dengan pelarut metanol divortex dan disentrifuge kembali selama beberapa menit diperoleh endapan (tidak larut metanol) dan filtrat (larut metanol), dipisahkan kembali hasil endapan dan filtrat,

kemudian hasil endapan dilarutkan ke dalam pelarut air kemudian divortex dan disentrifuge lagi sehingga dihasilkan fase larut air.

Dari hasil pemisahan secara partisi diperoleh tiga fase yaitu fase larut kloroform (Fase I), fase larut metanol (Fase II) dan fase larut air (Fase III).

7. Pengujian hasil partisi adanya senyawa antioksidan penangkap radikal secara Kromatografi lapis Tipis

Ekstrak metanol dan hasil pemisahan partisi yang diperoleh pada fase I, fase II dan fase III di kromatografi lapis tipis (KLT) dalam satu lempeng (dibuat 2 perlakuan) kemudian di elusi dengan fase gerak kloroform-etil asetat (1-4). Bercak yang terbentuk diamati dengan sinar tampak, lampu UV 254 nm dan 366 nm. Senyawa aktif penangkap radikal bebas akan menunjukkan bercak berwarna kuning pucat dengan latar belakang ungu setelah disemprot dengan pereaksi DPPH 0,2% dan berwarna ungu kemerahan setelah disemprot dengan serum sulfat setelah dipanaskan, dan keduanya menunjukkan hRf yang sama.

8. Pemurnian isolat secara Kromatografi Lapis Tipis Preparatif

Hasil uji partisi secara KLT yang positif DPPH 0,2% dipisahkan secara Kromatografi Lapis Tipis Preparatif (KLTP) dengan cara ditotolkan membentuk garis panjang pada plat KLTP dan dielusi dengan fase gerak kloroform-etil asetat (1:4). Kromatogram yang dihasilkan dideteksi dengan sinar tampak, sinar UV 254 nm dan 366 nm kemudian ditandai. Bercak-bercak yang sudah ditandai masing-masing dikerok dan dipisahkan kemudian dilarutkan dalam pelarut metanol, disaring dan dikeringkan.

9. Pengujian isolat adanya senyawa antioksidan penangkap radikal secara Kromatografi Lapis Tipis

Dilakukan KLT kembali dari hasil KLTP yang diperoleh kemudian dielusi menggunakan pelarut kloroform:etil asetat (1:4), Senyawa aktif penangkap radikal bebas akan menunjukkan bercak berwarna kuning pucat dengan latar belakang ungu setelah disemprot dengan pereaksi DPPH 0,2% dan berwarna ungu kemerahan setelah disemprot dengan serum sulfat setelah dipanaskan, dan keduanya menunjukkan hRf yang sama.

10. Pengujian kemurnian isolat

Kemurnian isolat diuji secara KLT menggunakan tiga fase gerak yaitu n-hexan-metanol, kloroform-etil asetat dan kloroform-metanol dengan berbagai perbandingan, dimana hRf yang dihasilkan berbeda-beda yaitu hRf rendah, hRf sedang dan hRf tinggi.

11. Pengujian aktivitas antioksidan penangkap radikal dari isolat

Uji aktivitas antioksidan penangkap radikal dilakukan terhadap isolat yang telah diperoleh dan dilakukan dengan metode Kwon dan Kim (2003). Identifikasi isolat secara spektrofotometer uv.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Aktivitas antioksidan ditentukan dengan nilai IC50 senyawa antioksidan. Nilai IC50 adalah kemampuan senyawa antioksidan menangkap 50% radikal bebas DPPH selama *operating time*. Nilai IC50 diperoleh dari *plotting* terhadap persamaan regresi linear dengan (x) sebagai konsentrasi sampel dan (y) adalah persen aktivitas antioksidan. Semakin kecil nilai IC50, semakin poten aktivitas Antioksidan senyawa tersebut.

Berdasarkan uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH didapat data sebagai berikut tercantum pada Tabel 1 dan 2.

Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa untuk menangkap radikal DPPH sejumlah 50% diperlukan kadar sebesar 107,7 µg/ml. Hal ini membuktikan bahwa isolat dari ekstrak metanol daun kesemek mempunyai aktivitas antioksidan sedang, dan dimungkinkan adanya kandungan senyawa fenolik seperti flavonoid, asam fenolat dan diterpen fenolik. Aktivitas antioksidan senyawa fenolik bertumpu pada kemampuan redoks yang dimilikinya sehingga mampu menyerap dan menetralkan radikal bebas, mengikat singlet dan triplet oksigen, maupun mendekomposisi peroksida (Javanmardi dkk, 2003).

Vitamin C dalam penelitian ini digunakan sebagai kontrol positif untuk membuktikan bahwa metode yang digunakan untuk uji aktivitas antioksidan adalah benar.

Tabel 1 Data aktivitas daun kesemek dengan metode DPPH

Kadar (µg/ml)	Rata-rata aktivitas antioksidan (%)
50	21,26
75	35,42
100	48,52
125	59,33
150	67,53

Tabel 2 Data aktivitas vitamin C

Kadar (µg/ml)	Rata-rata aktivitas antioksidan (%)
2	27,91
2,5	39,27
3	50,76
3,5	60,88
4	66,99

Persamaan Regresi Linier

Isolat daun kesemek

$$Y = 0,4658x - 0,169$$

$$r = 0,9946$$

Vitamin C

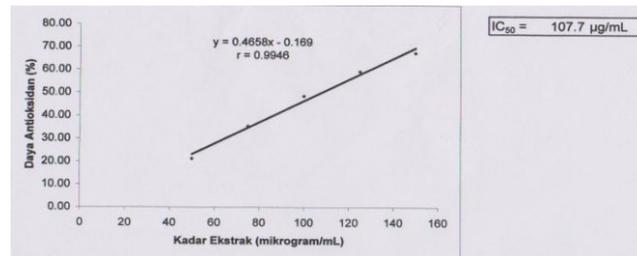
$$Y = 19,951x - 10,692$$

$$r = 0,9941$$

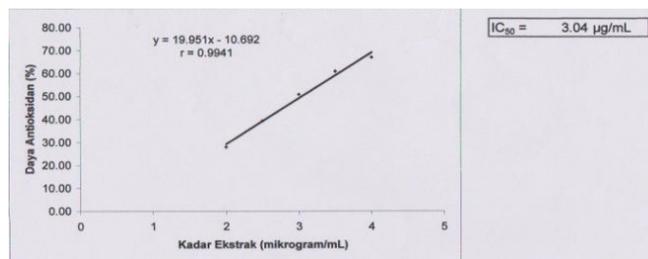
Dimana x : Kadar sampel, dan Y : aktivitas antioksidan (%)

IC50 Isolat = 107,7 µg/ml

IC50 Vitamin C = 3,04 µg/ml



Kurva regresi linier isolat daun kesemek dengan rata-rata aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH.



Kurva regresi linier vitamin c dengan rata-rata aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH.

Analisis kualitatif dengan metode kromatografi lapis tipis dilakukan untuk mengetahui kandungan kimia dalam tumbuhan yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidannya terutama fenol dan flavonoid.

Selanjutnya daun kesemek dalam bentuk ekstrak, hasil partisi dan isolat masing-masing di kromatografi lapis tipis dengan fase gerak CHCL3:EtoAc (1:4) memberikan respon positif DPPH dengan hRf 47, demikian pula hasil kromatogram yang disemprot dengan penampak bercak serum sulfat juga memiliki hRf yang sama.

Pada uji kemurnian isolat menggunakan tiga fase gerak yaitu n-hexan-EtoAc (1:2), CHCL3:EtoAc (1:4), dan CHCL3:MeOH (1:5) diperoleh hRf yang berbeda-beda yaitu 33, 47 dan 70.

Jarak pengembangan yang digunakan adalah 8 cm, penotolan menggunakan pipa kapiler.

KESIMPULAN

Aktivitas antioksidan isolat dari ekstrak metanol daun kesemek termasuk dalam klasifikasi sedang hal ini ditandai dengan nilai IC50 sebesar 107,7 µg/ml.

DAFTAR PUSTAKA

- Akowvah, G. A., Zhari, I., Nurhayati, I., Sadikun A., and Khamsah, S.M., 2004. Sinensetin, Eupatorin, 3'-hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy flavones and Rosmarinic acid contents and Antioxidative effect of *Orthosiphon stamineus* from Malaysia, *J. Food Chem*, 87. 559-566.
- Amic, D, Amic, DD, Beslo, D, Trinajstic. Structure-Radical Scavenging Activity Relationship Of Flavonoids. *Croatia Chem. Acta*.2003.76 (1) : 55-61
- Ahn HS, Jeon TI, Lee JY, Hwang SG, Lim YH, Park DK (2002). Antioxidative activity of persimmon and grape seed extract: in vitro and in vivo. *Nutr. Res.* 22:1265-1273.
- Bergman, M., Varshavsky L., Gottlieb, H. E., and Grossman, S., 2001. The Antioxidant Activity of Aqueous Spinach Extract: Chemical identification of Active Fractions, *Phytochemistry*, 58; 143-152.
- Caillet, S., Salmieri, S., and Lacroix, M., 2006. Evaluation of Free Radical – Scavenging Properties of Commercial Grape Phenol Extracts by a Fast Colorimetric Method *J. Food Chem*, 95, 1-6.
- Cos, P., Ying, L., Callome, M., Hu J.P., Cimanga, K., Poel B.V., Pieters, L., Vlietinck, A.J., and Berghe, D.V., 1998. Structure-Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors Of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavengers, *J. Nat. Prod.*, 61 : 71-76
- Cos, P., Ying L., Callome, M., Sindambiwe, J. B., Bruyne, T. D., Cimanga, K., Pieters, L., Vlietinck, A.J., and Berghe, D.V., 2001. Cytotoxicity and Lipid Peroxidation-Inhibiting Activity of Flavonoids, *Planta Med.*, 67 ; 515-519.
- Creswell, C.J., Olaf A.R., & Malcom M.C., 1972, *Spectrum Analysis of Organic Compound*. An Introductory Programmed text, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro, edisi kedua, ITB, Bandung.
- Davies, M.J., and Dean, R.T., 1997. *Radical-Mediated Protein Oxidation ; From Chemistry to Medicine*, pp 2-51, Oxford University Press Inc., New York.
- Demirezer, L.O., Kruuzum-Uz, A., Bergere, I., Schiewe, H.J., & Zeeck, A., 2001, *The Structures of Antioxidant and Cytotoxic Agents from Natural Source : Anthraquinones and Tannin from Roots of Rumex patientia*, *Phytochemistry*, 58: 1213-1217.
- Fessenden, R. J, & Fessenden, J. S, 1990, *Kimia Organik, Jilid II*, diterjemahkan oleh Pujaatmaka, A. H, Penerbit erlangga, Jakarta.
- Fukai S, Tanimoto S, Maeda A, Fukuda H, Okada Y, Nomura M (2009). Pharmacological activity of compounds extracted from persimmon peel (*diospyros kaki* THUNB.). *J. Oleo Sci.* 58:213-219.
- Gali, H. U., Perchellet, E. M., Klish, D. S., Johnson, J. M., and Perchellet, J. P. (1992). Hidriylizable tannins: potent inhibitors of hydroperoxide production and tumor promotion in mouse skin treated with 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate in vivo. *International Journal of Cancer*, 51, 425-432.
- Gebhardt, R., 2002, *Oxidative Stress, Plant-Derived Antioxidants and Liver Fibrosis*, *Planta Med.*, 68 ; 289-296.
- Gorinstein, S., Zemser, M., Weist, M., Halevy, S., Deutsch, J., Tilus, K., Feintuch, D., Guerra, N., Fishman, M., and Bartnikowska, E (1994), *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 58, 1087-1092.
- Gulcin, I., Uguz, M.T., Oktay, M., Beydemir, S., and Kufrevioglu, O.I., 2004, *Evaluation of the Antioxidant and Antimicrobial Activities of Clary Sage (salvia sclarea L.)*, *Turk I. Agric. For.*, 28; 25-33
- Halliwell, B., And Gutteridge, J.M.S., 1999, *Free Radicals In Biology and Medicine*, 3th ed., pp. 1-231, 353-425, Oxford University Press, Inc., New York.
- Halliwell, B., And Aruoma, O.I., 1993, *DNA and Free Radical*, pp. 1-34, Ellis Horwood, New York.
- Hanani, E., Mun'im, A., Sekarini, R., 2005, *Identifikasi Senyawa Antioksidan dalam Spons Callyspongiasp dari Kepulauan Seribu*, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, No.31, 27-133.
- Harborne, J. B., 1987, *Metode Fitokimia ; Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, hal 47-109, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Sudiro, Bandung, Penerbit ITB.
- Hinnerburg, I., Dorman, H.J.D., and Hiltunen, R., 2006. Antioxidant Activity of Extract from Selected Culinary Herbs and Spices, *J. Agric. Food Chem.*, 97, 122-129.
- Hutapea, J.R., 1994, *Inventaris Tanaman obat Indonesia*, hal 271, Puslibang Depkes R.I.

- Javanmardi, J., Stushnoff, C., Locke, E., Vivanco, JM. Antioxidant Activity and Total Phenolic Content of Iranian Ocimum Accessions. *J Food Chem.* 2003. (83) : 547-50.
- Joseph, P.D., 1997. *Molecular Toxicology*, pp 44-103, Oxford University Press, New York.
- Kahkonen, MP., Hopia, AL., Vuorela, HJ., Rauha, JP., Pihlaja, K., Kujala, TS., Heinonen, M. Antioxidant Activity of Extracts Containing Phenolic Compounds. *J. Agric Food Chem.* 1999. (47) : 3954-62.
- Kosela, S., Hong, HL., Rachmatia, T., Hanafi, M., and Yeow SK. Dulxanthones F-H, Three New Pyranoxanthones from *Garcinia dulcis*. *J. Nat. Prod.* 2000, 63, 406-407.
- Kwon, Y.S., and Kim, C.M., 2003, Antioksidant Constituents from the Steam of *Sorghum bicolor*, *Arch. Pharm. Res.*, 26 (7) : 535-539.
- Langseth, L., 1995, Oxidants, Antioxidants, and Disease Prevention, ILSI, Europe.
- Milbury, P.E., dan Richer, A.C., 2008, *Understanding The Antioxidants Controversy : Scrutinizing the "Fountain of Youth"*, 3238, Praeger Publishers, Westport, Connecticut.
- Mongkolsilp, M., Pongbupakit, I., Sae-Lee N., Sitthithaworn, W. Radical Scavenging Activity and Total Phenolic Content of Medical Plants Used in Primary Health care, SWU. *J Pharm Sci.* 2004 (9) : 32-5.
- Mowat, A. (1990). Charting the future, proceedings of the first national non-asrtingent persimmon industry workshop. Gatton College: The university of Queensland.
- Mulja & Surahman, 1995, Analisis Instrumental, Airlangga University Press, Surabaya.
- Oke, J.M., dan Hamburger, M.O., 2002, Screening of Some Nigerian Medicinal Plants for Antioxidant Activity Using 2,2, Diphenyl-Picryl-Hidrazyl Radical, *AJBR*, 5 ; 77-79.
- Pavia, D. L., lampman, G. M., and Kriz-jr, G.S., 1997, Introduction to Spectroscopy ; A Guide for Student of Organic Chemistry, 13-223, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Pokornya, J., Yanishlieva, N., and Gordon, M., 2001, Antioxidants in Food, Practical Applications, 1-123, Wood Publishing Limited, Cambridge, England.
- Prior, R.L., Wv, X., and Schaich, K., 2005, Standar dized Metode for the Determination of Antioxidant capacity and phenolic in Foods and Dietary Supplements, *J. Agric Food Chem*, 53, 4290-4302.
- Proestos, C., Sereli, D., and komaltis, M., 2006, Determination of Phenolic Compounds in Aromatic plant by RP - HPLC and GC-MS, *J. Food Sci.*, 95, 44-52.
- Rohdiana, D., 1995, Radical Scavengers Activity of Tea Polifenol, *majalah Farmasi Indonesia*, 12 (1) ; 53-58.
- Rohman, A., Dan Riyanto, S., 2005, Daya Antioksi dan Ekstrak Etanol Daun Kemuning (*Murraya paniculata* (L.) Jack) secara *in vitro*, *Majalah Farmasi Indonesia*, 16(3), 136-140.
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., & Morrill, T.C., 1991, *Spectrometric Identification of Organic Compound*, Fifth Edition, John Wiley & Sons, New York.
- Steinmetz KA, Potter JD (1996). Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J. Am. Diet. Assoc.* 53: 536-543.
- Supriadi, 2001, Tumbuhan Obat Indonesia ; Penggunaan dan khasiatnya, hal.56-58, Yayasan Obor Indonesia, Jakarta.
- William, D.H. & Fleming, L., 1997, *Spectroscopic Methods In Organic Chemistry*, Fifth edition, 63, The Mcbraw-Hill Companies, London.
- Yagi, A., Kabash, A., Okamura, N., Haraguchi, H., Moustafa., S.M., and Khalifa., T.I., 2002, Antioxidant, Free Radical Scavenging and Anti Inflammatory Effect of Aloesin Derivatives in Aloe vera., *Planta Med.*, 68; 957-960.
- Yang, J., Paulino, R., Janke-Stedronsky, S., Abawi, F., 2007, Free-Radical-Scavenging Activity and Total Phenols of Noni (*Morindacitrifolia*L.) Juice and Powderin Processing and Storage, *Food Chemistry* 102,302-308.
- Zupko, I., Hohmann, J., Redei, D., Falkay, G., Janicsak, G., and Mathe, I.,2001, Antioksidant Activity of Leaves of *Salvia* Species in Enzym-Dependent and Enzym-Independent System of Lipid Peroxidation and their Phenolic Constituents, *Planta Med.*, 6 ; 366-368.

Notulen :

Pertanyaan:

1. Apakah daun mundu yang digunakan berwarna orange?
2. Apa alasan pemilihan daun Mundu, bukan menggunakan buahnya?

Jawaban :

1. iya
2. Pemilihan dilakukan pada daun dikarenakan buah sudah diuji antioksidannya. Untuk biji, kulit batang, akar, bunga sudah ada penelitian antioksidannya, sedangkan belum ada penelitian untuk daun.

ISOLASI DAN IDENTIFIKASI SENYAWA ANTIBAKTERI DARI DAUN PETAI CINA (*Leucaena leucocephala* (Lam.) De Wit.)

Ari Sartinah, Subagus Wahyuono dan Puji Astuti
Program Pascasarjana Fakultas Farmasi UGM

ABSTRAK

Tumbuhan merupakan salah satu sumber daya alam yang sangat penting dalam upaya pengobatan dan upaya mempertahankan kesehatan masyarakat. Salah satu tumbuhan yang digunakan sebagai obat tradisional adalah petai cina (*Leucaena leucocephala*). Secara etnobotani, masyarakat Indonesia telah memanfaatkan daun petai cina sebagai obat-obatan diantaranya sebagai obat luka dan obat bengkak. Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan secara ilmiah melalui isolasi dan identifikasi senyawa antibakteri dari daun *L. leucocephala*. Serbuk kering daun *L. leucocephala* diekstraksi dengan menggunakan Soxhlet secara bertingkat yang dimulai dengan washbenzen dan diikuti dengan metanol. Kedua ekstrak kental diuji aktivitas antibakterinya pada *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *E. coli* 25922 menggunakan metode difusi agar dan dilihat profil KLT-nya. Ekstrak yang menunjukkan aktifitas difraksinasi menggunakan kromatografi vakum cair dengan fase gerak yang berbeda yakni washbenzen dan kombinasi washbenzen dan etilasetat. Masing-masing fraksi yang diperoleh diuji aktivitas antibakterinya dan dilihat profil KLT-nya. Senyawa aktif pada fraksi aktif diisolasi dengan kromatografi lapis tipis preparatif (p1a, p2a, p3a). Senyawa aktif (p2a) yang diperoleh diuji kemurniannya secara KLT dengan tiga macam variasi fase gerak. Identifikasi struktur menggunakan spektrofotometer UV, IR, GC-MS dan NMR. Spektrum UV-Vis isolat p2a kloroform menampakkan serapan λ_{\max} 214 nm, ini menunjukkan tidak adanya gugus kromofor. Spektrum inframerah menunjukkan serapan pada 3409,4 cm^{-1} (OH), 2928,2 cm^{-1} ($\text{CH}_{\text{alifatik}}$), 2854,3 cm^{-1} ($\text{CH}_{\text{alifatik}}$), 1575,5 cm^{-1} (C=C), 1416,4 cm^{-1} (CH_2), 1385,0 cm^{-1} (CH_3), 1258,3 cm^{-1} dan 1082,3 cm^{-1} (C-O). Spektra GC-MS menunjukkan ion molekul pada m/z 482 (M + H⁺) dan ion fragmen pada m/z 427 (M + H⁺). Spektra ¹H-NMR (CDCl_3) menunjukkan resonansi pada δ 0,8; 1,4; 1,6; 2,0; 2,3; 3,6; 4,2 dan 5,4 ppm. Spektra ini mengindikasikan sebuah senyawa lupeol.

Kata-kata kunci : *L. leucocephala* (Lam.) de Wit., senyawa antibakteri, isolasi.

A. PENDAHULUAN

Keanekaragaman tumbuhan Indonesia merupakan kekayaan alam yang patut disyukuri. Tumbuhan merupakan salah satu sumber daya alam yang sangat penting dalam upaya pengobatan dan upaya mempertahankan kesehatan masyarakat. Hingga saat ini menurut perkiraan badan kesehatan dunia (WHO), 80% penduduk dunia masih menggantungkan dirinya pada pengobatan tradisional termasuk penggunaan obat yang berasal dari tumbuhan (Radji, 2005). Salah satu tumbuhan yang digunakan sebagai obat tradisional adalah petai cina (*Leucaena leucocephala* (Lam) de Wit.).

Secara etnobotani, masyarakat Indonesia telah memanfaatkan daun petai cina sebagai obat-obatan diantaranya sebagai obat luka. Daun petai cina juga sudah dikenal masyarakat sebagai obat bengkak. Pemanfaatannya dengan cara dikunyah-kunyah atau diremas-remas, kemudian ditempelkan pada bagian yang bengkak (Wahyuni, 2006). Masyarakat Meksiko dan Zimbabwe memanfaatkan daun petai cina untuk pakan ternak yang dapat meningkatkan produksi susu ternak (Sucedo, dkk., 1980; Nherera, dkk., 1998). Di Peru, kulit batang, dan bunga petai cina digunakan sebagai antiseptik (Bussmann, dkk., 2010). Di Thailand, pucuk daun petai cina digunakan untuk mengobati diare (Chanwitheesuk, dkk., 2005).

Petai cina mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, mimosin, leukanin, protein, asam lemak dan serat (Skerman, 1977; Gupta dan Atreja, 1998; Khamseekhiew, dkk., 2001). Kajian bioaktivitas ekstrak kulit batang tanaman petai cina telah dilaporkan aktif terhadap bakteri *Escherichia coli* (Bussmann, dkk., 2010).

Penyakit infeksi merupakan salah satu persoalan kesehatan global. Data WHO menunjukkan bahwa infeksi virus, bakteri, jamur, parasit merupakan penyebab kematian terbesar di dunia (Mathers, 2005). Demikian pula data Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2006 menunjukkan bahwa penyakit infeksi seperti infeksi pernapasan dan diare merupakan penyakit yang sering diderita oleh masyarakat Indonesia (Anonim, 2008). Oleh karena itu, penemuan dan pengembangan obat penyakit infeksi khususnya antibakteri tetap merupakan hal yang sangat penting. Meskipun upaya penemuan obat-obatan antibakteri pada zaman sekarang banyak difokuskan dalam bidang bioteknologi, namun riset obat-obatan yang bersifat eksploratif menjadi hal yang tidak boleh dimarginalkan. Selain

karena pertimbangan ekonomis dan faktor keamanan (*safety*) yang relatif baik, pemanfaatan obat-obatan yang berasal dari alam juga telah banyak terbukti dan teruji (Saiful, 2005), apalagi dengan beragamannya tumbuhan di Indonesia senantiasa menggelitik kita untuk mengeksplorasinya.

Tumbuhan petai cina diketahui potensial untuk dikembangkan lebih lanjut pada penyakit infeksi (Bussmann, dkk., 2010). Namun sejauh ini evaluasi sifat antimikrobia tanaman petai cina yang telah dilaporkan masih pada tingkatan skrining. Belum ada laporan yang mengkaji senyawa kimianya dan mengevaluasi sifat antibakterialnya. Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan dilakukan isolasi dan identifikasi senyawa yang aktif sebagai antibakteri.

B. METODE PENELITIAN

Alat

Spektrofotometer UV-Vis (MILTON ROY SPECTRONIC 3000 ARRAY), spektrofotometer IR (PERKIN ELMER FTIR 100), ¹H-NMR (DELTA2 dengan frekuensi 500 MHz), GC-MS (GCMS-QP2010S SHIMADZU), peralatan gelas, alat Soxhlet, inkubator, autoklaf, *rotary evaporator*, cawan petri, cawan porselin, ose, autoklaf, lampu ultraviolet panjang gelombang 336 nm dan 254 nm, pipa kapiler, mikropipet, oven, seperangkat alat *Vacuum Liquid Chromatography*, dan bejana pengembang KLT preparatif.

Bahan

Bahan yang digunakan yaitu: daun tanaman petai cina (*L. leucocephala*), washbenzene (tehnis), washbenzene (p.a), metanol (tehnis), metanol (p.a), etilasetat (tehnis), etil asetat (p.a), kloroform (p.a), n-heksan (p.a) (E. Merck), silika gel 60 GF₂₅₄, plat KLT (E. Merck), aquades, media *Nutrient Agar* (NA), biakan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, kertas Wathman no. 1, kertas saring, serium sulfat.

Cara Kerja

1. Ekstraksi

Serbuk kering daun petai cina (300 gram) disari secara bertingkat menggunakan 2 pelarut yang berbeda polaritasnya, dimulai washbenzene dan kemudian dengan metanol. Serbuk disokhlet dengan 1 L washbenzene selama 24 jam, filtrat ditampung dan ampasnya diangin-anginkan sampai terbebas dari bau washbenzene dan disokhlet lagi dengan metanol sebanyak 1 L. Sokhletasi dihentikan setelah pelarutnya tampak jernih. filtrat diuapkan dengan evaporator sampai diperoleh ekstrak. Kedua ekstrak yang diperoleh diuji aktivitas antibakterinya menggunakan metode difusi agar.

2. Fraksinasi

Sebanyak 2 gram ekstrak aktif tersebut dikeringkan dengan silika gel 60 PF₂₅₄ Merck sampai menjadi serbuk kering. Bagian bawah *sinterglass* dimasukkan kertas saring, kemudian diisi dengan serbuk fase diam silika gel 60 PF₂₅₄ Merck sampai mencapai ketinggian ± ½ dari tinggi *sinterglass* sambil divakum, serbuk sampel ditaburkan di atasnya dan permukaan serbuk ditutup lagi dengan kertas saring. Elusi dilakukan dengan fase gerak washbenzen : etilasetat (washbenzen 100 %; 19:1; 19:1; 15,7:1; 13,3:1; 11,5:3; 9:1; 8:1; 8:2; 5:5) v/v sambil divakum. Hasil fraksinasi tersebut ditampung dan dikeringkan, selanjutnya dilihat profil KLTnya. Hasil fraksinasi yang menunjukkan pola bercak yang sama disatukan menjadi satu fraksi.

3. Isolasi

Fraksi yang menunjukkan aktivitas antibakteri yang paling besar ditotolkan membentuk pita memanjang diatas plat KLTP. Selanjutnya plat tersebut diangin-anginkan sampai semua pelarutnya menguap. Plat tersebut dimasukkan dalam bejana yang berisi larutan pengembang washbenzen : etil asetat (8 : 1 v/v). Setelah pengembangan selesai, plat dikelurkan dari dalam bejana pengembang lalu diangin-anginkan lagi selama ± 30 menit. Untuk mengetahui bercak pita yang akan dikerok, plat tersebut diamati di bawah sinar UV atau dengan pereaksi semprot lalu ditandai pita-pita yang terbentuk. Pita-pita yang terbentuk hasil preparatif dikerok dan dikumpulkan serta dilarutkan dengan pelarut metanol:kloroform (1:1 v/v). Selanjutnya disaring dengan menggunakan penyaring vakum, lalu dikeringkan dengan cara diangin-anginkan.

4. Uji aktivitas antibakteri senyawa aktif

Isolat-isolat yang diperoleh dari KLTP dilarutkan dalam kloroform dan diuji aktivitas antibakterinya terhadap *S. aureus* dengan menggunakan metode difusi agar. Sebanyak 10 µL isolat dengan konsentrasi 100 mg/mL (loading 1000 µg) ditotolkan di atas paper disk. Isolat yang memiliki aktivitas antibakteri dimurnikan kembali dengan KLTP dengan larutan pengembang washbenzen : etil asetat (15 : 1 v/v). sehingga diperoleh senyawa tunggal dan diuji aktifitas antibakterinya terhadap *S. aureus*.

5. Pemeriksaan kemurnian dengan KLT

Senyawa yang menunjukkan aktivitas antibakteri yang paling besar selanjutnya dilakukan pemeriksaan kemurnian secara kromatografi lapis tipis (KLTT) menggunakan 3 macam fase gerak yang berbeda yakni kloroform:etilasetat (15 : 1 v/v), washbenzene : etilasetat (14 : 1 v/v) dan n-heksan : etilasetat (5 : 1 v/v).

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak

Tabel 1. Hasil ekstraksi serbuk daun petai cina

No.	Pelarut Penyari	Berat Ekstrak (gram)	Rendemen (%)
1.	Washbenzene	30,03	10,01
2.	Metanol	52,15	17,38

Hasil uji aktivitas antibakteri dari kedua ekstrak tersebut menunjukkan bahwa ekstrak washbenzene hanya aktif terhadap bakteri *S. aureus* ATCC 25923 sedangkan ekstrak metanol tidak aktif terhadap kedua bakteri baik *S. aureus* ATCC 25923 maupun *E. coli* ATCC 25922. Hal ini ditunjukkan dengan diameter zona hambat ekstrak washbenzene 250, 500 dan 1000 µg berturut-turut adalah 7,13; 8,46 dan 9,07 mm sedangkan ekstrak metanol tidak memberikan hambatan. Ekstrak washbenzen yang hanya aktif terhadap *S. aureus* disebabkan karena perbedaan struktur dinding sel bakteri Gram positif dan bakteri Gram negatif yang mengakibatkan perbedaan penetrasi ekstrak uji ke dalam bakteri tersebut.

Dinding sel *S. aureus* (bakteri Gram positif) memiliki struktur dinding sel dengan banyak lapisan peptidoglikan dan relatif sedikit lipid sedangkan *E. coli* (bakteri Gram negatif) mempunyai struktur lebih kompleks, dimana terdapat membran luar yang melindungi peptidoglikan yakni fosfolipid (lapisan dalam) dan lipopolisakarida (lapisan luar) (Jawetz, dkk., 1980; Pratiwi, 2008). Akibatnya, ekstrak uji sulit untuk menembus dan mengganggu integritas dinding sel bakteri tersebut.

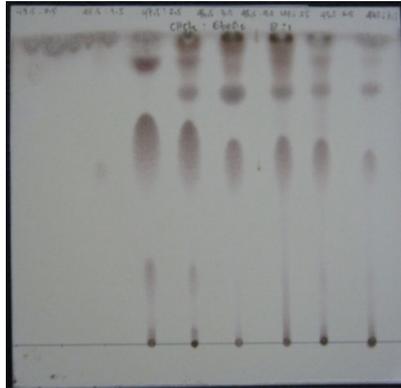
Fraksinasi, Isolasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Isolat

Ekstrak washbenzene selanjutnya difraksinasi menggunakan kromatografi cair vakum (KCV) didapatkan 7 fraksi gabungan yaitu I, II, III, IV, V, VI dan VII.

Tabel 2. Hasil fraksinasi ekstrak WB daun petai cina

No.	WB (mL)	EtOAc (mL)	Perbandingan WB : EtOAc	Fraksi
1.	100	0	100% WB	I
2.	95	5	19:1	II
3.	95	5	19:1	III
4.	94	6	15,7:1	IV
5.	93	7	13,3:1	V
6.	92	8	11,5:3	
7.	90	10	9:1	VI
8.	88,88	11,12	8:1	
9.	80	20	8:2	VII
10.	50	50	5:5	

Fraksi III merupakan fraksi yang paling aktif dengan diameter zona bening yang paling besar yakni 20,23 mm. Dari 7,5 g ekstrak washbenzen diperoleh 2 g FIII. Selanjutnya fraksi III difraksinasi lagi dengan kromatografi cair vakum untuk meminimilasi campuran senyawa yang terdapat dalam fraksi tersebut. Hal ini terlihat pada Gambar 1.



III.1 III.2 III.3 III.4 III.5 III.6 III.7 III.8

Gambar 1. Profil KLT hasil KCV F III dengan menggunakan fase gerak kloroform-etilasetat (8 : 1 v/v), fase diam silika gel 60 F254, yang dideteksi dengan pereaksi Serium Sulfat.

Fraksi yang memberikan profil KLT yang sama atau mirip digabung, yakni fraksi III.3, III.4, III.5, III.6, III.7 dan III.8. Kemudian dilakukan kromatografi lapis tipis preparatif (KLTP), yang dimaksudkan untuk memeriksa jumlah pita yang terbentuk. Dimana dari hasil KLT preparatif diperoleh sebanyak 5 pita. Pita 1 dan 2 menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *S. aureus* dengan diameter hambatan rata-rata sebesar 11,4 mm dan 12,8 mm. Pita 2 yang menunjukkan aktifitas paling besar dicek kemurniaanya dengan plat kromatografi lapis tipis silika gel 60 F₂₅₄ menggunakan fase gerak kloroform : etilasetat (15 : 1 v/v). Berdasarkan profil KLT masih ada yang tersisa ditempat penotolan, oleh karena itu perlu dimurnikan lagi dengan menggunakan KLTP. Dari hasil KLTP pita 2 di peroleh 3 pita. Pita-pita yang terbentuk kemudian dikerok, dilarutkan dengan kloroform dan dipisahkan dengan cara disaring menggunakan vakum lalu hasilnya diuapkan sampai pelarutnya menguap semua. Isolat-isolat tersebut kemudian diuji kembali aktivitas antibakterinya terhadap *S. Aureus*. Hasil uji aktivitas bakteri ditampilkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Aktivitas antibakteri p1a, p2a, p3a loading 1000 µg daun petai cina pada bakteri *S. aureus* ATCC 25923, C adalah kloroform sebagai kontrol negatif dengan diameter paper disk 6 mm.

Dari gambar di atas terlihat bahwa isolat p2a yang paling aktif dengan diameter hambatan sebesar 25,2 mm.



Gambar 3. Profil KLT pita 2a setelah di KLTP menggunakan fase diam silika gel 60 F₂₅₄ dengan eluen kloroform : etilasetat (15 : 1 v/v) dengan pereaksi Serium Sulfat

Pemeriksaan kemurnian secara kromatografi lapis tipis (KLTT) menggunakan 3 macam fase gerak yang berbeda yakni kloroform:etilasetat (15 : 1 v/v), washbenzene : etilasetat (14 : 1 v/v) dan n-heksan : etilasetat (5 : 1 v/v). Berdasarkan profil KLT, isolat aktif tetap memberikan bercak yang tunggal dielus dengan berbagai variasi fase gerak. Oleh karena itu dapat dikatakan bahwa isolat tersebut telah murni secara KLT.

Identifikasi Senyawa Aktif Antibakteri

Spektra ultra violet senyawa aktif hasil isolasi menunjukkan adanya absorbansi maksimum pada panjang gelombang (λ maks) 214 nm. Lupeol menunjukkan serapan pada λ maks (MeOH) 210 nm (Igoli, dkk., 2008).

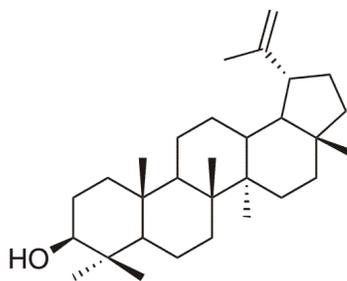
Spektra IR menunjukkan serapan kuat (*strong*) pada 3409,4 cm^{-1} yang merupakan pita uluran OH, hal ini mengindikasikan adanya gugus (-OH) dan diperkuat dengan adanya pita serapan sedang (*moderat*) pada 1082,3 cm^{-1} yang menunjukkan ikatan C-O dan serapan yang lemah (*weak*) pada 1285,3 cm^{-1} . Vibrasi C-H luar bidang tak jenuh ditunjukkan pada 904 cm^{-1} , sedangkan serapan pada 1575 cm^{-1} merupakan vibrasi ikatan rangkap C=C tak terkonjugasi. Vibrasi *stretching* dan *bending* dari metil (CH_3) ditunjukkan pada 2928,2 dan serapan pada 2854,3 cm^{-1} menunjukkan adanya -CH bending yang merupakan hidrokarbon alifatik siklik (lingkar) dan dipertegas adanya serapan pada daerah 1416,4 cm^{-1} untuk metilen dan 1385,0 cm^{-1} untuk metil (Silverstein dkk., 1991). Data ini memperkuat struktur senyawa lupeol.

Data GC-MS memberikan fragmen 427 (M+H)⁺ yang mengarah pada senyawa lupeol, dimana lupeol memiliki bobot molekul 426,3868 g/mol.

Spektrum ¹H-NMR memberikan informasi umum bahwa isolat yang diperoleh bukan merupakan senyawa aromatik. Hal ini ditunjukkan dengan *chemical shift* yang hanya sampai pada daerah 5 ppm. Proton metil, metilen alifatik dan proton olefinat ditunjukkan dengan *chemical shift* pada daerah 0,8 – 1,1 ppm dan 1,6 – 2,8 ppm.

Proton metil ditunjukkan pada daerah δ 0,87; 0,98; 1,10 ppm. Proton metilen, metin pada siklopentana dan metil olefinat ditunjukkan pada daerah 1,61; 2,07; 2,3; 2,8 ppm. Menurut Igoli, dkk. (2008) proton pada daerah δ 0,75 – 1,64 ppm merupakan proton *rest*. Ada enam metil tersier pada δ 0,76 – 1,03 ppm (Wahyuono, 1985).

Tipikal signal cincin lupan pentasiklik dengan proton olefinat ditunjukkan dengan *chemical shift* pada daerah δ 5,4 dan 4,2 ppm. Proton hidroksimetin pada daerah δ 3,6 ppm. Berdasarkan semua data-data spektrum pendukung yang tersebut diatas, maka dapat diidentifikasi bahwa puncak 1 isolat p2a dari daun petai cina kemungkinan adalah senyawa lupeol.



Gambar 2. Lupeol

D. KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Ekstrak washbenzen daun petai cina aktif terhadap bakteri *S. aureus*.
2. Senyawa yang terkandung pada isolat aktif antibakteri dari daun petai cina diperkirakan adalah lupeol.

Saran

1. Perlu pemurnian lebih lanjut dan konfirmasi struktur isolat aktif dengan menggunakan alat instrumen yang lebih sensitif.
2. Perlu dilakukan uji aktifitas biologis yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2008, *Indonesia Country Profile 2007*, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim, 2010, *Leucaena leucocephala*, <http://commons.wikimedia.org>, diakses tanggal 16 Januari 2010.
- Adnan, M., 1997, *Teknik Kromatografi untuk Analisis Bahan Makanan*, Penerbit Andi, Yogyakarta.
- Agarwal, R.B., Rangari, V.D., 2003, Antiinflammatory and Antiarthritic Activities of Lupeol and 19 α -H Lupeol Isolated from *Strobilanthus callosus* and *Strobilantus ixiocephala* Roots, *Indian Journal of Pharmacology*, **35**: 384-387
- Barry, A.L. dan Thornsberry, C., 1991, *Susceptibility Test : Diffusion Test Procedures in Ballow*, A manual of clinical Microbiology, Washington.
- Bussman, R. W., Glenn, A., Sharo, D., 2010, Antibacterial Activity of Medical Plants of Northern Peru - Can Traditional Applications Provide Leads for modern Science?, *Indian Journal of Traditional Knowledge*, **9**(4): 742-743.
- Chanwitheesuk, A., Teerawutgulrag, A., Rakariyatham, N., 2005, Screening of Antioxidant Activity and Antioxidant Compounds of Some Edible Plants of Thailand, *J. Food Chemistry*, **92** : 491-497
- Direkbusarakom, S., 2004, Application of Medicinal Herbs to Aquaculture in Asia, *Walailak J Science & Tech*, **1**(1): 7-14
- Egwaikhide, P. A. dan Gimba, C. E., 2007, Analysis of the Phytochemical Content and Anti-microbial Activity of *Plectranthus glandulosus* Whole Plant, *Middle-East Journal of Scientific Research*, **2**(3-4): 135-138.
- Fessenden, R.J. dan Fessenden, J.S., 1986, *Organic Chemistry*, third edition, Wadsworth, California (diterjemahkan oleh Pudjaatmaka, A.H., 1999, *Kimia Organik*, Erlangga, Jakarta).
- Figuerola, L. V., Guillermo C.R., Cedillo F.D., Lopez M.C.R., Rosa M., Magaña E., Linda V., dan Fuentes G., 2008, Evaluation and Characterization of Antimicrobial Properties of Pregnenolone-derivatives on *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, *Microbiologia*, **50**: 13-18
- Gan, V.H.S. dan Setiabudy, R., 1987, *antimikroba*, in Gan, S., *Farmakologi dan Terapi*, Edisi III, 515, 516, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Gibbons, S. dan Gray, A. I., 1998, *Isolation by Planar Chromatography, Natural Product Isolation, Methods in Biotechnology*, pp. 209-245, Edited by Richard J.P. Cannell, Glaxo Wellcome

- Research and Development, Stevenage, Herts, UK, Humana Press Inc., Totowa, New Jersey.
- Gupta, H. K. dan Atreja, P.P., 1998, Influence of Gradual Adaptation of Cattle to *Leucaena leucocephala* Leaf Meal on Biodegradation of Mimosine and 3- hydroxy-4(1H)-pyridone (3,4 DHP) in Rumen, their levels in blood, fate and influence of absorbed DHP on thyroid hormones and liver enzymes, *Animal Feed Science and Technology*, **74**: 29-43
- Gutteridge, R. C. dan H. M. Shelton, 1994, Forage Tree Legumes in Tropical Agriculture, CAB. International. Wallingford, Oxon, UK.
- Harborne, J. B., 1973, *Phytochemical Methods: A Guide to modern Techniques of Plant Analysis*, Second Edition, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro., 1984, Penerbit ITB, Bandung,
- Heyne, K., 1987, *Tumbuhan Berguna Indonesia*, Jilid III, Badan Litbang Kehutanan, Jakarta.
- Hostettmann, K., Hostettmann, M., dan Marston, A., 1986, *Cara Kromatografi Preparatif*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, 1995, Penerbit ITB, Bandung.
- Igoli, John, O. dan Alexander, G.I., 2008, Friedelanone and Other Triterpenoid from *Hymenocardia acida*, *International journal of Physical Science*, **9**(6): 156-158.
- Jawetz, E., Melnick, J. L. dan Adelberg, E.A., 1982, *Mikrobiologi untuk Profesi Kesehatan*, edisi 14, diterjemahkan oleh Bonang, EGC, Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
- Judomidjojo, M., Darwis, A.A. dan Sa'id, E.G., 1990, *Teknologi Fermentasi*, IPB, Bogor.
- Khopkar, S. M., 1990, *Konsep Dasar Kimia Analitik*, UI-Press, Jakarta.
- Kitson, F.G., Larsen, B.S. dan Mc Ewen, C.N., 1996, *Gas Chromatography and Mass Spectrometry a Practical Guide*, Academic Press, San Diego.
- Lawrence, H. M., 1958, *Taxonomy of Vascular Plants*, Third edition, pp. 438, 726-730, The Mac Millan Company, New York.
- Mathers, C. D. dan Loncar, D., 2005, *Updated Projections of Global Mortality and Burden of Disease, 2002-2030: Data Sources, Methods and Results*, Evidence and Information for Policy World Health Organization.
- Nhereraa, F.V., Ndlovua L.R. dan Dzowelab, B.H., 1998, Utilisation of *Leucaena diversifolia*, *Leucaena esculenta*, *Leucaena pallida* and *Calliandra calothyrsus* as nitrogen supplements for growing goats fed maize stover, *Animal Feed Science and Technology*, **74**: 15-28.
- Pratiwi, S. T., 2008, *Mikrobiologi Farmasi*, Penerbit Erlangga, Jakarta.
- Purwoko, T., 2007, *Fisiologi Mikroba*, PT Bumi Aksara, Jakarta.
- Radji, M., 2005, Peranan Bioteknologi dan Mikroba Endofit dalam Pengembangan Obat Herbal, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, **3** : 113-126.
- Ragasa, C.Y., de Luna, R.D., Hofilena, J.G., 2005, Antimicrobial Terpenoids from *Pterocarpus indicus*. *Natural Product Research*, **19**: 305-309.
- Robinson, T., 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi*, ITB Press, Bandung.
- Saiful, 2005, *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Antimikroba dari Daun Galinggang (Cassia alata Linn)*. *Tesis*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Saleem, M., Murtaza, I., Tarapore, R.S., Suh, Y., Adhami, V.M., Johnson, J.J., Siddiqui, I.A., Khan, N., Asim, M., Hafeez, B.B., Mohammed, Shekhani, T., Li, B., and Mukhtar, M., 2009, Lupeol Inhibits Proliferation of Human Prostate Cancer Cells by Targeting β -Catenin Signaling, *J. Carcinogenesis*, **30**(5): 808-817.
- Salle, A.J., 1961, *Fundamental Principles of Bacteriology*, fifth edition, McGraw Hill Book Company Inc., New York.
- Sastrohamidjojo, H., 1985, *Kromatografi*, UGM Press, Yogyakarta.
- _____, 1992, *Spektroskopi Inframerah*, Cetakan I, Liberty, Yogyakarta.
- _____, 1994, *Spektroskopi Resonansi Magnetik inti*, Cetakan I, Liberty, Yogyakarta.
- Saucedo, G., Alvarez, Jimenez dan Arriaga., 1980, *Leucaena leucocephala* as a Supplement for Milk Production on Tropical Pastures with Dual Purpose Cattle, *Trop Animal Product*, **5**: 1.
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C. dan Morrill, T.C., 2002, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Seventh Edition., Jhon Wiley & Sons Inc., USA.
- Skerman, P.J., 1977, Tropical Forage Legumes, *FAO: Plant Production and Protection Series No. 2*.
- Thakurta, P., Bhowmik, P., Mukherjee, S., Hajra., T.K., Patra., A. dan Bag., P.K. 2007, Antibacterial, Antisecretory and Antihemorrhagic Activity of *Azadirachta indica* Used to Treat Cholera and Diarrhea in India', *J. of Ethnopharmacol.*, **111**: 607-612.
- USDA, 2010, *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit. <http://plants.usda.gov/java>, diakses tanggal 20 Oktober 2010.

- Van Steenis, C.G.G.J., Den Hoed G., Bloemberg S. dan Eyma PJ., 1985, Flora untuk Sekolah di Indonesia, Pradnya Paramita, Jakarta.
- Wahyuono, S., 1985, Phytochemical Investigation of *Amsonia grandiflora* Family Apocynaceae, *Thesis*, The University of Arizona.
- Wahyuni, 2006, Efek Antiinflamasi Infusa Daun Petai Cina pada Tikus Jantan Galur Wistar, *Skripsi*, Fakultas Farmasi UMS, Surakarta.
- Wright, A.E., 1998, *Isolation of Marine Natural Product*, in : *Natural Product Isolation*, Edited by Richard J.P., Cannel, Humana Press, New Jersey.
- You, Y.J., Nam, N.H., Kim, Y., Bae, K.H., Ahn, B.Z., 2003, Antiangiogenic Activity of Lupeol from *Bombax ceiba*. *Phytotherapy Research*, **17**: 341-344.

Notulen:

Pertanyaan:

1. Problem isolasi adalah konsentrasi kecil, korelasi dengan uji
2. Uji aktivitas bisa salah dalam metode (difusi/dilusi) dalam aktivitas antibakteri

Jawaban :

1. Isolasi bahan alam kadang kurang potensial, tapi tidak ada salahnya dilakukan karena memang masih perlu pengembangan
2. Metode awal yg umum digunakan seperti yg telah disebutkan

UJI AKTIVITAS SENYAWA ANTIBAKTERI DARI ACTINOMYCETES SIMBION SPONS DAN PROFIL SENYAWA AKTIFNYA SECARA KLT-BIOAUTOGRAFI

Herlina Rante^{1,2}, Wahyono², Yosi Bayu Murti², Gemini Alam¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar

²Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta

ABSTRAK

Pengobatan penyakit infeksi dengan pemberian antibiotik tertentu telah menimbulkan masalah hipersensitif dan kecenderungan resistensi bakteri. Upaya penemuan senyawa antibiotik baru menjadi sangat diperlukan. Actinomycetes merupakan kelompok bakteri penghasil antibiotik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji aktivitas antibakteri dari actinomycetes yang bersimbiosis dengan spons serta mengetahui profil senyawa aktifnya dengan metode bioautografi. Isolasi actinomycetes dari spons yang dikoleksi dari pulau Barrang Lompo Makassar dilakukan secara *pour* dan *spread plate* menggunakan media *Starch Nitrate Agar* (SNA). Hasil isolasi actinomycetes diperoleh 5 macam actinomycetes dan yang memiliki aktivitas paling besar diberi kode 20/BLP yang digunakan dalam penelitian selanjutnya. Produksi senyawa aktif dari isolat actinomycetes dilakukan dengan fermentasi. Bercak yang aktif antibakteri diidentifikasi lebih lanjut dengan pereaksi semprot. Isolat actinomycetes yang menghasilkan metabolit sekunder aktif terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* resisten antibiotik dengan kadar yang masih bisa menghambat 0,0195 µg. Hasil KLT-Bioautografi menunjukkan senyawa aktif ekstrak etil asetat memiliki Rf 0,75. Senyawa aktif hasil bioautografi menunjukkan reaksi yang positif dengan dragendroff yang menunjukkan adanya unsur nitrogen.

Kata kunci : Actinomycetes, spons, antibakteri, KLT-Bioautografi

Pendahuluan

Pada negara-negara berkembang, terutama Indonesia penyakit infeksi merupakan masalah kesehatan utama dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. (Saga dan Yamaguchi, 2009). Pengobatan penyakit infeksi dengan pemberian antibiotika tertentu ditemukan beberapa masalah terutama hipersensitif dan kecenderungan resistensi bakteri (Selvin *et al.*, 2009). Seiring dengan peningkatan penggunaannya, maka terjadi pula kecenderungan meningkatnya kemampuan resistensi mikrobial.

Dengan semakin meningkatnya mikroorganisme yang resisten terhadap antibiotik yang ada, upaya penemuan senyawa antibiotik baru menjadi sangat diperlukan. Saat ini pencarian terhadap antibiotik alternatif merupakan urgensi dalam menangani bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Sejak tahun 1950, produk bahan alam dengan struktur bervariasi yang memiliki bioaktivitas tinggi telah ditemukan pada beberapa organisme laut (Zhang *et al.*, 2009). Data dari National Cancer Institute Washington, yang telah melakukan proses skrining menunjukkan bahwa beberapa biota laut memiliki aktivitas biologi. Lebih dari 20 kategori senyawa bioaktif yang berbeda-beda telah ditemukan, seperti antivirus, antibiotik, antiinflamasi, antileukimia, dan insektisidal, sitotoksin, antihelmentik dan antikanker (Burrens dan Clement, 1993; Crews dan Hunter, 1993). Senyawa bioaktif tersebut umumnya ditemukan pada kelompok spons laut (Zhang *et al.*, 2006).

Adanya dugaan bahwa keberagaman dan keberadaan senyawa bioaktif yang tinggi dari spons berhubungan dengan asosiasi bakteri yang melimpah dalam spons laut (Zhang *et al.*, 2009). Beberapa mikrobial yang ditemukan berasosiasi dengan spons juga menghasilkan komponen bioaktif. Bakteri dapat berkontribusi hingga 40 % dari biomassa spons (setara dengan sekitar $10^8 - 10^9$ bakteri/g jaringan) dan kemungkinan berasosiasi secara permanen dengan spons inang (Gandhimathi *et al.*, 2008). Beberapa studi membuktikan bahwa bakteri yang berasosiasi dengan spons merupakan sumber senyawa bioaktif yang sesungguhnya dari beberapa produk bahan alam yang dihasilkan oleh spons. Sehingga mikroorganisme laut, terutama yang berasosiasi dengan spons menjadi salah satu fokus penelitian dalam mikrobiologi dan produk bahan alam laut (Zhang *et al.*, 2009). Mikrobial tersebut, misalnya kelompok actinomycetes membentuk suatu simbiotik dengan spons baik di dalam inti sel (simbiosis intranukleus), di dalam sitoplasma sel tubuh spons (simbiosis intraseluler), di sisi dalam tubuh spons (endosimbiosis ekstraseluler), dan dibagian luar tubuh spons (eksosimbiosis ekstraseluler) (Lee *et al.*, 2001).

Metodologi

Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah spons yang dikoleksi dari pulau Barrang-Lompo Makassar, media *Starch Nitrate Agar* (SNA), *Starch Nitrate Broth* (SNB), *Nutrient Agar* (NA), *Nutrient Broth* (NB), kertas cakram, isolat bakteri *Escherichia coli* ATCC 2592 dan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Koleksi laboratorium mikrobiologi Farmasi UGM), *E.coli* resisten antibiotik, *S.aureus* resisten antibiotik, silica gel 60 F₂₅₄. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah penggojok, cawan petri, inkubator, pemotong silinder, autoklaf, dan alat-alat gelas.

Isolasi Actinomycetes

Spons-spons laut diperoleh dari perairan Pulau Barrang-Lompo Makassar, Sulawesi Selatan dengan penyelaman SCUBA (*Self contained Underwater Breating Apparatus*) pada kedalaman antara 4 sampai 20 meter dari permukaan laut.

Isolasi actinomycetes dari spons dilakukan dengan *pour* dan *spread plate* untuk mendapatkan koloni tunggal. Spons yang ada selanjutnya dicuci dengan air laut steril sebanyak lima kali selanjutnya dipotong dengan ukuran 1cm³ dan dihomogenkan dengan 10 x volume air laut steril. Sebanyak 1 mL dari suspensi spons (pengenceran 10⁻¹) tersebut dipindahkan ke dalam 9 mL aquades steril, kemudian dibuat deretan pengenceran. Sebanyak 0,1 mL dari pengenceran tersebut disebarkan ke dalam medium SNA. Selanjutnya cawan diinkubasi pada suhu 28°C selama 4 minggu, dan koloni yang menunjukkan actinomycetes dilakukan re-isolasi untuk mendapatkan koloni tunggal. Koloni yang telah murni selanjutnya diinokulasikan ke dalam media SNA miring untuk digunakan pada penelitian selanjutnya.

Penentuan aktivitas antibakteri isolat actinomycetes

Identifikasi awal dari actinomycetes yang menghasilkan senyawa antibakteri dilakukan dengan cara uji hayati sebagai berikut: semua isolat actinomycetes ditumbuhkan ke dalam media SNA, kemudian cakram actinomycetes yang berumur 7 hari inkubasi pada media SNA ditempatkan di permukaan media NA yang telah berisi bakteri uji. Selanjutnya inkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Masing-masing isolat diamati kemampuannya menghambat bakteri uji yang ditandai dengan terbentuknya zona jernih disekitar cakram uji dan di evaluasi : >20 mm (*strong inhibition*), 5-10 mm (*moderate inhibition*) and <5 mm (*weak inhibition*).

Isolat yang stabil membentuk zona jernih pada 3 kali pengujian dipilih sebagai isolat untuk pengujian selanjutnya.

1. Fermentasi (produksi senyawa metabolit)

Isolat aktif dibuat prekult (*starter*) pada labu erlenmeyer 500 mL yang mengandung 100 ml medium cair SNB dan diinkubasi pada suhu 28°C selama 3 hari. Prekultur dipindahkan ke dalam erlenmeyer 500 mL yang mengandung 100 mL medium yang sama. Fermentasi dilakukan pada suhu 28°C selama 11 hari pada kondisi tergojok pada laju penggojokan 150 rpm.

2. Ekstraksi senyawa metabolit

Setelah fermentasi selama 11 hari, media pertumbuhan mikrobia disaring untuk memisahkan biomassa dan cairan fermentasi. Cairan fermentasi diekstraksi 2 kali dengan pelarut etilasetat (1:1 v/v) dalam corong pisah selama 20 menit. Ekstrak yang diperoleh diuapkan lalu disimpan pada desikator untuk digunakan pada uji selanjutnya.

3. Pengujian senyawa murni terhadap bakteri resisten antibiotik

Aktivitas senyawa antibakteri ditentukan dengan metode pengenceran berseri. Hasil purifikasi senyawa bioaktif yang diperoleh selanjutnya diencerkan 2 kali lipat sampai diperoleh pengenceran tertinggi (10 pengenceran terakhir). Masing-masing enceran diinokulasikan ke dalam kertas cakram lalu diuji pada semua bakteri resisten patogen.

4. Pengujian KLT bioautografi

Ekstrak kasar ditotolkan pada lempeng KLT yang dikembangkan dengan campuran etilasetat-metanol (20:1). Bercak aktif dideteksi sebagai zona jernih diatas media tumbuh yang ditanami mikrobia (Pandey *et al.*, 2004). Noda aktif divisualisasikan dibawah sinar UV λ_{254} dan λ_{3675} nm.

HASIL

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh hasil isolasi actinomycetes sebanyak 5 isolat. Dari total lima isolat actinomycetes yang diperoleh, dilakukan seleksi berdasarkan kemampuannya dalam menghasilkan senyawa antimultidrug resisten. Uji awal dilakukan terhadap bakteri patogen non resisten hanya untuk mengetahui ada tidaknya aktifitas antibakteri terhadap bakteri *E.coli* ATCC dan *S.aureus* ATCC selengkapnya tercantum pada gambar 1. Dari seluruh isolat yang diuji kemampuan menghasilkan senyawa antibakteri (ditandai dengan pembentukan zona hambatan), terlihat bahwa semua isolat menghambat bakteri uji. Seharusnya ke lima isolat tersebut di uji aktifitas hambatannya antibakterinya terhadap strain MDR namun tidak semua isolat actinomycetes tersebut mampu ditumbuhkan kembali dalam hal ini hanya isolat 20/BLP dan 06/BLP yang dapat ditumbuhkan kembali pada media SNA yang diberi nama 06/BLP dan 020/BLP.

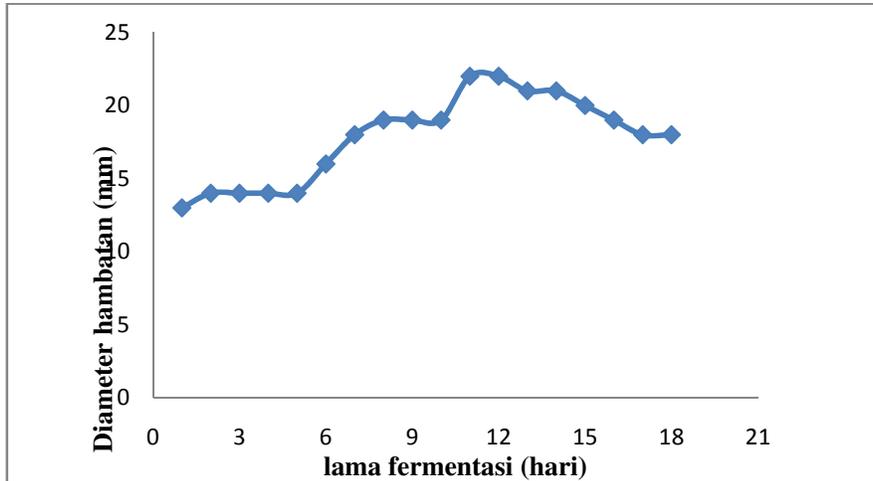


Gambar. 1 Isolat actinomycetes dari spons yang dikoleksi dari pulau Barrang Lompo Makassar

Kedua isolat actinomycetes tersebut memperlihatkan kemampuan menghambat bakteri gram negatif (*E.coli*) dan gram positif (*S.aureus*) namun hanya satu isolat yang dapat menghambat bakteri patogen resisten (*S.aureus*) yang diberi nama 020/BLP (Tabel 1). Kemampuan dari isolat 020/BLP yang hanya menghambat bakteri gram positif sehingga dapat disimpulkan bahwa isolat 20/BLP dapat menghasilkan metabolit yang digolongkan sebagai antibakteri spektrum sempit. Hal ini juga dikemukakan oleh Kokare et al (2004), skrining dari metabolit sekunder dari isolat actinomycetes seringkali memperlihatkan aktifitas antimikrobia yang lebih aktif pada bakteri gram positif dibandingkan dengan bakteri gram negatif. Selanjutnya isolat 20/BLP digunakan pada percobaan selanjutnya dalam karakterisasi parsial senyawa antibakteri.

Tabel 1. Diamater zona penghambatan senyawa antibakteri yang dihasilkan oleh isolat 06/BLP dan 020/BLP terhadap bakteri uji

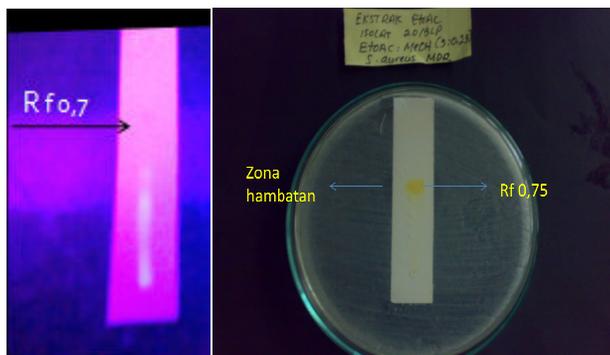
Kode isolat	E.coli	E.coli resisten	S.aureus	S.aureus resisten
06/BLP	17 mm	-	16 mm	19 mm
20/BLP	27 mm	-	23 mm	24 mm



Gambar 2. Kurva hubungan antara lama fermentasi (hari) VS diameter hambatan (mm)

Pada Gambar 2 terlihat bahwa isolat terpilih 20/BLP mampu menghasilkan senyawa antifungi pada sampling hari ke 10 dan menurun dengan bertambahnya waktu inkubasi, hal ini menunjukkan bahwa produksi senyawa antibakteri mencapai optimum pada hari ke 11 dan 12. Hal ini ditunjukkan oleh zona hambatan yang paling tinggi dari semua waktu inkubasi. Tingginya produksi senyawa antibakteri berkesitan dengan fase-fase pertumbuhan isolat. Waktu inkubasi sebelum hari ke-5 masih dalam tahapan awal fase eksponensial, yaitu fase pertumbuhan dipercepat dari fase pertumbuhan mikrobial. Pada fase ini metabolit sekunder belum diproduksi karena umumnya senyawa yang tergolong sebagai senyawa antibakteri diproduksi jika kompetisi untuk mendapat nutrisi sudah kritis yaitu pada fase stasioner. Masa inkubasi hari ke-11 dan 12, mikrobial sudah memasuki fase stasioner. Fase ini merupakan masa dimana mikrobial tidak menunjukkan pertumbuhan yang berarti, bahkan berhenti sama sekali. Hal ini berhubungan dengan persaingan antara mikroba dalam menggunakan nutrisi yang ada, sehingga pada fase ini mikroba menghasilkan senyawa antibakteri sebagai metabolit sekunder untuk mencegah kompetisi ruang dan nutrisi.

Hasil fermentasi selanjutnya dipisahkan antara supernatan dengan biomassa sel dengan cara penyaringan atau sentrifugasi, kemudian supernatan diekstraksi dengan etil asetat sebanyak 2 kali (1:1), ekstrak etil asetat yang diperoleh selanjutnya diuapkan hingga diperoleh ekstrak kental untuk digunakan pada pengujian selanjutnya. Ekstrak yang diperoleh dilakukan pengujian aktifitas antibakteri resisten serta untuk penentuan konsentrasi terendah yang masih mampu menghambat pertumbuhan bakteri uji. Pengujian dilakukan dengan cara mengencerkan ekstrak sampai 13 kali lipat pada konsentrasi awal (2mg/ml). Hasil pengujian menunjukkan aktivitas penghambatan yang masih tinggi hingga pada konsentrasi 0,00195 mg/ml atau setara dengan 0,0195 µg. Zona hambatan yang diperoleh kemungkinan akan mengalami kecenderungan lebih besar atau sebaliknya karena belum dilakukan pemurnian.



Gambar 3. Profil KLT-Bioautograsi dengan fase gerak Ethyl asetat : Metanol (20 : 1)

Karakterisasi secara parsial senyawa antibakteri dari isolat 20/BLP menggunakan KLT-Bioautografi menunjukkan bahwa noda dengan Rf 0,7 menunjukkan aktifitas antibakteri sebagaimana ditunjukkan pada gambar 3

KESIMPULAN

Hasil KLT Bioautografi menunjukkan bahwa nilai Rf untuk senyawa yang menghambat pertumbuhan bakteri uji Rf 0,75. Konsentrasi terkecil dari ekstrak etil asetat yang masih dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S.aureus* MDR 0,0195 µg

DAFTAR PUSTAKA

- Gandhimati,R., Arunkumar,M.,Selvin,J., Thangavelu,T., Sivaramakrishnan,S.,Kiran,G.S., Shanmughapriya,S., Natarajaseenivasan,K., 2008, Antimicrobial Potential of Sponge Associated Marine Actinomycetes, *Journal de Mycologie Medicale*, 28, 16-22.
- Kokare,C.R., K.R. Mahadik and S.S. kadam., 2004, Isolation of Bioactive Marine Actinomycetes from Sediments Isolated from Goa and Maharashtra Coast lines (West Coast of India). *Ind. J. Marine Sci.*, 33: 248-256
- Saga,T., Yamaguchi,K., 2009, History of Antimicrobial Agents and Resisten bacteria, *JMAC*,52.103-108
- Selvin,J., Shanmughapriya,S., Gandhimathi,R., Seghel K.G., T.Rajeetha,R., Natarajaseenivasan., Hema,T.A., 2009, Optimazion and Production of Novel Antimicrobial Agents from Sponge Associated Marine Actinomycetes *Nocardioopsis dassonvillei* MAD08, *Appl Microbial Biotechnol*, 83.435-445
- Zhang,W., Li Zhiyong., Miao,X., Zhang,F., 2009, The Screening of Antimicrobial Bacteria with Diverse Novel Nonribosomal Peptide Synthetase (NRPS) Gene from South China Sea Sponge, *Mar. Biotechnol*, 11. 346-355.
- Lee,Y.K., Lee,J.H., Lee, H.K., 2001, Miniriview Microbial Symbiosis in Marine Sponge, *The Journal of Microbiology*, December, 254-264.

Notulen :

Pertanyaan:

1. Rencana kedepan (dikarenakan polipeptida)?
2. metode untuk melihat karakteristik isolat?

Jawaban:

1. tetap ke isolasi bioaktif, 10 liter untuk mendapat 2 gr, dan mengkatarekrisasi senyawa isolat. Tidak optimasi media, karena media dasar telah menghasilkan metabolit ekstraseluler yang sudah tinggi. Penelitian lebih fokus ke isolasi dan karakterisasi.
2. menggunakan PCR dan hasilnya similar

**APLIKASI METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN* UNTUK OPTIMASI EKSTRAKSI
SIMPLISIA: KORELASI HASIL OPTIMASI BERDASARKAN KADAR EUGENOL DAUN
CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) DAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP
*Staphylococcus aureus***

Andayana Puspitasari
Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Metode *Simplex Lattice Design* (SLD) telah banyak diterapkan pada optimasi komposisi campuran. Di bidang ekstraksi bahan alam, metode SLD diterapkan untuk menentukan komposisi cairan penyari yang paling optimal. Pada umumnya respon yang dipilih adalah kadar zat aktif dalam bahan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat korelasi antara hasil optimasi berdasarkan respon kadar zat aktif dalam ekstrak dan respon aktivitas antibakteri yang ditimbulkan oleh ekstrak yang selanjutnya bermanfaat untuk menilai apakah metode SLD sesuai untuk diaplikasikan dibidang ekstraksi bahan alam.

Optimasi cairan penyari menggunakan metoda SLD dilakukan terhadap dua simplisia yang mengandung minyak atsiri dengan kandungan eugenol yaitu Daun Cengkeh dan daun Sirih. Respon yang diukur adalah kadar eugenol dan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* (SA).

Hasil optimasi ekstraksi dengan respon aktivitas terhadap daun cengkeh dan daun sirih masing-masing menunjukkan bahwa kadar etanol yang paling optimal adalah 55-65% dan 50-60%. Bila diukur dari kadar eugenol, maka kadar etanol pelarut hasil optimasi adalah 45-55% untuk kedua simplisia. Pada optimasi penyari dengan respon kadar eugenol dan aktivitas antibakteri terdapat korelasi dengan koefisien sebesar 0,8750.

Kata kunci : optimasi, ekstrak, *simplex lattice design*, korelasi

ABSTRACT

Simplex Lattice Design (SLD) method had been applied for the optimization of mixed ingredient. In the field of natural product extraction, SLD method had been applied to determine optimal extraction solvent composition. Active compound content was the commonly pointed response to determine optimized extraction. This research proposed to catching sight of the correlation between optimization based on active compound response and biological activity response.

*Extraction optimization is applied to *Syzygium aromaticum* (clove) leaf. Measured Responses were eugenol content and antibacterial activity toward *Staphylococcus aureus* (SA).*

Results showed that the optimum antibacterial activity may occurred in 55-65% ethanolic solvent extract of Clove leaf, whereas the optimal eugenol content may occurred in 45-55% ethanolic solvent. It found that there was a correlation between antibacterial activity and eugenol content. The coefficient correlation was 0,8750.

Keywords: optimization, extract, simplex lattice design, correlation

Pendahuluan

Eugenol merupakan komponen minyak atsiri yang telah terbukti memiliki aktivitas anti bakteri. Eugenol terdapat dalam minyak atsiri yang dikandung berbagai macam tanaman. Menurut Anonim (2006) daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum*), daun Sirih (*Piper betle*), daun Selasih (*Ocimum basilicum*) dan Rimpang laos (*Alpinia galanga*) mengandung minyak atsiri dengan kadar eugenol lebih dari 7000 ppm, sehingga memiliki aktivitas antibakteri.

Metode Simplex Lattice Design (SLD) telah banyak diaplikasikan pada berbagai bidang untuk menentukan komposisi yang optimum untuk suatu campuran. Dibidang pertanian untuk menentukan komposisi pupuk (Duda, 1992), dibidang farmasi untuk penentuan basis salep (Yuliani, 2003), penentuan bahan pengisi tablet (Gohel dkk., 1999), penentuan kadar penyari (Murniwaty, 2003) dan masih banyak lagi. Dibidang ekstraksi bahan alam, pada umumnya metode SLD didasarkan atas respon kadar zat aktif dari bahan, dengan asumsi kadar zat aktif tersebut berkorelasi positif dengan aktivitas biologis suatu ekstrak. Implikasi dari hal ini adalah ketika didapatkan komposisi cairan penyari yang

optimum, maka komposisi tersebut adalah yang terbaik untuk menyari zat aktif, tetapi bukan komposisi cairan penyari yang memberikan ekstrak dengan aktivitas terbaik, meskipun pemilihan respon kadar zat aktif tersebut didasarkan atas asumsi bahwa yang memberikan aktivitas adalah zat aktifnya. Meskipun demikian, kontribusi senyawa lain dalam ekstrak masih belum diketahui. Berdasarkan uraian tersebut dipandang perlu dilakukan penelitian untuk melihat korelasi antara kemampuan suatu cairan penyari mengekstraksi zat aktif dan aktivitas yang ditimbulkan oleh ekstrak tersebut.

Metodologi

A. Bahan:

Daun Cengkeh diambil dari daerah Cangkringan Sleman Yogyakarta, lempeng Silika F 254 (E. Merck), Etanol 96 % (pa), akuades, Eugenol (E. Merck), pelarut organik untuk fase gerak KLT (Toluena dan Etil asetat) yang berderajat p.a., Bakteri *S. aureus* ATCC 25923 dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Umum UGM, Media Nutrien Agar, media BHI (OXOID), larutan NaCl (Merck) kadar 0,9%.

B. Alat

Seperangkat alat maserasi, lampu UV 254 nm dan 366 nm, bejana pengembang kromatografi, TLC Scanner3 (Camag), Laminar Air Flow, Inkubator, alat-alat gelas seperti cawan petri, erlenmeyer, tabung, labu ukur.

C. Jalannya Penelitian

1. Penyiapan bahan

Bahan-bahan tanaman dikumpulkan dalam keadaan segar, diambil dari daerah sekitar Yogyakarta dan dilakukan identifikasi. Bahan dipilih yang baik, dicuci ditiriskan dan dikeringkan dilemari pengering pada suhu 50°C

2. Optimasi ekstraksi simplisia

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi selama 24 jam dan dilanjutkan dengan remaserasi sebanyak 2 kali selama masing-masing 24 jam dengan 3 macam cairan penyari yang berbeda yaitu aquadest, etanol 50 % dan 96 %. Masing-masing filtrat dari cairan penyari yang berbeda diuapkan hingga didapat ekstrak kental.

Penetapan kadar eugenol dilakukan dengan metode KLT densitometri. Ditimbang seksama 25,0 mg ekstrak dilarutkan dalam 1,0 ml etanol 96 %. Sebanyak 10 µl ditotolkan pada lempeng bersama-sama dengan Larutan standar Eugenol yang dibuat dalam berbagai kadar kemudian segera dikembangkan selanjutnya dipindai dengan TLC scanner pada panjang gelombang 254 nm, dan dihitung kadar eugenol dalam ekstrak.

c). Penentuan aktivitas antibakteri

Aktivitas antibakteri ekstrak dilakukan terhadap bakteri uji *Staphylococcus aureus* dengan metode Difusi padat dengan paper disk. Senyawa uji dengan kadar dan jumlah tertentu diserapkan pada paper disk, selanjutnya paper disk di letakkan pada media BHI padat yang telah ditambah suspensi bakteri yang telah dibakukan terhadap standar McFarland (10^8 CFU/ml) secara visual. Kemudian petri diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37°C. Setelah inkubasi, diamati dan diukur zona hambatan yang dihasilkan.

e). Perhitungan jenis cairan penyari dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD).

Optimasi jenis cairan penyari untuk masing-masing simplisia didasarkan atas 2 respon yaitu kadar zat aktif dan aktivitas. Terhadap masing-masing respon yang didapat, dilakukan perhitungan berdasarkan persamaan *simplex lattice design* untuk mengetahui komposisi etanol-air yang optimum untuk menyari eugenol dari simplisia.

D. Analisis data

Aktivitas antibakteri dinyatakan dengan mengukur zona hambatan yang dihasilkan, Kadar eugenol dinyatakan dengan menggunakan persamaan regresi lineier yang dihasilkan dari kurva baku. Penentuan optimasi dengan metode *simplex lattice design* menggunakan persamaan $Y = a[A] + b[B] + ab[A][B]$, dimana Y adalah respon yang diharapkan, a, b, ab adalah koefisien yang didapat dari percobaan. [A], [B]= fraksi (bagian) komponen, dengan persyaratan: $0 \leq [A] \leq 1$, $0 \leq [B] \leq 1$, $[A] + [B] = 1$ ((Armstrong dan James, 1996 *cit* Murniwaty, 2003).

Data berupa kadar zat aktif dan zona hambatan dianalisis dengan secara statistik dengan metode analisis varian satu jalan. Untuk mengetahui korelasi antara kadar zat aktif dan aktivitas antibakteri digunakan software Microsoft excel 2003.

Hasil dan Pembahasan

Hasil uji aktivitas antibakteri daun Cengkeh terhadap *Staphylococcus aureus* dan hasil pengukuran kadar eugenol dalam ekstrak dapat dilihat pada tabel I dan tabel II.

Tabel.I. Aktivitas anti bakteri ekstrak Daun Cengkeh terhadap *Staphylococcus Aureus*

	Diameter hambatan (cm)* ± SD
Ekstrak air	0,708 ± 0,063
Ekstrak etanol-air (50:50)	0,922 ± 0,040
Ekstrak etanol	1,079 ± 0,027

* Rerata dari 3 kali replikasi

Berdasarkan analisis ANAVA dengan taraf kepercayaan 95%, terdapat perbedaan bermakna pada data aktivitas antibakteri masing-masing ekstrak.

Tabel. II. Kadar Eugenol dalam Ekstrak Daun Cengkeh

	Kadar Eugenol (µg/mg ekstrak))* ± SD
Ekstrak air	0 ± 0,00
Ekstrak etanol-air (50:50)	4,32 ± 0,53
Ekstrak etanol	40,08 ± 3,57

* Rerata dari 3 kali replikasi

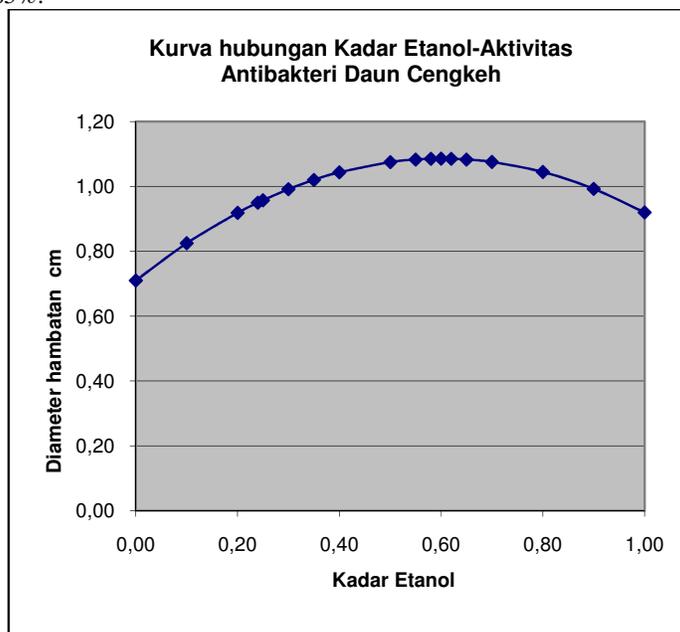
Data aktivitas antibakteri dan kadar eugenol tersebut selanjutnya digunakan untuk menentukan kadar penyari optimum menggunakan metode SLD menggunakan respon aktivitas dan kadar eugenol.

Respon Aktivitas Daun Cengkeh

Dari hasil perhitungan SLD untuk optimasi pelarut ekstraksi Daun Cengkeh berdasarkan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, didapatkan persamaan kurva :

$$Y = 14 [B] + 16 [A][B] \dots\dots\dots (1)$$

yang selanjutnya diplot dalam bentuk kurva (gambar 2.). Dari gambar 2 terlihat bahwa meskipun pada tabel II terlihat bahwa ekstrak etanol 96 % memiliki aktivitas paling besar dibandingkan ekstrak air maupun ekstrak etanol 50 %, namun aktivitas antibakteri optimum justru didapat pada ekstrak dengan kadar etanol 55-65%.



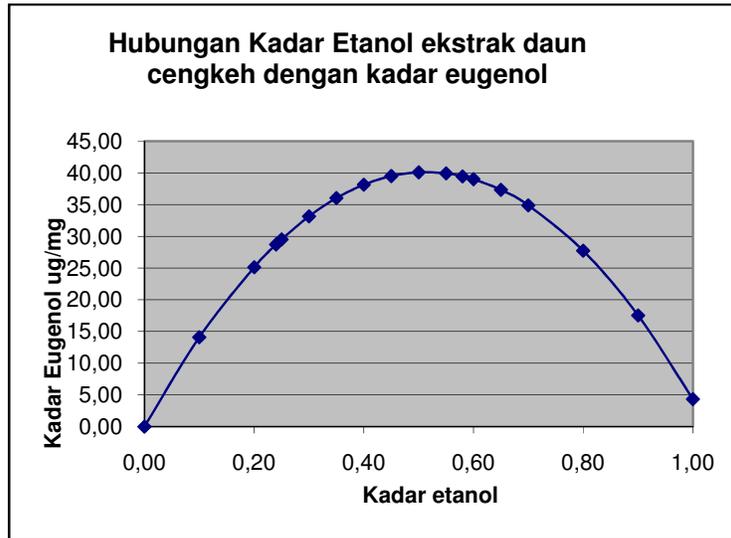
Gambar. 1 Kurva Hubungan Kadar Etanol dengan aktivitas antibakteri daun C engkeh

Respon Kadar eugenol dalam ekstrak daun Cengkeh

Dari hasil perhitungan SLD untuk optimasi pelarut ekstraksi Daun Cengkeh berdasarkan kadar eugenol dalam ekstrak, didapatkan persamaan kurva :

$$Y = 4,32 [B] + 151,68 [A][B] \dots\dots\dots (2)$$

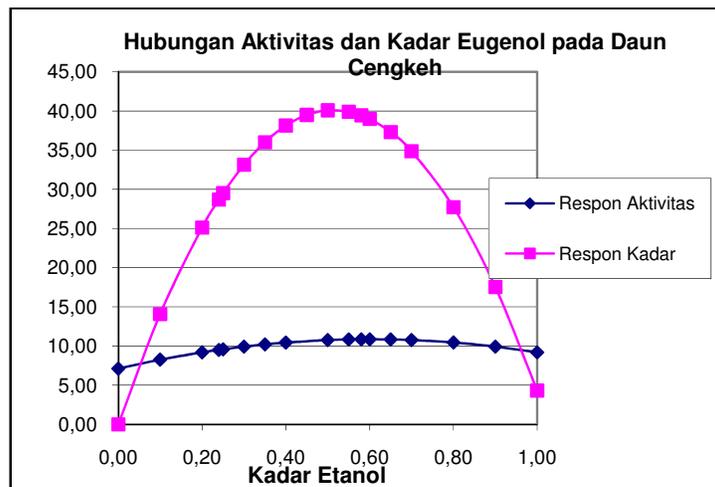
Dari tabel III terlihat bahwa kadar eugenol tertinggi terdapat pada ekstrak etanol 96 % dibandingkan ekstrak air dan ekstrak etanol 50%, namun demikian bila dilihat dari kurva plot persamaan (2) (gambar 4) terlihat bahwa kadar eugenol dalam ekstrak yang paling optimal adalah pada ekstrak daun cengkeh dengan kadar penyari etanol 45-55%.



Gambar 2. Kurva Hubungan Kadar Etanol dan kadar Eugenol

Korelasi

Untuk melihat hubungan antara optimasi larutan penyari dengan metode SLD dengan respon kadar eugenol dan respon aktivitas antibakteri, maka kedua kurva (Gambar 1 dan gambar 2) dibuat dalam satu plot yang menggambarkan kadar etanol optimal untuk kedua respon



Gambar 3. Hubungan Aktivitas Antibakteri dengan Kadar Eugenol dalam Ekstrak Daun Cengkeh.

Dari profil respon pada gambar 3, terlihat adanya tren yang mirip. Berdasarkan hasil perhitungan terlihat bahwa antara aktivitas dan kadar zat aktif memiliki korelasi positif dengan koefisien korelasi sebesar 0,8750. Dalam hal ini optimasi kadar etanol dalam pelarut dengan respon kadar eugenol dapat menggambarkan aktivitas anti bakterinya. Menurut Putra (2008), eugenol dan isoeugenol merupakan senyawa dalam ekstrak daun cengkeh yang bertanggungjawab terhadap aktivitas anti *Candida albicans*. Namun demikian perlu dilakukan percobaan lebih lanjut untuk menguji validitas kurva SLD yang telah dibuat.

Kesimpulan

Dapat disimpulkan bahwa komposisi cairan penyari yang paling baik untuk menyari suatu simplisia dapat dihitung dengan dengan metode SLD dengan respon kadar eugenol dan aktivitas antibakteri. Selain itu, terdapat korelasi antara hasil optimasi berdasarkan respon kadar zat aktif dalam ekstrak dengan respon aktivitas antibakteri dengan koefisien korelasi 0,8750.

Ucapan Terimakasih

Penulis memberikan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Fakultas Farmasi UGM atas bantuan penadaan penelitian ini, juga kepada Topan Sawita putra, Desy Purnamasari, Fairus Fitri Astuti dan Melania Perwitasari yang telah membantu penulis dalam pengerjaan penelitian ini.

Pustaka

- Anonim, 2006, Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases, <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/duke/ethnobot.pl> , tanggal akses 26 Februari 2008
- Duda, G.G.,1992 , Use Of Simplex-Lattice Design Techniques To Determine Optimum Distribution Of Fertilizers Between Times Of Their Application, *Journal Nutrient Cycling in Agroecosystems*, Vol. 31, No2,p.193
- Gohel M C., Patel K V., Doctor B B., Shah P D L. M., 1999, Application of simplex lattice design to the preparation of sustained- release diltiazem hydrochloride tablets using modified guar gum, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.*; **61(3): 162-7**
- Murniawaty, R., 2003, Standarisasi Kadar Kurkumin dalam Ekstrak Temulawak Terpurifikasi, *Tesis*, Program Pascasarjana Universitas Gadjah Mada, hal. 17, 25-28
- Putra, T.S., 2009, Profil Aktivitas Eugenol Murni, Minyak Atsiri dan Ekstrak Etanolik Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.)Merr & Perry) Terhadap *Candida albicans*, *Skripsi*, Pokjanas TOI
- Yuliani, S.H., 2003,Pembuatan Salep dengan Basis PEG 1000-Adeps Lanae dengan Aplikasi Metode Simplex Lattice Design, *Jurnal Farmasi Sains & Komunitas*, **Vol.1, No.2**, hlm.97-10

Notulen :

Pertanyaan:

1. optimas pelarut, untuk eksreaksi apakah diperlukan optimasi pelarut? Bagaimana jika langsung yang diuji aktivasinya?

Jawaban:

1. Untuk ekstraksi diperlukan adanya optimasi, agar mendapatkan hasil yang terbaik, karena pelarut mempengaruhi hasil senyawa aktifnya yang diinginkan. Namun mengukur aktiitas lebih mudah dibandingkan mengukur aktivitas berhubungan dengan penelitian in vivo, dll

**ANALISIS MEKANISME KERJA IN SILIKO SENYAWA HP2009
[1,3 BIS(PARAHIDROKSIFENIL)UREA]*:
DOCKING HP2009 TERHADAP COX-1 DAN COX-2 DENGAN PLANTS**

Hari Purnomo **

*NPPATEN: S00201000257 [Tertanggal 22 Desember 2010 ;

Inventor : Drs. Hari Purnomo, M. S., Apt.]

**Laboratorium Farmakokimia Fakultas Farmasi UGM

ABSTRAK

Pendahuluan : Pada saat ini salah satu obat analgetika - antipiretika (mengurangi rasa sakit dan menurunkan demam) yang sering digunakan adalah asetaminofen /parasetamol (nama kimia 4-asetil amino fenol) . Salah satu efek samping asetaminofen adalah hepatotoksik. Telah disintesis senyawa 1,3 bis(parahidroksifenil)urea dengan NPPaten S00201000257 . Senyawa yang berbobot molekul 244 ini mengalami dekomposisi pada suhu 228,3 °C dengan rumus kimia C₁₃ H₁₂N₂O₃ mempunyai aktifitas biologis sebagai analgetika 1,96 kali lebih poten dibandingkan asetaminofen (parasetamol), mempunyai aktivitas antipiretika lebih poten dibanding parasetamol,serta mempunyai keunggulan efek samping hepatotoksik lebih kecil dibanding efek samping hepatotoksik parasetamol.Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan mengapa senyawa HP2009 mempunyai aktifitas analgetika lebih poten dibanding parasetamol dengan melakukan analisis in siliko (docking terhadap COX-1 dan COX-2) menggunakan program PLANTS (Protein Ligand ANT System)

Metode: Preparasi ligand dilakukan dengan *MarvinSketch* pada Ph 7,4 dengan metode *Conformational search*.Preparasi protein dilakukan dengan *YASARA* terhadap 1EQH .pdb untuk COX-1 , sedangkan 6COX dan 3PGH.pdb untuk COX-2. Docking ligand uji dibantu dengan *pendrivelinux* memakai PLANTS

Hasil dan Pembahasan: Analisis dengan docking PLANTS menunjukkan bahwa senyawa HP2009 mempunyai skor -77.5886 sedangkan parasetamol mempunyai skor -65.6196 terhadap 1EQH (COX-1). Hal ini menunjukkan bahwa HP2009 lebih stabil interaksinya terhadap COX-1 (1EQH) dibanding senyawa parasetamol. Sedangkan terhadap COX-2 (3PGH) hasil docking PLANTS juga menunjukkan bahwa skor senyawa HP2009 sebesar -79.8435 [interaksinya ditopang oleh 7 gugus yaitu Phe B205,Trp B387, Phe B381, Ser B530, Tyr B385, Leu B352, dan Tyr B348]dan ini lebih stabil dibanding skor parasetamol sebesar -71.0422 [hanya ditopang oleh 5 gugus yaitu Thr 206, Tyr 385, Phe 210, Phe 381, dan Phe 209].. Demikian juga docking terhadap 6COX yang merupakan *space* dari COX-2 yang selektif terhadap inhibisi sintesa Prostaglandin2 menunjukkan interaksi HP2009 lebih stabil (stabil karena ditopang oleh 7 gugus yaitu Tyr 348,Phe 381, Phe 205, Phe 209, Thr 206, Tyr 385, dan Ser 530)dibanding interaksi parasetamol dengan 6COX (hanya ditopang oleh 5 gugus yaitu Phe 209, Tyr 385, Phe 381, Phe 210, dan Thr 206) [-85.1618 < -67.4556].

Kesimpulan: Senyawa HP2009 berdasarkan analisis PLANTS bekerja pada COX-2 pada reseptor 6COX dan interaksinya lebih stabil dibanding parasetamol. Hal ini sesuai dengan uji in vivo bahwa senyawa HP2009 lebih poten sebagai analgetika dibanding parasetamol.

Kata kunci : *COX-2, COX-1, reseptor, 1,3 bis (p-hidroksifenil)urea, parasetamol.*

PENDAHULUAN

Pada saat ini salah satu obat analgetika - antipiretika (mengurangi rasa sakit dan menurunkan demam) yang sering digunakan adalah asetaminofen /parasetamol (nama kimia 4-asetil amino fenol) . Salah satu efek samping asetaminofen adalah hepatotoksik, oleh karena itu label peringatan FDA (Food Drug Administration) untuk asetaminofen terbaca : Peringatan. Jangan diberikan pada anak dibawah 3 tahun atau lebih dari sepuluh hari, kecuali diperintahkan dokter (Doerge, 1982 ; Gilman, 1992).Berbagai penelitian dilakukan untuk memperbaiki efek analgetika antipiretika maupun menghilangkan efek samping tersebut dengan memodifikasi struktur molekulnya. Senyawa yang pernah disintesa antara lain : anisidin , fenaldin ,fenasetin , laktil fenetidil, fenakol, kriolin, p-asetoksiasetanilid, fenetsal dan pentalon. (Doerge,R F , 1982 ; Siswandono , 2000). Van de straat et al (1986) juga telah mensintesa parasetamol. 3 monoalkil dan 3,5 dialkil parasetamol , tetapi sampai sekarang (setelah 20 tahun) belum dapat menjadi obat yang siap dipasarkan dan menggantikan parasetamol (Van de Straat *et al* ,1986). Adnan dkk (1993) juga telah mensintesa 2,6 dimetil 4 hidroksi asetanilid, tetapi hasilnya tidak lebih baik dibanding parasetamol. Hari Purnomo,dkk (2009) telah mensintesis dan menguji aktivitas analgetik senyawa HP2009. Uji aktivitas analgetik dilakukan dengan metode geliat (*writhing test*)

dengan menggunakan rangsang kimia pada mencit. Pada dosis 100 mg/kg, potensi relatif daya analgetik senyawa HP2009 sebesar 1,96 kali lebih besar dibandingkan parasetamol. Selama lebih dari tiga dekade, acetaminophen (INN, parasetamol) telah diklaim bebas dari penghambatan signifikan prostanooids perifer. Sementara itu, upaya untuk menjelaskan mekanisme pada penghambatan suatu cyclooxygenase pusat (COX) -3 telah ditolak. Baru pada tahun 2008 Burkhard Hinz dkk menemukan bahwa berdasarkan penelitiannya secara in vivo pada manusia terbukti parasetamol bekerja secara selektif melalui inhibisi COX-2. (Burkhard Hinz dkk, 2008).

Penelitian ini bertujuan untuk menerangkan mekanisme kerja senyawa HP2009 dengan metode in siliko menggunakan program PLANTS (Protein Ligand ANT System).

METODE PENELITIAN

Bahan :

Struktur Parasetamol, HP2009, 1EQH.pdb., 3PGH.pdb.

Alat:

Perangkat Keras:

Seperangkat komputer Intel Pentium Dual Core dengan spesifikasi CPU T2080 @ 1.73GHz 795 MHz, 504 MB of RAM.

Perangkat Lunak:

Pendrivelinux

MarvinSketch versi 5.2

YASARA versi 9.10.

PLANTS

MOE

Preparasi Ligan Uji:

Dilakukan preparasi ligan Parasetamol dengan MarvinSketch pada pH 7,4. Ligand disimpan sebagai ligand_2D.mrv . Lakukan *Conformational search*. (Tools > Conformations > Conformers | Klik "OK"). Simpan hasil pencarian konformasi sebagai **ligand** dan tipe file **.mol2**

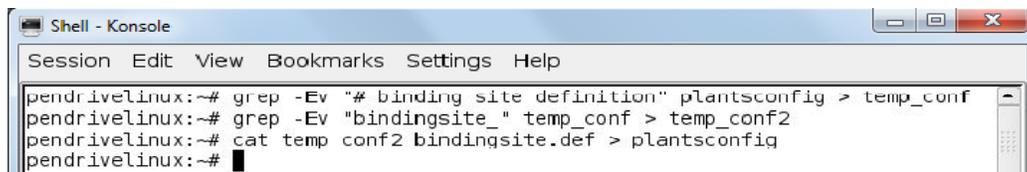
Untuk senyawa HP2009 mengikuti prosedur yang sama.

Preparasi receptor(Protein):

Struktur kompleks protein 1EQH.pdb., 3PGH.pdb. dan 6 COX didapatkan dari Protein Data Bank (PDB) di-download dari situs <http://www.rscb.org/pdb> dipreparasi kembali dengan program YASARA .

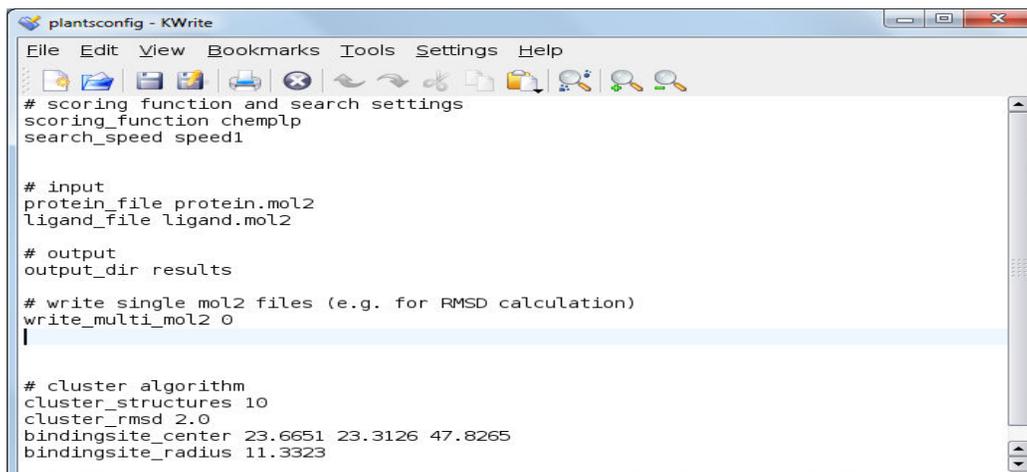
Docking Ligan Uji

1. Dilakukan dengan **pendrivelinux** dengan membuat Kopi file yang dibutuhkan ke **pendrivelinux** .
2. Jika diketahui ada tipe atom yang tidak dikenali PLANTS, maka perlu dilakukan perbaikan secara manual di file **ref_ligand.mol2** dan juga di **ligand.mol2** misalnya mengganti tipe atom untuk sulfur menjadi **S.o2** (tipe atom untuk sulphur di gugus sulfonamida yang dikenali oleh PLANTS).
3. Berdasarkan informasi dari luaran di atas, kita dapat memperbaiki file **plantsconfig** dengan mengganti *binding site definition* menggunakan *command* sebagai berikut:



```
Shell - Konsole
Session Edit View Bookmarks Settings Help
pendriveline:~# grep -Ev "# binding site definition" plantsconfig > temp_conf
pendriveline:~# grep -Ev "bindingsite_" temp_conf > temp_conf2
pendriveline:~# cat temp_conf2 bindingsite.def > plantsconfig
pendriveline:~#
```

4. Maka jika dibuka maka akan didapati file **plantsconfig** (dapat dibuka dengan *command* di **pendriveline: ~# kwrite plantsconfig**) dengan isi sebagai berikut:



```
plantsconfig - KWrite
File Edit View Bookmarks Tools Settings Help
# scoring function and search settings
scoring_function chemplp
search_speed speed1

# input
protein_file protein.mol2
ligand_file ligand.mol2

# output
output_dir results

# write single mol2 files (e.g. for RMSD calculation)
write_multi_mol2 0

# cluster algorithm
cluster_structures 10
cluster_rmsd 2.0
bindingsite_center 23.6651 23.3126 47.8265
bindingsite_radius 11.3323
```

Running Docking Simulation

1. Jalankan **pendriveline** dan ...



```
Shell - Konsole
Session Edit View Bookmarks Settings Help
pendriveline:~# ./PLANTS --mode screen plantsconfig
```

Evaluasi dan Interpretasi Hasil Docking

1. Jalankan **pendriveline** dan ...



```
Shell - Konsole
Session Edit View Bookmarks Settings Help
pendriveline:~# cd results/
pendriveline:~/results# more bestranking.csv
```

1. Akan muncul hasil seperti berikut:

```

TOTAL_SCORE,SCORE_RB_PEN,SCORE_NORM_HEVATOMS,SCORE_NORM_CRT_HEVATOMS,SCORE_NORM_WEIGHT,SCORE_NORM_CRT_WE
NTACT,EVAL,TIME
_entry_00001_conf_01,-71.0726,-61.0726,-2.73356,-23.9908,-0.159271,-9.30065,-20.6152,-2.53831,2494056,28
_entry_00002_conf_01,-71.2824,-61.2824,-2.74163,-24.0616,-0.159741,-9.32811,-20.6861,-2.5458,2451474,27.
_entry_00003_conf_01,-71.5106,-61.5106,-2.75041,-24.1386,-0.160252,-9.35797,-20.7631,-2.55395,2383183,26
_entry_00004_conf_01,-70.7438,-60.7438,-2.72092,-23.8798,-0.158534,-9.25763,-20.5043,-2.52657,2317052,25
_entry_00005_conf_01,-70.8182,-60.8182,-2.72378,-23.9049,-0.158701,-9.26736,-20.5294,-2.52922,2324731,25
_entry_00006_conf_01,-70.835,-60.835,-2.72442,-23.9106,-0.158738,-9.26955,-20.535,-2.52982,2385560,26.66
_entry_00007_conf_01,-71.155,-61.155,-2.73673,-24.0186,-0.159455,-9.31143,-20.6431,-2.54125,2187512,24.4
_entry_00008_conf_01,-70.9584,-60.9584,-2.72917,-23.9522,-0.159015,-9.28571,-20.5767,-2.53423,2346414,26
_entry_00009_conf_01,-71.2642,-61.2642,-2.74093,-24.0554,-0.1597,-9.32572,-20.6799,-2.54515,2504638,27.8
_entry_00010_conf_01,-70.6335,-60.6335,-2.71667,-23.8426,-0.158287,-9.24319,-20.467,-2.52263,2374182,26.
pendrive@linux:~/results#

```

2. Dari hasil diatas maka diketahui bahwa dari 10 input konformasi yang kita submit ke simulasi, konformasi ke-3 memberikan hasil dengan skor terendah (dapat dikatakan yang “terbaik”). Kopi file terkait ke C:/docking_gratis

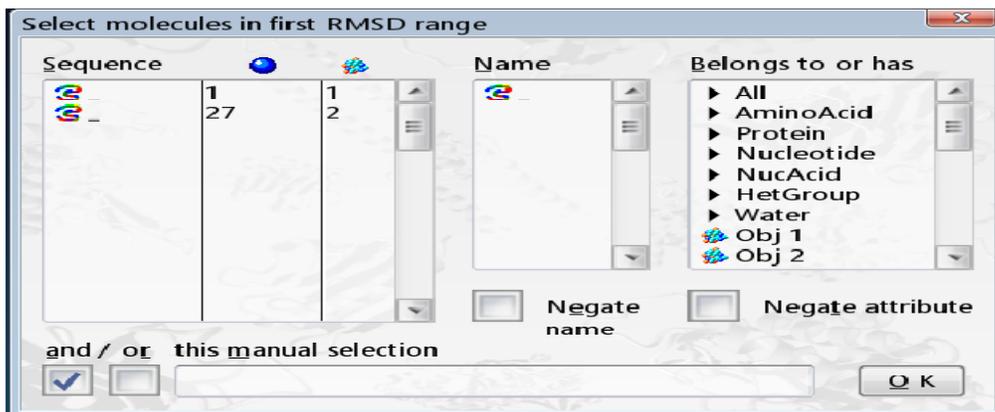
```

pendrive@linux:~/results# cp *_entry_00003_conf_01.mol2 /mnt/win/docking_gratis/
pendrive@linux:~/results#

```

3. Jalankan YASARA. Load **ref_ligand.mol2** dan file hasil *docking* yang dikopikan di C:/docking_gratis ke YASARA. Disimpan sebagai YASARA scene di C:/docking_gratis dengan nama **align.sce**, *delete* atom hydrogen (YASARA| Edit > Delete > Hydrogens) dan hitung RMSD *pose* hasil *docking* dengan referensi hasil eksperimen/struktur kristal.

a. Analyze > RMSD of > Molecules ... akan muncul jendela seperti berikut dua kali. Pada saat muncul pertama pilih **sequence** atas atau **sequence** dengan kolom 3 bernomor 1. Pada kemuculan kedua pilih **sequence** atas atau **sequence** dengan kolom 3 bernomor 2. Sementara **Name** dan **Belongs to or has** dibiarkan apa adanya.



b. Lalu akan muncul jendela seperti dibawah ini. Pastikan semua opsi **unchecked** kecuali opsi di bawah tulisan “Molecule”.

c. Klik “OK”

5. Akan muncul jendela *command line* dari YASARA di bagian bawah menampakkan hasil kalkulasi RMSD.

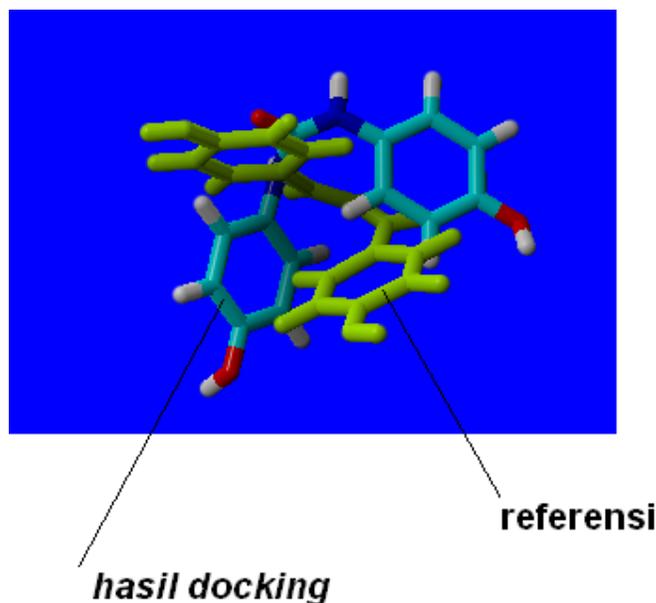
60 Hz	Mem98	Sys L	
			YASARA View
WARNING - Calculating RMSD between different residues			'S58 701' and 'UNK 1'
WARNING - Calculating RMSD between different residues			'S58 701' and 'UNK 1'
WARNING - Calculating RMSD between different residues			'S58 701' and 'UNK 1'
WARNING - Calculating RMSD between different residues			'S58 701' and 'UNK 1'
Molecule _ and Molecule _ have 1.2176 A RMSD			
>			

6. *Root mean square distances (RMSD) heavy atoms* senyawa hasil *docking* dengan referensinya sebesar 1.2176 angstrom. Sebuah protokol diterima bila RMSD *heavy atoms* hasil *docking* dibandingkan dengan referensinya kurang dari 2.0 angstrom.

Catatan:

REMINDER. Berbeda dengan aplikasi visualisasi lain seperti MOE dan PyMOL, di YASARA molekul akan mengalami perpindahan koordinat 3D jika digeser atau diubah posisinya secara visual. **RMSD menjadi tidak valid kalau senyawa pernah digeser di YASARA.**

7. Dengan sedikit konfigurasi dan *play around* di YASARA dan MS-paint, maka dapat diperoleh gambar di bawah ini. Senyawa dengan atom karbon berwarna *biru muda* merupakan senyawa referensi sedangkan senyawa dengan atom karbon biru merupakan senyawa hasil *docking*.



Gambar 1. Senyawa hasil *docking* dibanding senyawa referensinya

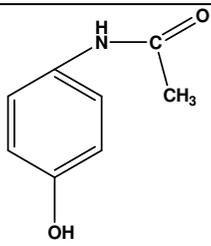
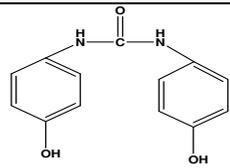
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisis *docking* seperti terlihat pada Tabel 1. Dari hasil *docking* terlihat bahwa senyawa HP2009 mempunyai skor -77.5886 (interaksinya didukung oleh 11 asam amino yaitu Thr 212, Tyr 385, Ile 444, Met 391, His 388, Asn 382, Phe 210, Phe 381, Val 447, His 386, Asp 450 dan Val 447) sedangkan parasetamol mempunyai skor -65.6196 terhadap 1EQH (COX-1) (interaksinya hanya didukung oleh 4 asam amino :Ser 530, Tyr 385, Phe 381, dan Gly 526).Hal ini menunjukkan bahwa HP2009 lebih stabil interaksinya terhadap COX-1 (1EQH) dibanding senyawa parasetamol. Sedangkan terhadap COX-2 (3PGH) hasil *docking* PLANTS juga menunjukkan bahwa skor senyawa HP2009 sebesar -79.8435 [interaksinya ditopang oleh 7 gugus yaitu Phe B205, Trp B387, Phe B381, Ser B530,

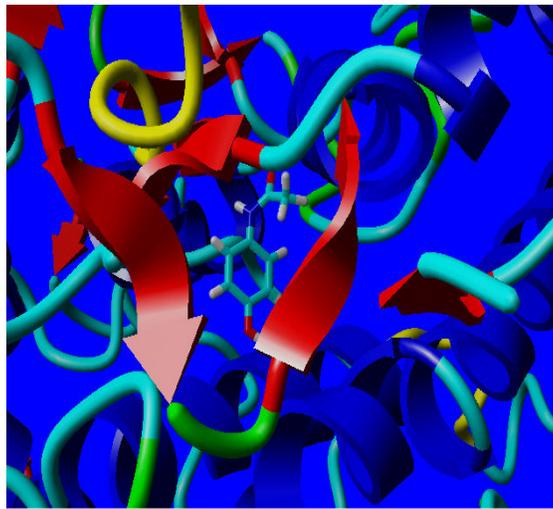
Tyr B385, Leu B352, dan Tyr B348] dan ini lebih stabil dibanding skor parasetamol sebesar -71.0422 [hanya ditopang oleh 5 gugus yaitu Thr 206, Tyr 385, Phe 210, Phe 381, dan Phe 209].. Demikian juga *docking* terhadap 6COX yang merupakan *space* dari COX-2 yang selektif terhadap

inhibisi sintesa Prostaglandin₂ menunjukkan interaksi HP2009 lebih stabil (stabil karena ditopang oleh 7 gugus yaitu Tyr 348, Phe 381, Phe 205, Phe 209, Thr 206, Tyr 385, dan Ser 530)dibanding interaksi parasetamol dengan 6COX (hanya ditopang oleh 5 gugus yaitu Phe 209, Tyr 385, Phe 381, Phe 210, dan Thr 206) [-85.1618 < -67.4556]. Dari ketiga pdb terlihat bahwa yang paling stabil HP2009 berinteraksi dengan 6COX dengan skore -85.1618 .

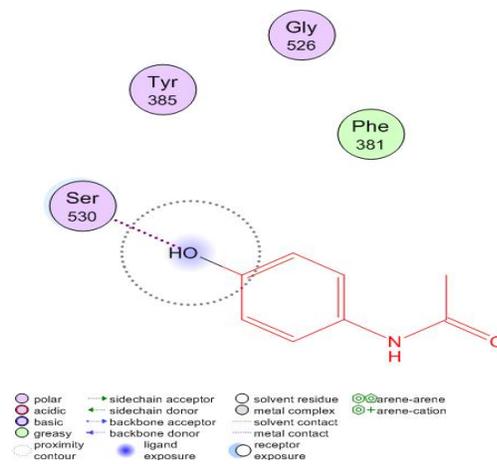
Tabel 1. Skore *docking* parasetamol dan HP2009 terhadap COX-1 dan COX-2

Senyawa	Docking thd COX-1 1EQH (skore)	Docking thd COX-2 3PGH (skore)	Docking thd COX-2 (6COX) (skore)
 Parasetamol	-65.6196 (3)	-71.0422 (9)	-67.4556 (8)
 HP2009	-77.5886 (8)	-79.8435 (2)	-85.1618 (9)
LIGAND	flurbiprofen	flurbiprofen	parabromo-phenylpyrazole
BEST RANKING	-94.7612 (3)	-88.7327 (3)	-71.4036 (3)
RMSD	2.4625 A	1.8723 A	1.2183 A

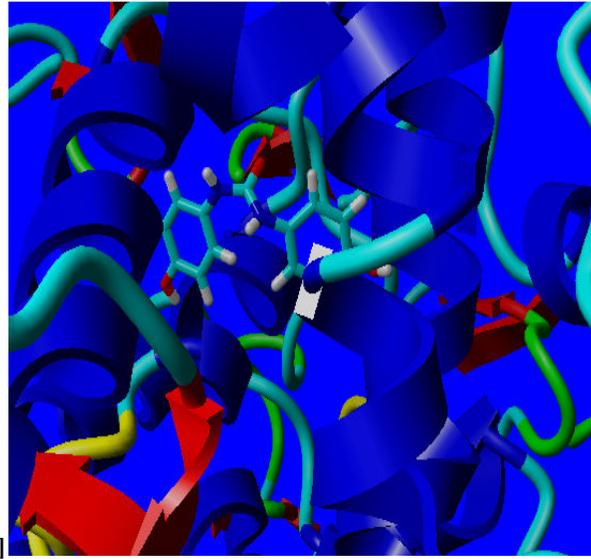
Berikut ditampilkan Gambar interaksinya.



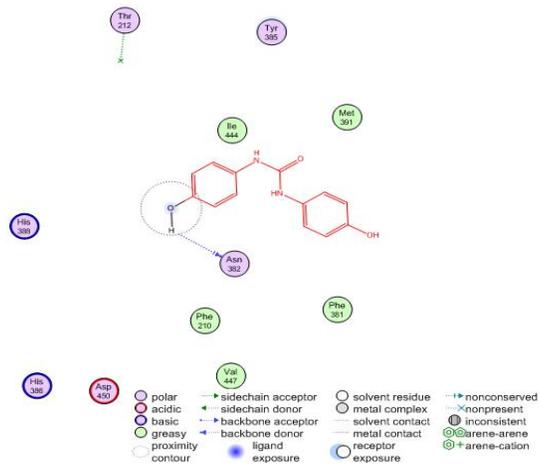
Gambar2. Interaksi parasetamol dengan 1EQH [software YASARA]



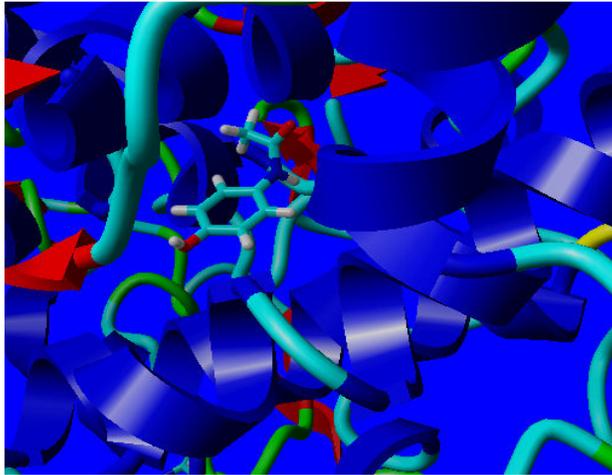
Gambar 3 Interaksi parasetamol dengan 1EQH [software MOE]



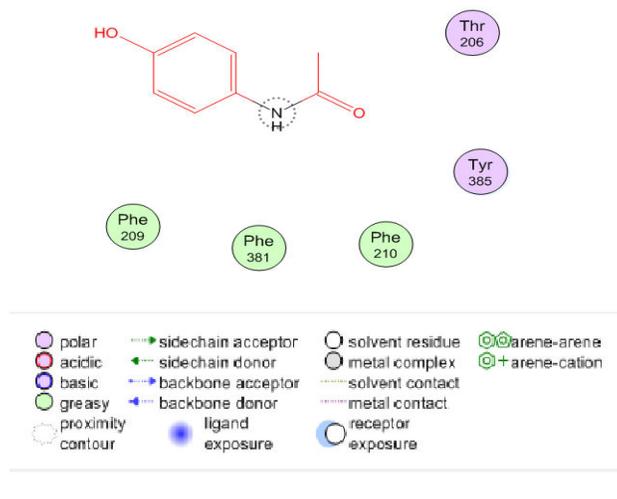
Gambar 4. Interaksi HP2009 dengan 1EQH [software YASARA]



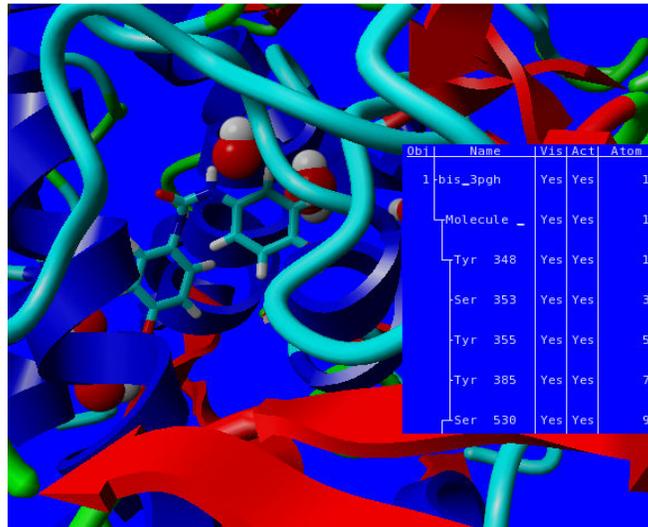
Gambar 5. Interaksi HP2009 dengan 1EQH [software MOE]



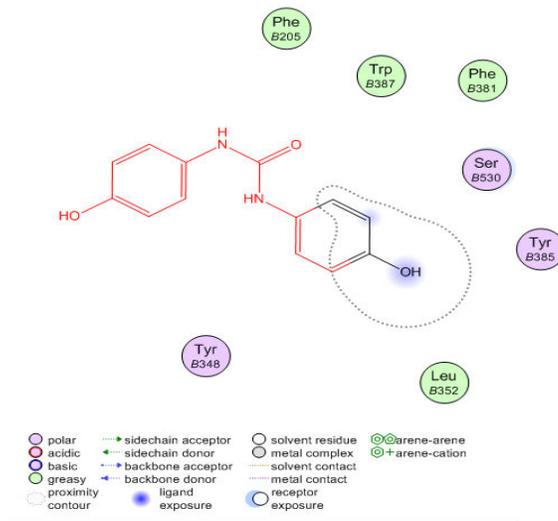
Gambar 6. Interaksi parasetamol dengan 3PGH [software YASARA]



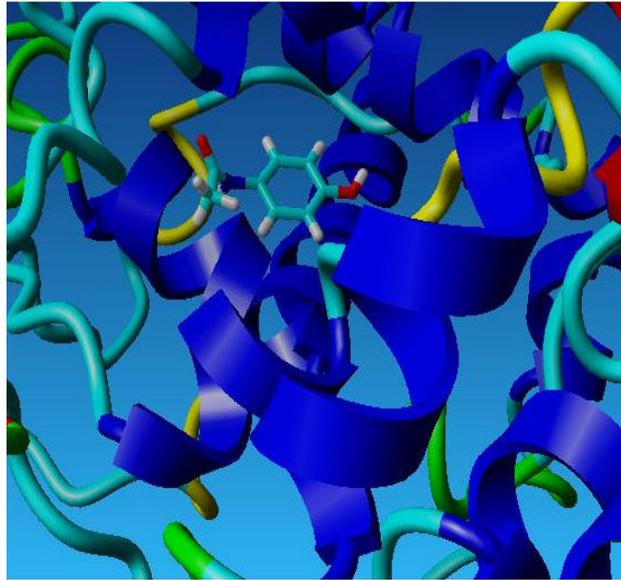
Gambar 7. Interaksi parasetamol dengan 3PGH [software MOE]



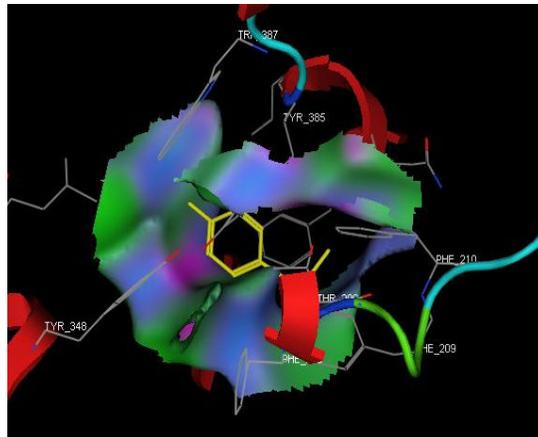
Gambar 8. Interaksi HP2009 dengan 3PGH [software YASARA]



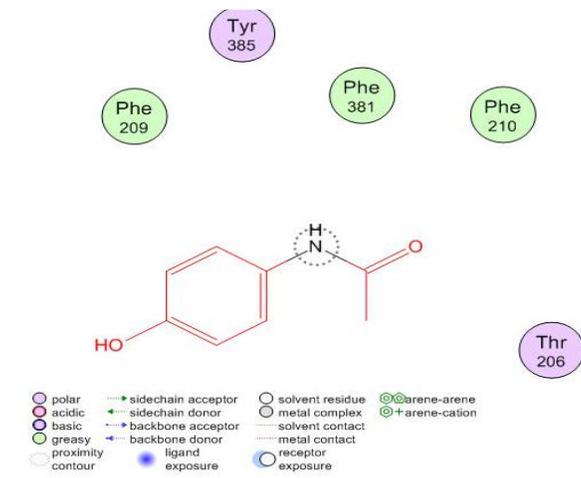
Gambar 9. Interaksi HP2009 dengan 3PGH [software MOE]



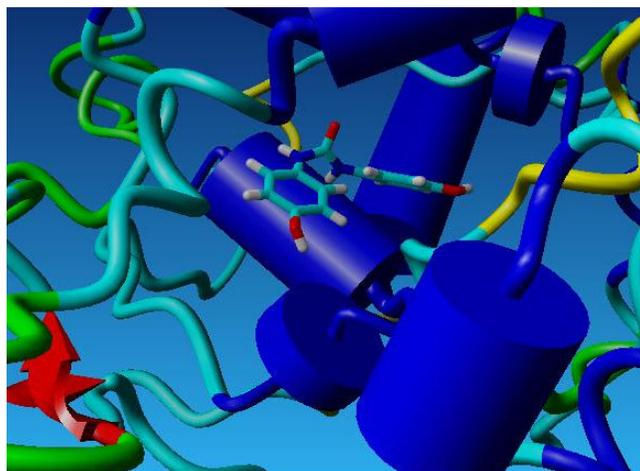
Gambar 10. Interaksi parasetamol dengan 6COX [software YASARA]



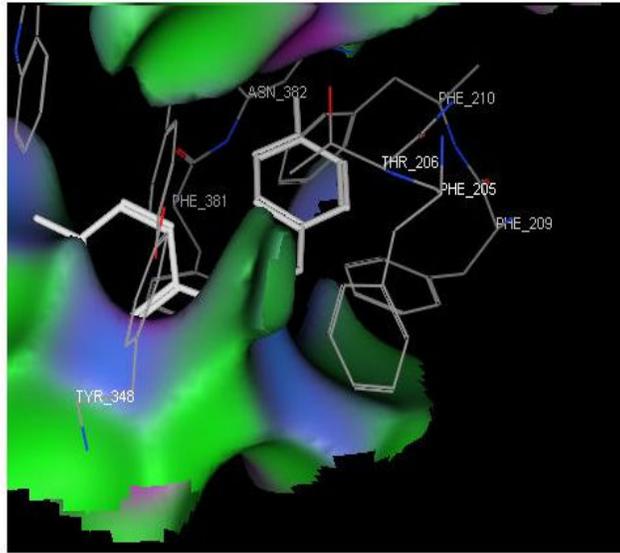
Gambar 11. Interaksi parasetamol dengan *pocket* 6COX [software MOE]



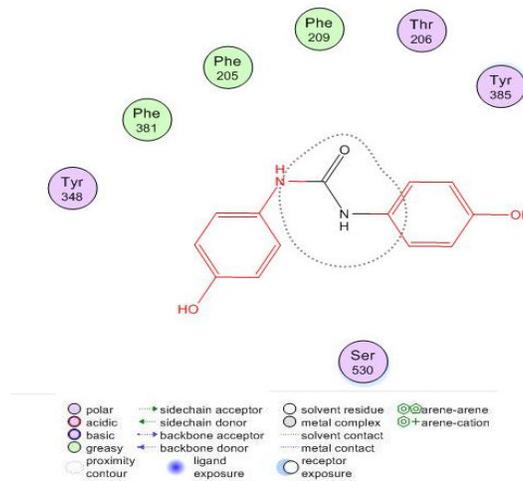
Gambar 12. Interaksi parasetamol dengan 6COX [software MOE]



Gambar 13. Interaksi HP2009 dengan 6COX [software YASARA]



Gambar 14. Interaksi HP2009 dengan *pocket* 6COX [software MOE]



Gambar 15. Interaksi HP2009 dengan 6COX [software MOE]

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Senyawa HP2009 berdasarkan analisis PLANTS bekerja pada COX-2 pada reseptor 6COX dan interaksinya lebih stabil dibandingkan dengan parasetamol. Hal ini sesuai dengan uji *in vivo* bahwa senyawa HP2009 lebih poten sebagai analgetika dibanding parasetamol. Dengan demikian analisis *docking* dengan PLANTS ini sejalan atau sesuai dengan penelitian *in vivo* yang menyimpulkan senyawa HP2009 mempunyai aktivitas analgetik yang lebih poten dibanding parasetamol.

a. Saran

Perlu analisis *docking* untuk menjelaskan mengapa HP2009 mempunyai efek samping hepatotoksik yang lebih kecil dibanding efek samping hepatotoksik parasetamol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada:

LPPM UGM yang telah membiayai penelitian ini sekaligus menjadi Pemegang hak Paten : Senyawa Analgetika-Antipiretika Baru : 1,3 bis(parahidroksifenil)urea dengan Nomor Permohonan Paten S00201000257 Tertanggal 22 Desember 2010.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnan AZ, Manjang Y, Rozani F, 1993, “*Sintesis Senyawa Analgetika Baru : 2,6 dimetil 4 hidroksi acetanilida*”, dalam “Prosiding Seminar nasional Hasil Penelitian Perguruan Tinggi”, Buku IV, hal. 15-27
- Adnan AZ, Manjang Y, Rozani F, Almahdy, 2007.” *Synthesis of 2,6-dimethyl-4-hydroxyacetanilide A New Analgesic Expected Compound* “, The Henk Timmerman International Seminar On Pharmacology, Philadelphia,
- Creswell, C.J., Runquist, O.A., and Campbell, M.M., 1972, “ *Spectrum Analysis of Organic Compounds- An Introductory Programmed Text* “, Burgess Publishing Company, Minneapolis
- Doerge, R F , 1982 ,’ *Wilson and Gisvold’s Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* ‘, 8 th ed, p.85, J P Lippincott, Philadelphia.
- Gilman, A G, 1992,’ *Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics*’, 8 ed, vol 2,p. , MacMillan Publishing Co, New York.
- Hinz, B.; Cheremina, O.; Brune, K. (2008). "Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man.". *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* **22** (2): 383–390. doi:10.1096/fj.07-8506com. PMID 17884974. edit
- <http://www.google.co.id/search?q=callista+jerman+cluster+8+&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:id:official&client=firefox-a> diakses pada tanggal 13 Nop 2010
- Jerman,C.,2009,Acetaminophen modification in an attempt to lessen the liver damsgewhile retaining drugs function..claster 8, UC Davis
- Katzung,B. G., 2007, Basic & Clinical Pharmacology , 10th Ed. The McGraw_Hill Companies,
- Nagini, M., Reddy G.V., hemalatha G. R., Guruprasad L,Reddanna P, 2006, Functional Correlation of Cyclooxygenases-1,2and 3 from amino acid sequences and three dimensional model Structures, Indian Journal of Chemistry , vol.45A, january,pp.188-193
- Purnomo, H., Suryaning P.M., Supardjan A.M., 2009,”*Disain Molekul 1,3 bis(4-hidroksifenil)urea Sebagai Analgetika Kompetitor Parasetamol*” Kongres Nasional ISFI XVIII- Kongres Ilmiah ISFI XVII, ISFI, Jakarta, 7-9 Des 2009.
- Yuniarti, N., Mukaromah,S., Purnomo, H., 2009,”Analgesic Efficacy of Orally Administered 1,3-Bis(4-hydroxyphenylurea) in Mice”*The International Seminar on Advanced Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy UGM, Yogyakarta, Indonesia, October 5-6, 2009*
- Silverman, R. B., 1992, “*The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*” , p.19, Academic Press, San Diego.
- Van de Straat R, De Vries J, Kulkens T et al, 1986, “Paracetamol, 3- monoalkyl and 3,5 dialkyl derivatives”, *Biochem. Pharmacol*,**35** ; p. 3693-3699.
- Van de Straat, R, 1987, ‘ Paracetamol-Induced Hepatotoxicity and Prevention by Structural Modification- A Molecular Toxicological Study’, *Dissertation*, Free University Press, Amsterdam.p.37-38.

Korespondensi :

Drs. Hari Purnomo, M.S., Apt.

Laboratorium Farmakokimia

Fakultas Farmasi UGM

Sekip Utara, Yogyakarta 55281

E-mail : hapepeha@yahoo.com ; hari_farmasi@ugm.ac.id

HP : 081227910358

Notulen :

Komentar Saran : kesulitan menggunakan Yasara, saran ada program gratis lain yaitu SIMERA, PAYMON

Pertanyaan:

1. a. Kenapa diberi nama HP29
b. Rencana kedepan, untuk menjadi produk?
2. pengujian ketoksitasnya karena senyawa HP 29 lebih poten daripada parasetamol dalam hal ketoksitasannya
3. Pengujian in vivo mengenai ketoksitasannya

Jawaban

1. Karena ide asli dari Pak Hari. Rencana kedepan masih butuh penelitian
2. Uji yang disarankan adalah uji metabolit, LD 50, dll. Penelitian baru uji ketoksitasannya saja.
3. Bu TrianaGSPT dan preparat jaringan hepar dan dari komputasi

AKTIVITAS PENANGKAPAN RADIKAL 3,6-BIS-[(3-HIDROKSI-3,5-DIMETILFENIL)METILIDEN]PIPERAZIN-2,5-DION DAN 3,6-BIS[(4-HIDROKSI-3-METOKSIFENIL)METILIDEN]PIPERAZIN-2,5-DION TERHADAP RADIKAL 2,2-DIFENIL-1-PIKRILHIDRAZIL (DPPH)*

RADICAL SCAVENGING ACTIVITY OF 3,6-BIS-[(3-HIDROKSI-3,5-DIMETILFENIL)METILIDEN]PIPERAZIN-2,5-DION AND 3,6-BIS[(4-HIDROKSI-3-METOKSIFENIL)METILIDEN]PIPERAZIN-2,5-DION ON 2,2-DIFENIL-1-PIKRILHIDRAZIL (DPPH)*

Broto Santoso²⁾ dan Supardjan AM¹⁾

*) Artikel ini merupakan bagian dari tesis program S2 Farmasi di Universitas Gadjah Mada (UGM)

¹⁾Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²⁾Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Jl. Achmad Yani – Tromol Pos I, Pabelan Kartasura Sukoharjo 57162

Korespondensi: *broto.santoso@gmail.com*

ABSTRAK

Analog kurkumin: turunan PGV dan turunan piperazindion diketahui mempunyai aktivitas sebagai antikanker. Penyakit kanker dapat dipicu oleh adanya senyawa radikal bebas yang menyerang sel jaringan pada manusia. Dua senyawa turunan piperazindion, PGV-0, PGV-1, kurkumin, dan vitamin E diuji aktivitas penangkapan radikalnya terhadap DPPH. Penelitian ini dilakukan dengan menentukan panjang gelombang (λ) maksimum DPPH, mendapatkan waktu inkubasi untuk masing-masing reaksi semua senyawa uji dengan DPPH, hasil pengukuran serapan senyawa uji plus DPPH dinyatakan dalam persen penangkap radikal (%PPR), yang selanjutnya dilakukan analisis regresi linear untuk menentukan nilai IC_{50} , *antiradical power* (ARP), dan *antioxidant efficiency* (AE). Senyawa analog kurkumin turunan piperazindion: 3,6-bis[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden]piperazin-2,5-dion mempunyai aktivitas antioksidan dengan %PPR: 1,568 mg% mendekati nilai %PPR PGV-1 (1,505 mg%). Namun nilai ini masih di bawah dari %PPR kurkumin dan vitamin E (1,250 dan 0,884 mg%). Secara berurutan besaran nilai ARP dan AE vitamin E, kurkumin, PGV-1 dan 3,6-bis[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden]piperazin-2,5-dion adalah 1,131 (11,31); 0,800 (0,94); 0,664 (0,66); dan 0,638 (mg%)⁻¹ (0,47 (mg%.menit)⁻¹). Namun senyawa PGV-0, dan 3,6-bis-[(3-hidroksi-3,5-dimetilfenil)metiliden]piperazin-2,5-dion tidak diperoleh nilai IC_{50} , ARP, dan AE dikarenakan besaran kelarutannya sudah terlampaui.

Kata Kunci: piperazindion, antioksidan, penangkapan radikal, kurkumin, DPPH

Pendahuluan

Kanker muncul ketika sel keluar dari nilai batas normal pertumbuhan dan mulai membelah diri dengan tidak terkendali atau kemampuan sel dalam mengendalikan pertumbuhannya telah lenyap (Alison, 2004). Hal ini dikarenakan jaringan dan lemak diinisiasi oleh reaksi oksidasi suatu radikal bebas yang mengakibatkan rusaknya membran sel, protein, dan enzim-enzim sel (Florence, 1995). Peristiwa ini merupakan tahapan awal dari kemunculan karsinogenesis. Proses karsinogenesis ini dapat ditekan dan dicegah dengan pemberian senyawa kemopreventif antioksidan (Sies *et al.*, 1992). Kanker harus menjadi perhatian khusus karena di Indonesia sendiri diprediksikan akan ada 170-190 kasus kanker baru setiap 100 ribu orang setiap tahunnya (Tjindarbumi dan Mangunkusumo, 2002) sehingga pengembangan dan penemuan senyawa antioksidan yang poten perlu dilakukan terus menerus.

Analog kurkumin PGV-1 memiliki aktivitas antioksidan dan aktivitas penghambatan terhadap beberapa sel kanker lebih baik dibanding kurkumin (Da'i *et al.*, 2007; 2004; 2003; Meiyanto *et al.*, 2003). Beberapa turunan piperazindion yang merupakan analog kurkumin ternyata juga memiliki

aktivitas antitumor yang lebih baik dibandingkan dengan vinkristin pada beberapa sel kanker (leukemia, kolon, sistem syaraf pusat) (Andreani *et al.*, 2008).

Aktivitas penangkapan radikal bebas sebagai parameter adanya sifat antioksidan suatu senyawa telah dilakukan pada 3,6-bis-[(3-hidroksi-3,5-dimetilfenil)metiliden]piperazin-2,5-dion dan 3,6-bis[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden] piperazin-2,5-dion terhadap radikal bebas DPPH. Kedua senyawa hasil sintesis tersebut merupakan turunan piperazindion analog kurkumin yang diasumsikan memiliki kemampuan penangkapan radikal bebas seperti yang dimiliki senyawa penuntunnya.

Metodologi Penelitian

Alat yang digunakan antara lain seperangkat alat-alat gelas (Pyrex), neraca analitik (kepekaan 0,1 mg dengan minimal penimbangan 10 mg); spektrometer UV-Vis (Shimadzu-Mini UV-Vis), *stopwatch*, spektrometer UV-Vis (Shimadzu-Mini UV-Vis), mikropipet (Secorex), *yellow*, dan *blue tip*.

Bahan yang digunakan adalah vitamin E (p.a., Sigma), 3,6-bis-[(3-hidroksi-3,5-dimetilfenil)metiliden]piperazin-2,5-dion dan 3,6-bis[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden]piperazin-2,5-dion (hasil sintesis), kurkumin (p.a. Sigma), PGV-0 dan PGV-1 (hasil sintesis dari Muhammad Da'i), etanol (p.a., Merck), dan DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) (p.a., Merck).

Metode kerja

Pembuatan larutan pereaksi DPPH. Serbuk kristal berwarna gelap 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ditimbang seksama 19,76 mg, kemudian dilarutkan dengan etanol p.a hingga 100,0 mL, sehingga diperoleh konsentrasi 0,05 mM dan disimpan dalam wadah gelap di almari es (Sreenivasan *et al.*, 2007).

Penentuan panjang gelombang (λ) maksimum DPPH. Larutan stok DPPH 0,05 mM sebanyak 1,0 mL dimasukkan dalam labu takar 5,0 mL. Selanjutnya ditambah etanol p.a hingga tanda, dan diukur absorbansinya pada daerah panjang gelombang 300-800 nm terhadap blanko etanol p.a, kemudian hasil diplotkan dalam bentuk grafik antara panjang gelombang dengan absorbansi sehingga diperoleh absorbansi maksimum pada daerah panjang gelombang sinar tampak (400-800 nm).

Penentuan waktu inkubasi terhadap stabilitas penurunan warna pereaksi DPPH ketika reaksi penangkapan radikal DPPH telah berlangsung sempurna. Larutan stok DPPH 0,05 mM sebanyak 1,0 mL; 0,100 mL sampel (3,6-bis-[(3-hidroksi-3,5-dimetilfenil)metiliden] piperazin-2,5-dion, 3,6-bis[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden] piperazin-2,5-dion, kurkumin, PGV-0, PGV-1 dan vitamin E sebagai pembanding positif) 0,1 % b/v dilarutkan dalam etanol p.a hingga 5,0 mL kemudian disonikasi selama 30-60 detik dan diukur pada panjang gelombang (λ) maksimum, diplotkan harga absorbansi terhadap waktu.

Penentuan aktivitas penangkapan radikal DPPH. Aktivitas penangkapan radikal DPPH oleh 3,6-bis-[(3-hidroksi-3,5-dimetilfenil)metiliden] piperazin-2,5-dion, 3,6-bis[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden] piperazin-2,5-dion, kurkumin, PGV-0, PGV-1 dan vitamin E dilakukan dengan cara sebagai berikut: beberapa seri konsentrasi (4-6 seri) dari larutan stok 0,1 % b/v masing-masing senyawa ditambah 1,5 mL DPPH 0,05 mM dan dilarutkan etanol p.a hingga 5,0 mL. Campuran disonikasi selama 30 detik dan didiamkan (dalam ruangan gelap) selama waktu inkubasi. Absorbansi seri larutan diukur pada panjang gelombang maksimum terhadap blanko etanol p.a. sebagai pelarut. Larutan kontrol DPPH (1,50 mL larutan stok DPPH 0,05 mM ditambahkan etanol p.a. hingga 5,0 mL) juga diukur besaran absorbansi yang diperolehnya.

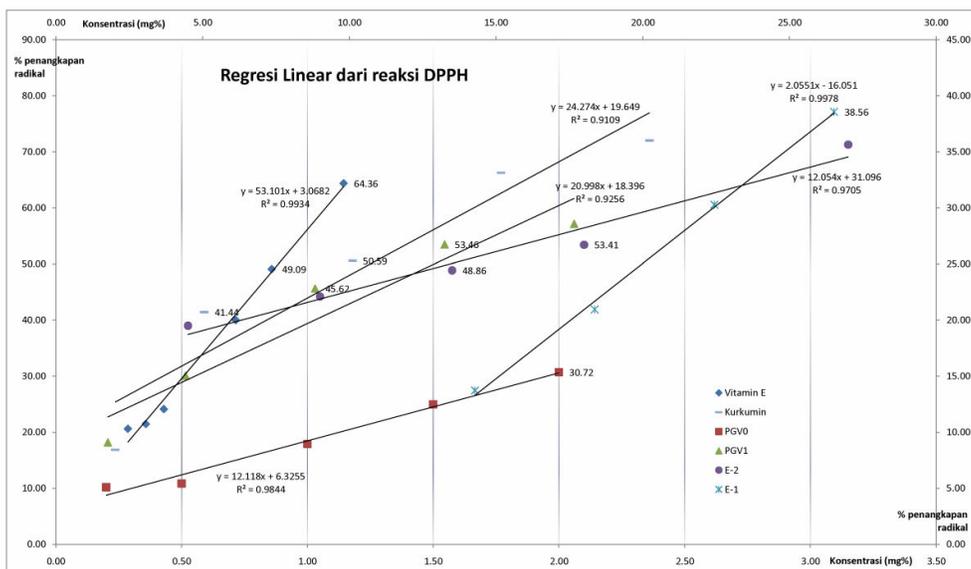
Analisis data. Besarnya aktivitas penangkap radikal dihitung sebagai %PPR yang diturunkan menjadi IC_{50} , ARP, dan AE. Nilai IC_{50} adalah konsentrasi larutan senyawa uji yang memberikan % aktivitas

penangkapan radikal sebesar 50% (dapat meredam 50% dari konsentrasi awal DPPH) dibanding kontrol. Data %PPR yang diperoleh diplotkan menjadi persamaan garis linier antara kadar (x) terhadap persen penangkapan radikal (y). Nilai IC₅₀ merupakan parameter terhadap besarnya aktivitas antioksidan, kecilnya nilai IC₅₀ menandakan aktivitas antioksidan yang besar dan sebaliknya (Musialik dan Litwinienko, 2005; Molyneux, 2004; Bondet *et al.*, 1997; Brand-Williams *et al.*, 1995).

Hasil dan Pembahasan

Panjang gelombang maksimum yang didapatkan adalah sebesar 519 nm sehingga untuk uji penangkapan radikal bebas dengan DPPH selanjutnya akan menggunakan panjang gelombang maksimum ini. Waktu inkubasi ditentukan dengan cara mengukur absorbansi larutan campuran senyawa uji dengan DPPH secara per satuan waktu sehingga diperoleh absorbansi yang stabil (penurunan intensitas warna radikal DPPH). Waktu yang dibutuhkan untuk tercapainya reaksi yang sempurna (*steady state*) untuk meredam radikal DPPH sejumlah 50% dari konsentrasi awal disebut dengan TIC₅₀.

Setiap senyawa yang diujikan, dicari konsentrasi yang dibutuhkan untuk menurunkan serapan DPPH sebesar 50% atau lebih agar tidak terjadi ekstrapolasi. Hasilnya berupa persamaan garis regresi linear pada **Gambar 1**. Senyawa PGV-0, dan 3,6-bis-[(3-hidroksi-3,5-dimetilfenil) metiliden]piperazin-2,5-dion ternyata tidak memiliki aktivitas penangkapan radikal terhadap DPPH (**Tabel 1**). Hasil yang diperoleh untuk PGV-0 semakin menguatkan bahwa bahwa PGV-0 tidak mempunyai aktivitas antioksidan atau penangkap radikal seperti yang telah pernah diinformasikan oleh Yuniarti *et al.* (2007).



Gambar 1. Pola regresi linear dari reaksi DPPH dengan senyawa Vitamin E, Kurkumin, PGV-0, PGV-1, E-2, dan E-1 pada λ 519 nm, x dalam mg% dan y adalah % penangkapan radikal.

Aktivitas antioksidan melalui mekanisme penangkapan radikal DPPH (%PPR), nilai ARP dan AE dari vitamin E, kurkumin, PGV-1 dan 3,6-bis-[(3-hidroksi-3,5-dimetilfenil) metiliden]piperazin-2,5-dion secara berurutan adalah 0,884 (1,131; 11,31); 1,250 (0,800; 0,94); 1,505 (0,664; 0,66); dan 1,568 mg% (0,638 (mg%)⁻¹; 0,47 (mg%.menit)⁻¹).

Tabel 1. Hasil pengukuran uji aktivitas antioksidan vitamin E, kurkumin, PGV-0, PGV-1, 3,6-bis-[(3-hidroksi-3,5-dimetilfenil)metiliden]piperazin-2,5-dion (E-1), dan 3,6-bis[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden]piperazin-2,5-dion (E-2) dengan metode DPPH.

nama senyawa	persamaan regresi linear	IC ₅₀ (mg%)	ARP (1/IC ₅₀)	AE (1/IC ₅₀ ·TIC ₅₀)
vitamin E	y = 53,101x + 3,0682 (r = 0,9934)	0,884	1,13	11,31
kurkumin	y = 24,274x + 19,649 (r = 0,9109)	1,250	0,800	0,94
PGV-0*	y = 12,118x + 6,3255 (r = 0,9844)	-	-	-
PGV-1	y = 20,998x + 18,396 (r = 0,9256)	1,505	0,664	0,66
E-1*	y = 2,0551x - 16,051 (r = 0,9978)	-	-	-
E-2	y = 12,054x + 31,096 (r = 0,9705)	1,568	0,638	0,47

*konsentrasi untuk nilai 50% penangkapan radikal tidak tercapai dikarenakan batas kelarutan senyawa telah terlampaui. TIC₅₀ diperoleh dari waktu inkubasi reaksi masing-masing senyawa dengan DPPH.

Aktivitas antioksidan dari PGV-0 dan 3,6-bis-[(3-hidroksi-3-metoksifenil) metiliden]piperazin-2,5-dion tidak diperoleh nilai IC₅₀-nya dikarenakan kelarutan dari keduanya sudah terlampaui (jenuh/saturated). Selain itu kemampuan penangkapan radikal DPPH gugus hidroksil benzen 3,6-bis-[(3-hidroksi-3-metoksifenil) metiliden] piperazin-2,5-dion diganggu oleh adanya dua gugus metil yang sangat sterik. Hal berbeda terjadi pada 3,6-bis-[(3-hidroksi-3,5-dimetilfenil) metiliden]piperazin-2,5-dion, adanya gugus hidroksil dan metoksi memudahkan dalam penangkapan radikal DPPH.

Kesimpulan

Senyawa 3,6-bis[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden]piperazin-2,5-dion mempunyai aktivitas antioksidan dengan %PPR: 1,568 mg% mendekati nilai %PPR PGV-1 (1,505 mg%). Namun nilai ini masih di bawah dari %PPR kurkumin dan vitamin E (1,250 dan 0,884 mg%). Secara berurutan besaran nilai ARP dan AE vitamin E, kurkumin, PGV-1 dan 3,6-bis[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden] piperazin-2,5-dion adalah 1,131 (11,31); 0,800 (0,94); 0,664 (0,66); dan 0,638 (mg%)⁻¹ (0,47 (mg%.menit)⁻¹). Namun senyawa PGV-0, dan 3,6-bis-[(3-hidroksi-3,5-dimetilfenil) metiliden]piperazin-2,5-dion tidak diperoleh nilai IC₅₀, ARP, dan AE dikarenakan besaran kelarutannya sudah terlampaui.

Daftar Pustaka

Alison, M., Ed. 2004, *The Cancer Handbook*, John Wiley & Sons, Inc.
 Andreani, A., Burnelli, S., Granaiola, M., Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M., Varoli, L., Landi, L., Prata, C., Berridge, M. V., Grasso, C., Fiebig, H.-H. dan Kelter, G.,

- 2008, Antitumor Activity of Bis-indole Derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, **51**(15): 4563-4570.
- Bondet, V., Brand-Williams, W. dan Berset, C.**, 1997, "Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity using the DPPH.Free Radical Method." *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie*, **30**(6): 609-615.
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E. dan Berset, C.**, 1995, "Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity." *Lebensm. Wiss. Technol.*, **28**: 25-30.
- Da'i, M., Meiyanto, E. dan Supardjan**, 2003, "Aktivitas antiproliferatif Kurkumin Terhadap Sel Raji." *Pharmacoon*, **3**(2).
- Da'i, M., Meiyanto, E. dan Supardjan**, 2004, "Efek Antiproliferatif Pentagamavunon-0 Terhadap Sel Myeloma." *Sains Kesehatan*, **17**(1).
- Da'i, M., Supardjan, Meiyanto, E. dan Jenie, U. A.**, 2007, "Isomers Geometric dan efek sitotoksik pada sel T47D dari analog kurkumin PGV-0 and PGV-1." *Majalah Farmasi Indonesia*, **18**(1): 40-47.
- Florence, T. M.**, 1995, "The role of free radicals in disease." *Aust N Z J Ophthalmol.*, **23**(1): 3-7.
- Meiyanto, E., Supardjan dan Da'i, M.**, 2003, "Efek Antiproliferatif Pentagamavunon-0 Terhadap Sel HeLa." *Gama Sains*, **3**.
- Molyneux, P.**, 2004, "The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity." *Songklanakarin J. Sci. Technol.*, **26**(2): 211-219.
- Musialik, M. dan Litwinienko, G.**, 2005, "Scavenging of dpph• Radicals by Vitamin E Is Accelerated by Its Partial Ionization: the Role of Sequential Proton Loss Electron Transfer." *Organic Letters*, **7**(22): 4951-4954.
- Sies, H., Stahl, W. dan Sundquist, A. R.**, 1992, "Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids." *Ann N Y Acad Sci*, **669**: 7-20.
- Sreenivasan, A., Menon, V. P., Periaswamy, V. dan Rajasekaran, K. N.**, 2003, "Protection of pancreatic b -cell by the potential antioxidant bis-o-hydroxycinnamoyl methane, analogue of natural curcuminoid in experimental diabetes." *J Pharm Pharmaceut Sci*, **6**(3): 327-333.
- Tjindarbumi, D. dan Mangunkusumo, R.**, 2002, "Cancer in Indonesia, Present and Future." *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **32**(suppl_1): S17-21.
- Yuniarti, N., Widodo, Lukman Hakim, L., Supardjan, Agung Endro Nugroho, A.E., dan Istyastono, E.P.**, 2007, Efek Penangkapan Radikal Hidroksil Garam Kalium dari 1,5-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on dalam laporan *Kemajuan Terkini Riset Universitas Gadjah Mada*, LPPM-UGM, Yogyakarta, 47-53.

Notulen :

Pertanyaan:

1. PGV-0 kurang akti, PGV-1. Hasil docking PGV 1 ke arah CDK4
2. Pemilihan senyawa, bertujuan sebagai antiradikal bebas saja atau akan kearah kemoterapi kanker?

Jawaban:

1. cincin tengah yang diubah dari N heterosiklik Tubulin pada sel T47D yang bertanggungjawab adalah mikrotubul (dari penelitian Pak Da'i) sehingga penelitian ini lebih ditekankan ke arah tubulin
2. anti radikal bebas karena penyebabnya karsinogenesis dan uji lebih mudah ke arah antioksidan. Awalnya analognya kurkumin, andriani *et al* sebagai acun dan penelitian ini mengubah cincin tengah dari analog kurkumin. Dari penelitian PGV-0 tidak memiliki antioksidan namun bisa sebagai antikanker

Saran:

antioksidan sebagai kemopreventif kanker. Karena kanker adalah hasil modifikasi sel. Sehingga jika menginginkan penelitian yang bertujuan sebagai antikanker, harus adanya pengujian sitoksisitas dari senyawa tersebut dan penekanan mekanisme repair dan penekan sistem imun Sehingga kemungkinan PGV-0 mempunyai mekanisme sebagai kemopreventif. Sehingga saran Pak Jadi jika ingin dilakukan sebagai antikanker diperlukan uji sitoksisitas yang lebih fokus ke arah penghambatan kanker.

MOLEKULAR DOCKING DENGAN METODE MOLEGRO VIRTUAL DOCKER EKSTRAK AIR *Psidium guajava* DAN *Citrus sinensis* PADA TIROSINASE SEBAGAI PEMUTIH KULIT

Ayik Rosita Puspaningtyas¹), Dewi Yuliana²)

¹Dosen Jurusan Kimia, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember

²Dosen Jurusan Biomedik, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makasar

Corresponding author. Tel/Fax : 08123473390/0331-324736

ABSTRAK

Kami telah melakukan *docking* molekul dengan menggunakan *Molegro Virtual Docker* pada ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan jeruk manis (*Citrus sinensis*) sebagai inhibitor pada enzim tirosinase dengan kontrol positif vitamin C dalam upaya mencari agen *whitening agent*. Berdasarkan penelitian sebelumnya kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) adalah 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, 3-hidroksi-2-butanon, dan vitamin C sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) adalah limonen, linalol, dan vitamin C. Pada penelitian ini didapatkan hasil pada kandungan utama ekstrak air buah *Psidium guajava* memiliki ikatan yang lebih baik sebagai inhibitor enzim tirosinase daripada *Citrus sinensis* dan vitamin C yang dapat dilihat dari *Moldock score* dan *Rerank score* berturut turut -107,806 dan -52,9507 yang artinya memiliki energi yang lebih rendah sehingga lebih stabil dalam pengikatannya. Hasil sama ditunjukkan dari uji *in vitro* pada ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dengan IC_{50} 0,26 mM sedangkan ekstrak air jeruk manis (*Citrus sinensis*) IC_{50} 31,07 mM. Hal ini juga didukung data ikatan hidrogen kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon dengan asam amino tirosinase antara lain *Gly 200*, *Pro 201*, *Gly 196*, *Phe 197*, dan *Asn 205* sedangkan 3-hidroksi-2-butanon mengikat asam-asam amino *Gly 200*, *Phe 197*, dan *Asn 205*. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa interaksi ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) terhadap enzim tirosinase lebih harmonis daripada vitamin C dan kandungan utama ekstrak air jeruk manis (*Citrus sinensis*).

Kata kunci: *Psidium guajava*, *Citrus sinensis*, tirosinase, vitamin C dan *docking* Molekul.

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara tropis yang kaya akan sinar matahari sepanjang tahun. Sinar matahari memiliki peran penting bagi kehidupan seluruh makhluk hidup di bumi. Bagi manusia, sinar matahari berguna untuk mengubah pro vitamin D₃ (7-dehidrokolesterol) di epidermis menjadi vitamin D pada pembentukan tulang (6). Namun di sisi lain, paparan sinar matahari yang berlebihan juga dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan bagi kulit manusia seperti terjadinya penuaan dini, kanker kulit dan hiperpigmentasi (5).

Hiperpigmentasi merupakan suatu gangguan pigmentasi kulit berupa peningkatan produksi melanin yang mengakibatkan pigmentasi lokal atau *spot* di kulit. Gambaran hiperpigmentasi adalah warna kulit yang lebih gelap daripada keadaan normal (5). Pembentukan melanin pada prinsipnya merupakan suatu upaya perlindungan kulit dari efek buruk radiasi ultraviolet sinar matahari dan menentukan warna kulit. Meskipun demikian, kadar melanin yang berlebihan maupun akumulasi melanin akibat hiperpigmentasi seringkali menimbulkan permasalahan estetika sehingga penanganan hiperpigmentasi menjadi sangat penting, antara lain dengan menggunakan bahan pemutih kulit.

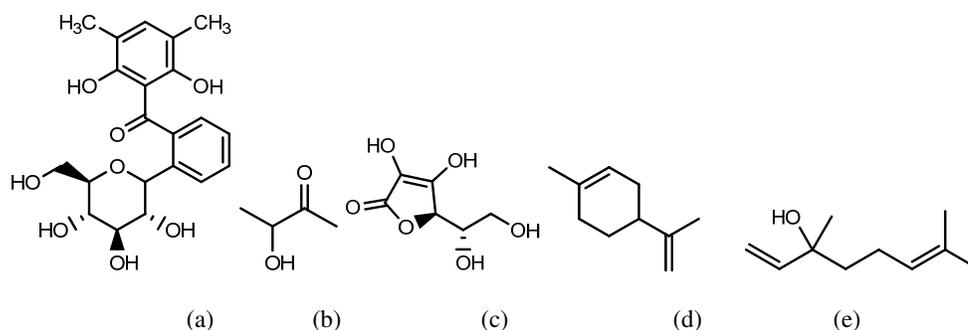
Saat ini, banyak beredar produk pemutih kulit di pasaran dengan berbagai bahan aktif pemutih kulit dan dengan mekanisme kerja yang beragam. Prinsip utama kerja bahan pemutih kulit adalah menghambat pembentukan melanin atau melanogenesis sehingga kulit menjadi lebih cerah dan tampak lebih putih. Pembentukan melanin dapat dihambat dengan berbagai cara yaitu dengan menghambat aktivitas tirosinase. Bahan pemutih kulit yang dapat menghambat aktivitas tirosinase diantaranya asam kojat, hidrokuinon, arbutin, aloesin, vitamin C, asam sinamat, dan asam salisilat (4).

Tidak semua bahan pemutih kulit dalam produk pemutih kulit aman digunakan serta tidak menimbulkan efek samping bagi kulit. Pemakaian hidrokuinon, asam azelaik, asam kojat, dan *Alpha*

Hydroxy Acids (AHAs) yang umum digunakan dalam produk pemutih kulit pada jangka panjang serta dengan dosis besar dapat mengakibatkan iritasi, rasa terbakar, dermatitis kontak atau peradangan alergi akut, kerusakan kulit, bahkan kanker kulit (6,13,20). Oleh sebab itu, perlu dilakukan pengembangan senyawa pemutih kulit yang aman, diantaranya dengan menggunakan bahan alam. Berdasarkan penelitian sebelumnya kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) adalah 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, 3-hidroksi-2-butanon, dan vitamin C sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) adalah limonen, linalol, dan vitamin C (8,9,12,15).

Tirosinase (1.14.18.1) merupakan enzim utama dalam melanogenesis yang terdapat dalam melanosit atau sel pigmen. Fungsi tirosinase adalah mengkatalisis reaksi dalam biosintesis melanin dari tirosin melalui reaksi biokimia di dalam melanosit (10,16,19).

Meskipun inhibitor tirosinase tidak mewakili target baru dalam pengembangan obat namun penelitian tentang inhibisi terhadap enzim tirosinase terus meningkat. Salah satunya adalah penelitian tentang ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan jeruk manis (*Citrus sinensis*). Gambaran yang unik pada enzim tirosinase adalah selektivitas dalam penghambatannya karena enzim mempunyai *active site* dan kofaktornya yang berupa logam Cu^{2+} . Hal ini dapat menjadi target rancangan obat rasional dan efektif untuk obat inhibitor tirosinase sebagai pemutih kulit dalam kosmetik. Saat ini, pendekatan *docking* molekul telah banyak digunakan dalam rancangan obat modern untuk membantu memahami interaksi obat-reseptor. Telah banyak ditunjukkan dalam literatur bahwa teknik komputasi dapat mendukung dan membantu desain senyawa untuk mendapatkan inhibitor yang lebih ampuh melalui mekanisme interaksi obat-reseptor. Namun, sejauh ini, belum ada laporan tentang penerapan metodologi *docking* molekuler untuk memahami pengikatan ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan jeruk manis (*Citrus sinensis*) (18).



Gambar 1. Struktur kimia (a) 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, (b) 3-hidroksi-2-butanon, (c) vitamin C, (d) limonen, (e) linalool.

Molekular *docking* adalah alat utama dalam biologi molekular struktural dengan bantuan komputer untuk desain suatu obat. Tujuan dari *docking* protein dan ligan yaitu untuk memprediksi model yang mengikat ligan pada daerah yang dominan yang dikenal dengan protein pada struktur tiga-dimensi. Dalam penelitian ini digunakan *docking* secara cepat dan fleksibel untuk mempelajari dan memprediksi orientasi dan afinitas ikatan dari ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan jeruk manis (*Citrus sinensis*) dengan menggunakan *Molegro Virtual Docker*. Penelitian ini dilakukan untuk memahami bentuk-bentuk interaksi dari 2 senyawa ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan jeruk manis (*Citrus sinensis*) terhadap enzim tirosinase dibandingkan dengan senyawa vitamin C yang sudah terbukti sebagai pemutih kulit.

METODE PENELITIAN

Perangkat keras dan perangkat lunak

Molegro Virtual Docker 2008 [<http://www.molegro.com>] dan [Sybil2] adalah digunakan untuk pemodelan molekuler pada workstation dengan prosesor dual core.

Struktur Molekul dan Optimasi

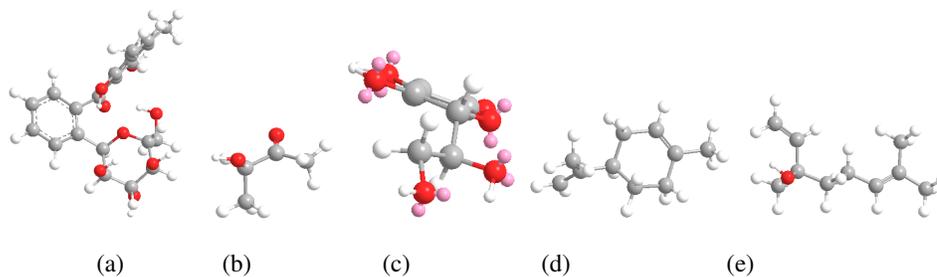
Struktur dari semua senyawa kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon, sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool digambar dengan menggunakan ChemBio Draw Ultra 11.0 2008 (<http://www.chemoffice.com>). Struktur isomer geometri senyawa kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon, sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool selanjutnya dioptimalkan dengan menggunakan ChemBio 3D Ultra 11.0 2008. Struktur protein pada enzim tirosinase (PDB kode 3NQ1) diperoleh dari Bank Data Protein ([Http://www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)).

Molecular docking

Docking molekul ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan jeruk manis (*Citrus sinensis*) ke tempat sisi aktif enzim tirosinase dilakukan dengan menggunakan *docking* modern *Molegro Virtual Docker* dengan mesin tersedia dengan Sybil2. ([Http://www.molegro.com](http://www.molegro.com)). Algoritma ini memanfaatkan sebuah rongga deteksi algoritma (*cavity*) untuk mendeteksi tempat ikatan protein sebagai potensi daerah pada sisi aktif untuk berikatan dengan obat (ligan). Penyaringan bentuk ligan yang paling stabil dikombinasikan dengan MM2 dengan pencarian konformasi untuk menghasilkan ligan pose yang konsisten dengan bentuk sisi aktif dari protein (enzim tirosinase). Calon pose yang diminimalkan energinya dalam sisi aktif menggunakan metode berbasis grid untuk mengevaluasi interaksi energi protein-ligan yang disimpan dalam Mol2. *Docking* dilakukan dengan pengaturan standar non Ligand pada *Molegro Virtual Docker* dengan 5 *cavity* namun yang digunakan *cavity* 3 (volume 40,448) untuk protein enzim tirosinase dengan grid resolusi 0.30 dengan parameter iterasi maksimal 1500 dan ukuran populasi maksimal 50 serta dengan *pose generation* dengan energi 100.00. Selain itu evolusi simpleks yang digunakan pada *max step* 300 dan *distance faktor* 1.00.

Fungsi Penilaian (Skor)

Bentuk konformasi yang telah *didocking* lebih lanjut dicetak menggunakan penilaian yang berbeda fungsi yang tersedia dalam [Sybil2]. Algoritma *Molegro Virtual Docker* menggunakan fungsi penilaian internal dimana *DockScore* digunakan untuk memilih dan kembali membedakan posisi untuk setiap senyawa. *DockScore* adalah bidang gaya sederhana berdasarkan penilaian fungsi yang memperkirakan energi dari interaksi energi summing ligan/protein dan energi internal dari ligan. Medan gaya pada *Molegro Virtual Docker* digunakan untuk menyelesaikan parameter elektrostatik untuk *DockScore*. Posisi putatif 3D menghasilkan skor yang disimpan dalam file Sybil2. Setiap *docking* yang diminimalkan, murni menggunakan *DockScore*, mekanika molekul dari fungsi penilaian yang digunakan dalam penelitian ini dan pose ini kemudian disajikan untuk masing-masing fungsi penilaian lainnya seperti *Rerank Score*, *RMSD(Root Mean Standard Deviation)* dan *H Bond*. Gambar 1 menunjukkan bentuk 3D yang disimpan dalam Sybil2.



Gambar 2. Bentuk 3D ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan jeruk manis (*Citrus sinensis*) yang disimpan dalam Sybil2. Struktur kimia (a) 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, (b) 3-hidroksi-2-butanon, (c) vitamin C, (d) limonen, (e) linalool.

Protein

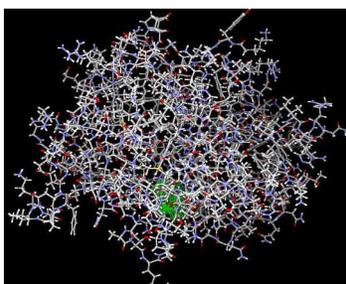
Struktur enzim tirosinase (PDB kode 3NQ1) kompleks dengan klasifikasi yang beresolusi-tinggi ($2,30 \text{ \AA}$) sinar X dengan kompleks *Kojic Acid* diimpor ke Sybil2 dan ligan diekstraksi untuk meninggalkan suatu rongga. Simulasi ikatan dilakukan dengan substrat *Kojic Acid* dan tanpa molekul,air untuk menjelaskan peran hambatan terhadap tirosinase untuk pengikatan kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon, sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampai saat ini struktur beberapa kristal enzim tirosinase dengan klasifikasi reseptor *oxydoreductase* dalam kompleks dengan inhibitor substrat *Kojic Acid* yang memberikan informasi tentang tempat lokasi dan komposisi ruang ikatan inhibitor dan kesempatan untuk menggunakan enzim/protein dalam konformasi fungsional. Dalam penelitian ini kami menggunakan struktur sinar X *oxydoreductase* dalam kompleks terner dengan substrat *Kojic Acid* (PDB kode 3NQ1) untuk uji *docking*.

Validasi metode *docking*.

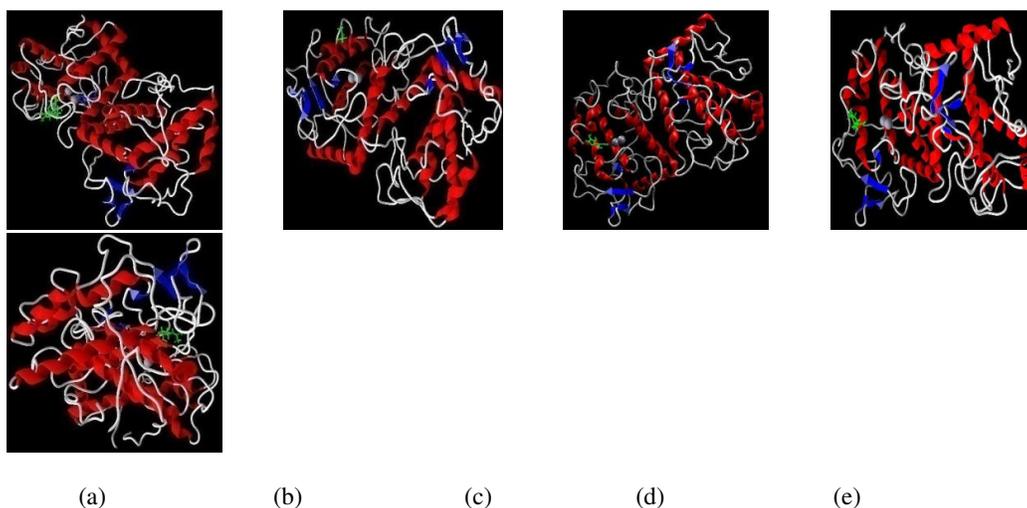
Untuk memastikan bahwa orientasi ligan dan posisi yang diperoleh dari studi *docking* dan untuk melihat perilaku dalam model pengikatan inhibitor dengan ligan dengan menggunakan program *Molegro Virtual Docker* maka parameternya harus terlebih dahulu divalidasi pada struktur Kristal yang digunakan ((PDB kode 3NQ1 dengan jumlah atom 2321). Ligan KOJ 1351 (A) dengan enzim tirosinase dalam konformasi yang ditemukan dalam struktur kristal kompleks dengan ligan, diekstraksi dan dimasukkan ke tempat sisi aktif yang sesuai dalam pengikatan untuk menentukan kemampuan ligan dalam mereproduksi orientasi dan posisi inhibitor yang diamati pada struktur kristal di dalam *cavity*. Hasil kontrol *docking* menunjukkan bahwa dengan program *Molegro Virtual Docker* orientasi optimal inhibitor dapat ditentukan yang terikat kompleks dengan *active* KOJ 1351 (A) yang terdiri 10 atom yang ditunjukkan pada Gambar 3 yaitu pada *cavity* 3 (volume 40,448) pada protein A (3NQ1) pada struktur kristal enzim tirosinase.



Gambar 3. Struktur kristal enzim tirosinase yang berikatan dengan kompleks ligan pada cavity 3

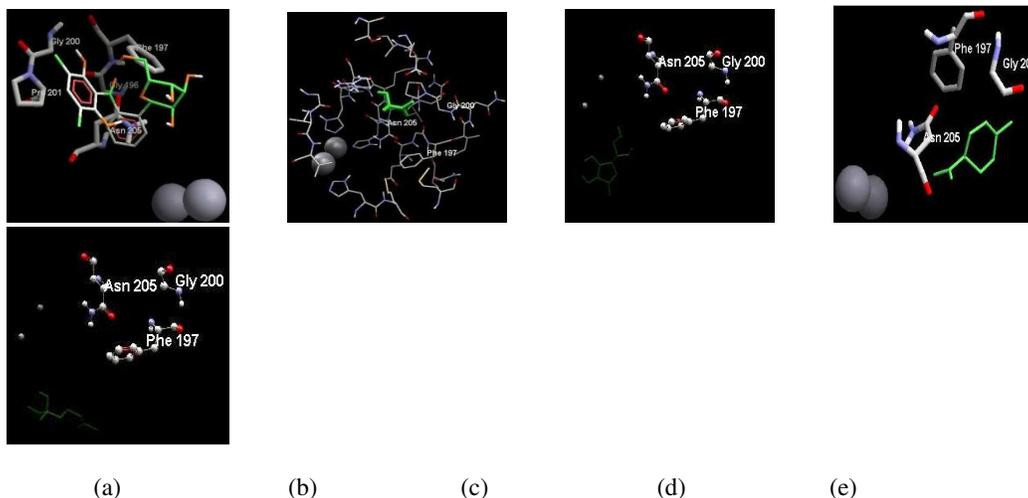
Interaksi model antara kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon, sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool dengan enzim tirosinase

Untuk mempelajari model pengikatan kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon, sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool di sisi aktif pada enzim tirosinase maka simulasi *docking* fleksibel antarmolekul dilakukan melalui program *Molegro Virtual Docker* dan *Dockscore* dihitung dari konformasi stabil dari inhibitor enzim tirosinase kompleks. Semua senyawa pada dataset itu dimasukkan ke dalam sisi aktif pada enzim tirosinase, menggunakan protokol yang sama. Enzim tirosinase terdiri dari 2 protein dan yang digunakan adalah protein A. Enzim tirosinase adalah sebuah monomer terdiri dari sebuah lipatan α/β . Lembaran besar β dari tumpukan monomer satu sama lain untuk membentuk antarmuka dimer. Dimer ini berisi dua sisi aktif dimana satu di masing-masing monomer. Hal ini terlihat pada Gambar 4 enzim tirosinase dengan kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon, sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool.



Gambar 4. Bentuk pita asam-amino dari enzim tirosinase yang berikatan dengan kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*). (a) 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, (b) 3-hidroksi-2-butanon, (c) vitamin C, (d) limonen, (e) linalool

Sisi aktif enzim tirosinase pada kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon dengan asam amino tirosinase antara lain *Gly 200*, *Pro 201*, *Gly 196*, *Phe 197*, dan *Asn 205* sedangkan 3-hidroksi-2-butanon mengikat asam-asam amino *Gly 200*, *Phe 197*, dan *Asn 205*. Sisi aktif enzim tirosinase pada kandungan utama ekstrak air buah jeruk (*Citrus sinensis*) limonen dengan asam amino tirosinase antara lain *Gly 200*, *Phe197*, *Asn 205* sedangkan linalool mengikat asam-asam amino yang sama yaitu *Gly 200*, *Phe197*, *Asn 205*. Hal ini terlihat pada Gambar 5 dan Tabel 1 yaitu terbentuknya ikatan hidrogen antara enzim tirosinase dengan kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon, sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool.

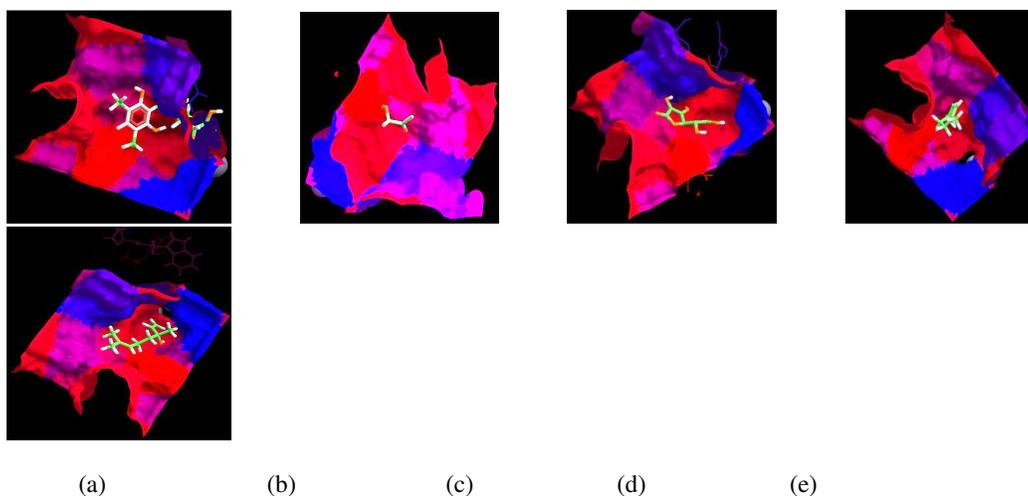


Gambar 5. Interaksi ikatan hidrogen dari enzim tirosinase yang berikatan dengan kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*). (a) 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, (b) 3-hidroksi-2-butanon, (c) vitamin C, (d) limonen, (e) linalool

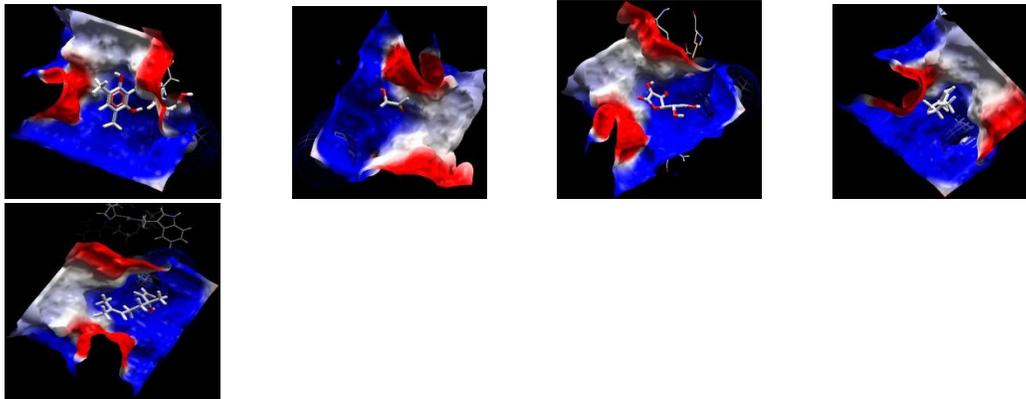
Tabel 1. Interaksi ikatan hidrogen antara Ligan (kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*)) dengan Reseptor enzim tirosinase

Nama Senyawa /Ligan	Gly 200	Phe197	Asn 205	Gly 196	Pro 201
2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon	+	+	+	+	+
3-hidroksi-2-butanon	+	+	+	-	-
limonene	+	+	+	-	-
Linalool	+	+	+	-	-
Vitamin C	+	+	+	-	-

Karena sebagian besar residu asam amino pada sisi aktif hidrofobik sehingga mereka terlibat dalam interaksi ikatan hidrofobik kuat dengan kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon, sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool yang terlihat pada Gambar 6 yang terlihat keselarasan interaksi pada ikatan hidrofobik dan elektrostatik pada kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) lebih baik daripada kandungan utama ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*).

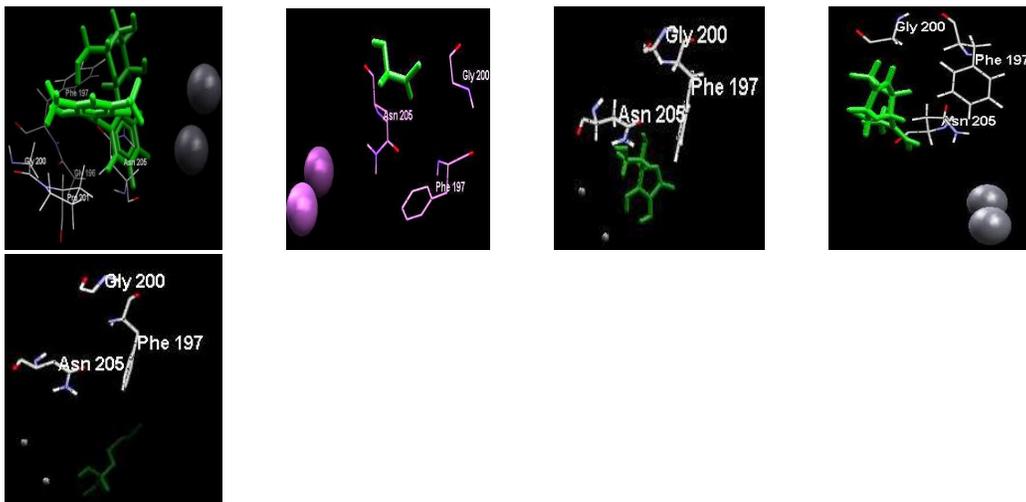


Gambar 6. Interaksi ikatan hidrofob antara enzim tirosinase yang berikatan dengan kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*). (a) 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, (b) 3-hidroksi-2-butanon, (c) vitamin C, (d) limonen, (e) linalool



(a) (b) (c) (d) (e)

Gambar 7. Interaksi ikatan elektrostatis antara enzim tirosinase yang berikatan dengan kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*). (a) 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, (b) 3-hidroksi-2-butanon, (c) vitamin C, (d) limonen, (e) linalool



(a) (b) (c) (d) (e)

Gambar 8. Interaksi ikatan pada posisi yang terorganisasi (pose organized) antara enzim tirosinase yang berikatan dengan kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*). (a) 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, (b) 3-hidroksi-2-butanon, (c) vitamin C, (d) limonen, (e) linalool

Sebagian besar kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon, sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool dan juga protein adalah nonpolar sehingga memanfaatkan sisi hidrofobik rantai pada sisi aktif untuk ikatan. Kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon, sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool mengikat dalam cara yang mirip dengan *Kojic Acid* dan Vitamin C sendiri sebagai senyawa yang sudah terbukti sebagai inhibitor enzim tirosinase dalam menempati

cavity 3 pada bagian cincin aromatis ataupun rantai alifatiknya dan gugus karbonil ke arah pintu masuk rongga untuk membentuk ikatan hidrofobik (7). Cincin aromatis bersifat aktif sehingga kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon dapat mengikat ke sisi aktif enzim tirosinase. Dari studi *docking* kandungan utama ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool menempati inti yang sama pada sisi aktif enzim tirosinase namun nilai *MolDock Score* dan *Rerank Score*nya lebih rendah dibanding kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*). Kehilangan atau penurunan interaksi dapat mengakibatkan penurunan afinitas ikatan pada sisi aktif protein. Korelasi antara skor *docking* dan aktivitas hambatan ditunjukkan dengan nilai *Dock Score*, *Rerank Score* serta parameter fisikokimia kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon, sedangkan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool terlihat pada Tabel 2 dan 3.

Tabel 2. Parameter *docking* Ligan pada sisi aktif enzim tirosinase

Nama Senyawa /Ligan	<i>MolDock Score</i>	<i>Rerank Score</i>	<i>RMSD</i>	<i>HBond</i>
2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon	-107,802	-82,2108	7,49565	-5,03339
3-hidroksi-2-butanon	-52,9507	-42,7666	20,1331	-5,31303
Limonene	-65,1346	-55,2011	20,8624	0
Linalool	-76,9593	-62,5321	9,11606	-3,90414
Vitamin C	-87,9803	-69,9446	6,94160	-8,77158

Tabel 4. Parameter fisikokimia Ligan (kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*))

Nama Senyawa /Ligan	LogP	ClogP	MR	CMR
2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon	0,82	1,90548	106,34	10,304
3-hidroksi-2-butanon	-0,67	-0,2044	22,78	2,2214
limonene	3,01	4,352	46,86	4,5878
linalool	2,55	2,749	50,72	4,9177
Vitamin C	-3,36	-1,7599	36,61	3,6346

LogP, ClogP, MR, and CMR value calculated by ChemBioDraw Ultra Program

Dilihat dari nilai *MolDock Score*, *Rerank Score*, dan parameter fisikokimia menunjukkan bahwa kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon memberikan energi yang lebih rendah sehingga stabil dalam pengikatan dan juga keselarasan. Hal ini selaras dengan nilai parameter fisikokimianya dimana nilai log P kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon yang lebih besar dibanding kandungan utama ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool sehingga mempengaruhi lipofilitasnya yang berhubungan dengan aktivitasnya dimana terlihat pada Tabel 3 (18). Aplikasi penting dari program *docking Molegro Virtual Docker* dalam rancangan obat berdasarkan strukturnya adalah untuk memprediksi aktivitas hambatan

kompetitif pada enzim tirosinase sebagai pemutih kulit dalam menentukan konformasi pengikatan inhibitor dengan sasaran dengan memanfaatkan skor ikatan dimana dari penelitian ini menunjukkan bahwa kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon yang disubstitusi gugus aromatis dan gugus karbonil memberikan hasil ikatan yang lebih baik dibandingkan kandungan utama ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool yang terlihat dari nilai *Moldock score* dan *Rerank score*. Hasil ini sesuai jika dilihat secara 3D ikatan kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon, dan 3-hidroksi-2-butanon pada reseptornya memberikan interaksi yang lebih rendah dibandingkan kandungan utama ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool baik ikatan hidrogen, hidrofobik dan elektrostatisnya. Hal ini juga terlihat pada nilai *Inhibitor Concentration* (IC_{50}) dengan metode Spektrofotometri dimana kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) yaitu 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon memberikan nilai aktivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan kandungan utama ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) yaitu limonene dan linalool yang dapat dilihat pada Tabel 4 (1,2,3,11,14,16,17).

Tabel 4. Hasil Uji Aktivitas Senyawa ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dan ekstrak air buah jeruk manis (*Citrus sinensis*) terhadap enzim tirosinase dengan menggunakan metode Spektrofotometri

Nama Senyawa /Ligan	<i>IC 50</i>
Ekstrak air buah jambu biji (<i>Psidium guajava</i>)	0,26 mM
Ekstrak air buah jeruk manis (<i>Citrus sinensis</i>)	31,07 mM
Vitamin C	0,28 mM

Dari hasil percobaan *docking* kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) sebagai pemutih kulit dengan *Molegro Virtual Docker* maka dapat disimpulkan bahwa interaksi ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) terhadap enzim tirosinase lebih harmonis daripada vitamin C dan kandungan utama ekstrak air jeruk manis (*Citrus sinensis*) yang didukung dengan gambar 3D, nilai *MolDock Score*, *Rerank Score*, dan parameter fisikokimianya.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan hasil pada kandungan utama ekstrak air buah *Psidium guajava* memiliki ikatan yang lebih baik sebagai inhibitor enzim tirosinase daripada *Citrus sinensis* dan vitamin C yang dapat dilihat dari *Moldock score* dan *Rerank score* berturut turut -107,806 dan -52,9507 yang artinya memiliki energi yang lebih rendah sehingga lebih stabil dalam pengikatannya. Hasil sama ditunjukkan dari uji in vitro pada ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dengan IC_{50} 0,26 mM sedangkan ekstrak air jeruk manis (*Citrus sinensis*) IC_{50} 31,07 mM. Hal ini juga didukung data ikatan hidrogen kandungan utama ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) 2,6-dihidroksi-3,5-dimetil-4-O-beta-D-glukopiranosilbenzofenon dengan asam amino tirosinase antara lain *Gly 200*, *Pro 201*, *Gly 196*, *Phe 197*, dan *Asn 205* sedangkan 3-hidroksi-2-butanon mengikat asam-asam amino *Gly 200*, *Phe 197*, dan *Asn 205*. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa interaksi ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) terhadap enzim tirosinase lebih harmonis daripada vitamin C dan kandungan utama ekstrak air jeruk manis (*Citrus sinensis*)

DAFTAR PUSTAKA

1. Anggraini, A. 2008. Skripsi: *Pengaruh Ekstrak Buah Jeruk (Citrus sinensis) terhadap Aktivitas Tirosinase (EC 1.14.18.1)*. Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember
2. Aisyah, S. 2009. Skripsi: *Pengaruh Ekstrak Buah Jambu (Psidium guajava) terhadap Aktivitas Tirosinase (EC 1.14.18.1)*. Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember

3. Boyer, R. F. 1993. *Modern Experimental Biochemistry* 2nd ed. The Benjamin Cumming Publishing Co., California.
4. Briganti, S., Camera, E., and Picardo, M. 2003. *Chemistry and Instrumental Approaches to Treat Hyperpigmentation*. Pigment Cell. Res. 16.
5. Brown, R.G. and Burns, T. 2002. "Lecture Notes on Dermatology". Disadur Zakaria. *Lecture Notes on Dermatologi*. Penerbit Erlangga, Jakarta.
6. Departemen Kesehatan RI. 1985. *Formularium Kosmetika Indonesia*, Jakarta.
7. Fessenden, R. J., dan Fessenden, J. S. 1997. "Fundamentals of Organic Chemistry". Alih bahasa Maun, Sukmariah dkk. *Dasar-dasar Kimia Organik*. Jakarta : Binarupa Aksara, p.2-79
8. Kamath, J. V., Rahul, N., Ashok, C. K., and Lakshmi, S. M. 2008. *Psidium guajava* L. A review. *Int. J. Green Pharm*, 2: 9-12
9. Kamkaen, N., Mulsri, N., and Treesak, C. 2007. *Screening of Some Tropical Vegetables for Anti-tyrosinase Activity*. Thai Pharm Health Sci. J. 2: 15-19.
10. Martoharsono, S. 1985. *Biokimia Jilid 1*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
11. Munoz, F. S., Penafiel R. and Galindo J. D. 1985. *An Electrometric Method for The Determination of Tyrosinase Activity*. *Biochem, J.* 229.
12. Mittal, P., Gupta, V., Kaur, G., Garg, AK., and Sign, A., 2010. Phytochemistry And Pharmacological Activities Of *Psidium Guajava*: A Review, India : Akal College of Pharmacy, UCER, Baba Farid University of Health Sciences and Technical Education, *IJPSR*, 1 (9): 9-19
13. Mitsui, T. 1997. *New Cosmetic Science*. Elsevier Science, Amsterdam.
14. Puspaningtyas, A. R. 2003. Skripsi: Pengaruh Asam 3,4-Dihidroksisinamat dan Asam 4-Hidroksi-3-Metoksisinamat Terhadap Aktivitas Tirosinase. Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya.
15. Qiao, Y., Xie, B.J., Zhang, Y., Zhang, Y., Fan, G., Yao, L.X., and Pan, S.Y., 2008. Characterization of Aroma Active Compounds in Fruit Juice and Peel Oil of Jincheng Sweet Orange Fruit (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) by GC-MS and GC-O, China : College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, *Molecules*, 13:1333-1344
16. Rodriguez, M. O. and Flurkey, W. H. A. 1992. *Biochemistry Project to Study Mushroom TJ*. W. H Freeman and Company, California.
17. Schurink, M. 2007. *Peptides as inhibitors of lipoyxygenase and tyrosinase*. Available from URL: <http://www.library.wur.nl/wda/dissertations/dis4329.pdf> Accessed 15 Mei 2008
18. Siswandono dan Soekardjo, B. 2000^a. *Kimia Medisinal*. Jilid 1 Edisi ke-2. Surabaya : Airlangga University Press, pp.121-132,183
19. Stryer L. 1997. *Biochemistry*, 4th ed. W. H Freeman and Company, California.
20. Zhu, W. and Gao, J. 2008. *The Use of Botanical Extracts as Topical Skin-Lightening Agents for the Improvement of Skin Pigmentation Disorders*. Available from URL: <http://www.nature.com/jidsp/journal/v13/n1/pdf/jidsymp20088a.pdf>. Accessed 11 Mei 2008

Notulen :

Pertanyaan :

1. Energi dibandingkan dengan ligan native
2. kemampuan ekstrak air apakah sama dengan literatur? Apakah metode yang digunakan sama?
3. Uji tirosinase, kandungan utama?

jawaban :

1. senyawanya dielusidsi Kandungan sama dengan review paper? Lebih baik ada analisis kandungan kimianya, misal KLT lebih stabil kandungan jambu biji
2. review.Metode dengan friut juice
3. Review

SINTESIS SENYAWA TETRAHIDRO-A4 (TH-A4) DARI SENYAWA ANALOG SIKLOVALON 2,6-BIS(4'-METOKSIBENZILIDIN) SIKLOHEKSANON (A4)

Ritmaleni, Sardjiman, Septi Embun Sari Ardinova
Fakultas Farmasi UGM, Jogjakarta

ABSTRAK

Siklovalon adalah salah senyawa yang mirip kurkumin (*curcumin-like compound*) dari segi strukturnya. Perbedaan struktur siklovalon dengan kurkumin terletak pada bagian tengah senyawa dimana kurkumin memiliki gugus α,β -diketon sedangkan siklovalon memiliki cincin sikloheksanon sebagai pengganti α,β -diketonnya. Dengan analogi bahwa PGV-0, yang merupakan senyawa mirip kurkumin dapat direduksi menjadi bentuk THPGV-0, maka senyawa analog siklovalon diharapkan juga dapat direduksi menjadi senyawa baru yang memiliki aktivitas yang lebih baik dari *starting materialnya*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mensintesis senyawa tetrahidro-A4 (TH-A4) dari senyawa analog siklovalon 2,6-bis(4'-metoksibenzilidin) sikloheksanon A4.

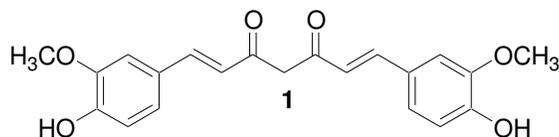
Reaksi reduksi senyawa analog siklovalon dilakukan dengan menggunakan metode hidrogenasi katalitik pada senyawa analog siklovalon A4 menggunakan katalis Pd/C dan gas hidrogen (H_2) pada suhu ruangan. Senyawa TH-A4 yang terbentuk dimurnikan dengan cara rekristalisasi dan uji kemurnian dilakukan dengan metode KLT dan pengukuran jarak lebur. Elusidasi struktur menggunakan metode spektroskopi (GC-MS, UV-Vis, IR, dan 1H -NMR).

Pada penelitian ini diperoleh senyawa **A4** sebanyak 27 % berbentuk kristal putih dengan titik lebur pada 156-157 °C. Hasil elusidasi struktur dengan GC-MS, UV-Vis, IR, dan 1H -NMR menunjukkan bahwa senyawa TH-A4 telah berhasil disintesis.

Kata kunci: reduksi, senyawa analog siklovalon, katalis Pd/C

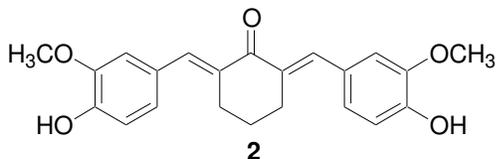
1. Pendahuluan

Kurkumin, **1**, merupakan salah satu senyawa alami yang berasal dari tanaman kunyit dan sudah lama digunakan sebagai obat tradisional di Indonesia. Struktur kimia dari kurkumin, **1**, telah diidentifikasi pada tahun 1973, dan telah dilakukan pula modifikasi struktur terhadap kurkumin, **1**, untuk mendapatkan senyawa yang lebih poten, stabil, aman, efektif, dan memiliki aktivitas yang lebih spesifik (Robinson dkk., 2002).



Gambar 1. Struktur kimia kurkumin

Heksagamavunon-0 (HGV-0), **2**, merupakan suatu siklovalon dan termasuk senyawa mirip kurkumin, **1** (*curcumin-like compound*). Kurkumin, **1**, mengandung bagian α,β diketon sedangkan pada HGV-0, **2**, bagian α,β diketon ini diganti dengan cincin sikloheksanon. Sardjiman (2000) telah berhasil mensintesis 2,6-bis(4'-metoksibenzilidin) sikloheksanon, **A4**.

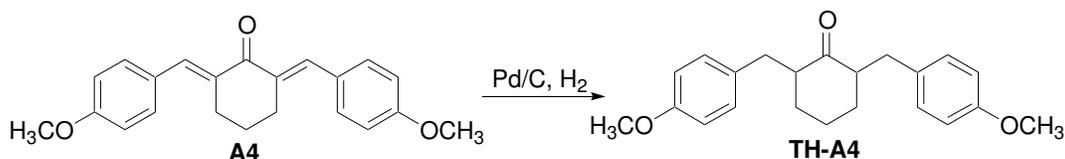


Gambar 2. Struktur kimia HGV-0, suatu siklovalon

Senyawa mirip kurkumin yang lain adalah pentagamavunon-0 (PGV-0). Sintesis tetrahidropentagamavunon-0 (THPGV-0) telah berhasil dilakukan oleh Ritmaleni (2007) melalui reaksi reduksi PGV-0 dengan gas H_2 dan katalis paladium/karbon (Pd/C) dalam pelarut yang sesuai pada suhu

kamar. THPGV-0 memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dari PGV-0 (Ritmaleni dan Simbara, 2010) dan diduga memiliki efek penghambatan siklooksigenase, antiinflamasi yang sama dengan PGV-0.

Jika PGV-0 dapat direduksi menjadi THPGV-0 dan mempunyai aktivitas antioksidan yang lebih baik dari *starting materialnya*, reduksi senyawa analog siklovalon **A4** diharapkan dapat menghasilkan senyawa senyawa **Tetrahidro-A4 (TH-A4)** melalui proses yang sama. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mensintesis senyawa TH-A4.



Skema 1. Senyawa **A.4** dan **TH-A4**

2. Metode Penelitian

a. Bahan

Senyawa analog siklovalon **A4**. Katalis Pd/C 10 mol %, gas hidrogen, kloroform p.a, etanol p.a, CDCl₃, etil asetat, CCl₄, plat KLT silika gel GF 254, KMnO₄, aquades, aseton teknis, kertas saring *Whatman* No.1

b. alat

Labu alas bulat 25 mL, flakon, jarum injeksi, pipet tetes, *magnetic stirrer*, *hot plate*, *glassware*, tabung gas hidrogen, *gas regulator*, selang, balon karet, parafilm. Seperangkat alat KLT yang terdiri dari bejana kromatografi, pipa kapiler dan lampu UV (*Desaga*), *rotary evaporator* (Heidolph VV 200), alat uji titik lebur (*Buchi Melting Point*). *Gas Chromatography* Agilent 6890 N 5975 B MSD *Mass Spectrometry*, spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer *Infra Red Perkin Elmer Spectrum* 100 FTIR, spektrofotometer FT NMR *Hitachi* R-1900 *Permanent Magnet* 90 MHz

c. Cara Penelitian

1. Reduksi senyawa analog siklovalon

Senyawa analog siklovalon yang dihidrogenasi dalam penelitian ini adalah senyawa **A4** dalam pelarut CHCl₃. Ke dalam labu dimasukkan 200,9 mg (0,6015 mmol) senyawa **A4** yang dilarutkan dalam 3 mL CHCl₃, kemudian dimasukkan katalis Pd/C 10 mol %, sebanyak 63,96 mg (0,0601 mmol).

Campuran reaksi kemudian ditutup rapat menggunakan penutup karet dan parafilm untuk menghindari adanya celah udara. Dengan bantuan *gas regulator* gas hidrogen ditampung secukupnya di dalam balon karet, dan dialirkan ke dalam campuran reaksi di masing-masing flakon secara bertahap melalui spuit injeksi. Hidrogenasi dilakukan selama 3,5 jam menggunakan indikator *visual*, yaitu hingga warna kuning pada campuran reaksi hilang menjadi tak berwarna.

2. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Filtrat yang diperoleh dianalisis menggunakan KLT dengan fase diam silika gel GF₂₅₄ dan fase gerak CCl₄:etil asetat (5:1). *Starting material* **A4** juga dianalisis menggunakan sistem KLT yang sama sebagai pembanding. KMnO₄ digunakan sebagai pereaksi warna.

3. Rekrystalisasi

Kristal dilarutkan dalam pelarut etanol p.a panas. Jika warna larutan tidak jernih atau terdapat pengotor, dapat ditambahkan karbon aktif secukupnya dan segera disaring dengan kertas *Whatman* No.1. Setelah larutan jernih dan kristal terlarut dengan baik, larutan didiamkan pada suhu kamar.

4. Uji titik lebur sebagai uji kemurnian

Uji kemurnian senyawa dilakukan dengan cara mengukur jarak lebur kristal menggunakan alat uji titik lebur *Buchi Melting Point* dan uji KLT untuk memastikan bahwa hasil rekristalisasi murni, yaitu ditunjukkan dengan jarak lebur kristal 1-2°C dan profil KLT senyawa yang hanya menghasilkan satu bercak.

5. Rendemen

Rendemen senyawa hasil reduksi ditentukan dengan cara membandingkan berat kristal hasil reduksi yang diperoleh terhadap berat senyawa hasil reduksi secara teoritis, kemudian dikali dengan 100%.

6. Elusidasi struktur

Kristal hasil reduksi senyawa **A4** dielusidasi strukturnya menggunakan *Gas Chromatography* Agilent 6890 N 5975 B MSD *Mass Spectrometry*, spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer *Infra Red perkin elmer spectrum 100 FTIR* dan spektrofotometer FT NMR *Hitachi R-1900 Permanent Magnet 90 MHz*.

d. Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menginterpretasikan spektra GC-MS, UV-Vis, IR dan ¹H-NMR yang diperoleh.

3. Hasil dan Pembahasan

a. Hasil Reduksi Senyawa Analog Siklovalon A4

Berikut adalah data yang diperoleh sebagai hasil reduksi dari senyawa **A4**.

Tabel 1. Senyawa hasil reduksi A4

Nama Senyawa	Formula	BM	Rendemen	Jarak Lebur	Bentuk kristal
2,6 bis (4'-metoksibenzil) sikloheksanon	C ₂₂ H ₂₆ O ₃	338,2 g/mol	27%	156-157°C	kristal amorf, putih

Pemerian : kristal amorf, putih

Rendemen : 27%

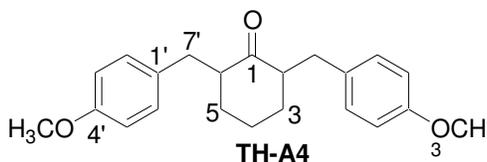
Jarak Lebur : 156-157°C

Ultraviolet : λmaks 278 nm

Kromatografi Gas : waktu retensi 25,639 menit, *capillary column* dengan mode aliran konstan, suhu injeksi 300°C, gas pembawa Helium dengan tekanan 8,23 psi dan kecepatan rata-rata 37 cm/detik

MS (EI-MS, m/z) : 338,2 (M⁺, C₂₂H₂₆O₃⁺), 267 (C₁₄H₁₇O₂⁺), 121,1 (C₈H₉O⁺, *baseline*), 91,1 (C₇H₇⁺) dan 41,1 (C₃H₅⁺) unit massa

Inframerah (νmaks, cm⁻¹, KBr) : 2933,0 (C-H ulur, metilen asimetris), 2856,7 (C-H ulur, metilen simetris), 1687,1 (C=O, ulur), 1510,7 (cincin aromatis), 1036,1 (C-O-C, ulur) dan 832,3 (C-H, tekuk)



¹H-NMR (90 MHz, ppm, CDCl₃): δ 7,13 (4H, *d*, J= 6,7 Hz, H₂'-Ph x 2 dan H₆'-Ph x 2); δ 6,79 (4H, *d*, J= 6,7 Hz, H₃'-Ph x 2 dan H₅'-Ph x 2); δ 3,77 (6H, *s*, -OCH₃ x 2); δ 3,39-2,90 (2H, *m*, H₆&2-sikloheksanon); δ 2,74-2,26 (4H, *m*, Ph-CH₂(7')-CH x 2); δ 2,26-1,87 (2H, *m*, H₃&5a-sikloheksanon); δ 1,87-1,45 (2H, *m*, H₃&5b-sikloheksanon); δ 1,45-0,96 (2H, *m*, H₄-sikloheksanon)

b. Optimalisasi Reaksi dan Pemurnian Senyawa Hasil Reduksi

Reaksi hidrogenasi diprediksi telah optimal berdasarkan indikator visual, yaitu jika telah terjadi perubahan warna larutan dari kuning menjadi tidak berwarna. Reaksi hidrogenasi juga dapat diprediksi telah optimal berdasarkan hasil analisis KLT terhadap larutan untuk mengetahui apakah *starting material* telah optimal terhidrogenasi atau masih terkandung di dalam larutan.

Hasil analisis KLT dengan fase diam silika gel GF₂₅₄ dan fase gerak CCl₄:etil asetat (5:1) menunjukkan bahwa ketiga senyawa analog siklovalon **A4** telah terhidrogenasi secara optimal. Hal ini dapat diamati dari hasil elusi *starting material* dan larutan hasil hidrogenasinya yang sama-sama menghasilkan satu bercak yang mempunyai profil warna dan R_f yang berbeda.

Di bawah sinar UV₂₅₄ terjadi fluoresensi silika gel GF₂₅₄ sehingga bercak menghasilkan warna khas yang dapat diamati, senyawa **A4** menunjukkan satu bercak kuning dengan harga R_f 0,46 sedangkan senyawa hasil reduksinya menghasilkan satu bercak ungu dengan harga R_f 0,68. Hasil reduksi senyawa **A4** mempunyai harga R_f yang lebih besar dari *starting material*nya, hal ini sesuai dengan hipotesis bahwa hasil reduksi akan mempunyai jumlah atom H dua kali lebih banyak sehingga bersifat lebih non polar dan terelusi lebih jauh oleh fase gerak non polar CCl₄:etil asetat (5:1).

Kromatogram GC senyawa hasil reduksi **A4** menunjukkan adanya dua puncak dengan ion molekul yang sama, 338,2 m/z yang sesuai dengan BM senyawa 2,6-bis(4'-metoksibenzil)sikloheksanon yaitu 338,2 g/mol.

c. Elusidasi Struktur Hasil Reduksi

Elusidasi struktur hasil reduksi senyawa analog siklovalon **A4** dilakukan dengan menggunakan metode spektroskopi Massa, UV-Vis, IR dan ¹H-NMR. Elusidasi struktur bertujuan untuk membuktikan apakah senyawa hasil reduksi **A4** benar merupakan senyawa 2,6-bis(4'-metoksibenzil)sikloheksanon yang selanjutnya kita sebut sebagai **Tetrahidro-A4 (TH-A4)**.

Analisis spektra UV-Vis menunjukkan bahwa senyawa **TH-A4** menghasilkan absorbansi maksimum pada λ_{maks} 278 nm yang lebih rendah daripada λ_{maks} *starting material*nya yaitu 360 nm. Hal ini disebabkan pemutusan ikatan rangkap pada senyawa hasil reduksi menghasilkan ikatan konjugasi yang lebih pendek daripada *starting material*nya, sehingga sistem kromofornya berubah dan absorbansi maksimum muncul pada λ_{maks} yang lebih rendah.

Secara umum, pola spektra IR antara **TH-A4** dengan **A4** hampir mirip. Perbedaan terletak pada pola vibrasi ulur (*stretching*) gugus C=O, yang secara normal muncul pada rentang bilangan gelombang 1820-1660 cm⁻¹. Vibrasi ulur gugus C=O pada senyawa **TH-A4** muncul pada bilangan gelombang 1687,1 cm⁻¹ dengan intensitas kuat sedangkan pada senyawa **A4** muncul pada bilangan gelombang lebih rendah, yaitu 1658,7 cm⁻¹ dengan intensitas medium. Perbedaan bilangan gelombang ini disebabkan karena ikatan rangkap pada struktur α,β-karbonil pada senyawa **A4** memungkinkan terjadinya resonansi yang menyebabkan gugus C=O pada senyawa **A4** lebih berkarakter sebagai ikatan tunggal C-O.

Perbedaan mendasar yang teramati pada pola δ_H spektra ¹H-NMR antara senyawa hasil reduksi dengan *starting material*nya terletak pada puncak yang menunjukkan adanya gugus metin (-CH-α-karbonil). Pada spektra ¹H-NMR senyawa hasil reduksi **TH-A4** muncul puncak di daerah δ_H

3,39-2,90 ppm yang menunjukkan adanya gugus metin (-CH- α -karbonil), sedangkan pada spektra ^1H -NMR senyawa analog siklovalon **A4** tidak muncul puncak di daerah tersebut.

Perbedaan pola δ_{H} juga dapat teramati pada struktur C- β -karbonil. Pada senyawa hasil reduksi **TH-A4** gugus metilen (-CH₂- β -karbonil) muncul pada δ_{H} 2,74-2,26 ppm; sedangkan gugus metin (-CH- β -karbonil) pada senyawa analog siklovalon **A4** muncul pada δ_{H} yang lebih besar yaitu 7,77 ppm. Pola pergeseran ini disebabkan adanya ikatan rangkap terkonjugasi pada senyawa analog siklovalon **A4**, yang memungkinkan terjadinya resonansi sehingga kerapatan elektron di lingkungan C- β -karbonil lebih besar. Fenomena yang sama terjadi pada pola hidrogen gugus metoksi -OCH₃ dalam senyawa **A4** yang muncul pada daerah δ_{H} yang lebih *downfield* dibandingkan dengan hasil reduksinya, akibat adanya pengaruh resonansi.

4. Kesimpulan

Senyawa **TH-A4** berhasil disintesis melalui reduksi senyawa 2,6-bis(4' metilbenzilidin)sikloheksanon **A4**. Reduksi senyawa **A4** berhasil dilakukan melalui proses hidrogenasi dengan katalis Pd/C pada suhu kamar, menghasilkan kristal amorf putih dengan jarak lebur 156-157°C, berat molekul 338,2 g/mol dan rendemen 27%. Berdasarkan hasil elusidasi struktur, senyawa hasil reduksi ini merupakan senyawa **TH-A4**, atau 2,6-bis(4'-metoksibenzil)sikloheksanon

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Laboratorium Kimia Sintesis Fakultas Farmasi UGM

Daftar Pustaka

- Ritmaleni, 2007, Sintesis Tetrahidropentagamavunon-0, *Laporan Penelitian*, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Ritmaleni dan Simbara, A., 2010, Sintesis Tetrahidropentagamavunon-0 (THPGV-0), *Majalah Farmasi Indonesia*, 21, 2, 100-105
- Robinson, T.P., Ehler, T., Hubbard, R.B., Bai, X., Arabiser, J.L., Goldsmith, D.J., and Bowen, P., 2002, Design, Synthesis and Biological Evaluation of Angiogenesis Inhibitor : Aromatic Enon and Dienon Analogues of Curcumin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13: 115-117.
- Sardjiman, 2000, *Synthesis of Some New Series of Curcumin Analogues, Antioxidative, Antiinflammatory, Antibacterial Activities, and Qualitative Structure Activity Relationship*, Desertasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Notulen :

Pertanyaan:

1. saran uji aktivitas
2. Apakah SM sudah hilang
3. Memperbaiki senyawa sebagai antioksidan

Jawaban:

1. pertama kali sebagai antioksidan
2. dari hasil KLT tidak muncul adanya SM
3. sintesis THPGV-0, sudah terbukti antioksidan lebih baik.

komentar: Adanya penghilangan ikatan rangkap, pada saat proses resonansi, sehingga potensi untuk menangkap radikal lebih baik.

IDENTIFIKASI CEMARAN LOGAM TIMBAL DALAM AIR MINUM ISI ULANG YANG BEREDAR DI PURWOKERTO DENGAN METODE SPEKTROFOTOMETRI SERAPAN ATOM

Wiranti Sri Rahayu, Pri Iswati Utami, Yulike Rahma Sari
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jl. Raya Dukuhwaluh Purwokerto 53182 PO. Box 202

ABSTRAK

Telah dilakukan identifikasi cemaran logam timbal dalam air minum isi ulang. Tujuan dari penelitian ini untuk mengidentifikasi cemaran logam timbal dalam air minum isi ulang yang beredar di Purwokerto. Analisis menggunakan metode spektrofotometri serapan atom (SSA) dengan destruksi basah. Pengukuran panjang gelombang untuk timbal 283,3 nm. Sampel air minum isi ulang diambil dari beberapa depo air minum isi ulang yang beredar di Purwokerto. Hasil validasi metode analisis yang telah dilakukan meliputi uji akurasi, uji presisi, dan uji linearitas memenuhi persyaratan yang ditentukan. Persamaan regresi linear kurva baku $y = 0,550x - 0,013$ dengan hasil limit deteksi dan limit kuantitasnya sebesar 0,327 ppm dan 1,09 ppm. Dari hasil analisis Pb pada sampel air minum isi ulang yang diuji, terdapat kandungan Pb pada 7 sampel. Air minum isi ulang yang terdeteksi kadar Pb-nya, semua berada diatas ambang batas yang ditentukan oleh SNI 01-3553-2006 yaitu sebesar 0,05 ppm. Kadar terkecil yang diperoleh adalah sebesar 1,14 ppm dan terbesar adalah 17,5 ppm.

Kata Kunci: Identifikasi cemaran timbal, air minum isi ulang, spektrofotometri serapan atom (SSA).

PENDAHULUAN

Air merupakan suatu bahan yang sangat penting dalam kehidupan. Tanpa air, kehidupan di alam ini tidak dapat berlangsung. Mahkluk hidup tidak dapat lepas dari kebutuhannya akan air. Tingginya minat masyarakat dalam mengkonsumsi air minum dalam kemasan dan mahalnnya harga air minum dalam kemasan yang diproduksi industri besar mendorong tumbuhnya depot air minum isi ulang (AMIU) di berbagai tempat khususnya di daerah Purwokerto. Dilihat dari segi harganya AMIU ini lebih murah yaitu sekitar 1/3 dari harga air minum kemasan yang diproduksi industri besar akan tetapi masyarakat masih ragu dalam menentukan kualitasnya sehingga aman untuk dikonsumsi. Air minum yang diproduksi oleh industri besar maupun oleh depot-depot AMIU harus memenuhi persyaratan kesehatan yang ditetapkan oleh Keputusan Menteri Kesehatan (Menkes) Nomor 907/MENKES/SK/VII/2002 tentang syarat-syarat dan peraturan air minum. Persyaratan kesehatan air minum itu meliputi persyaratan bakteriologis, kimiawi, radioaktif, dan fisik. Salah satu parameter kualitas air minum yang perlu diperhatikan adalah kandungan logam berat seperti timbal (Athena *et al*, 2004). Timbal yang diabsorpsi melalui saluran pencernaan didistribusikan ke dalam jaringan melalui darah. Logam ini dapat terdeteksi dalam tiga jaringan utama menjadi tiga kompartemen. Pertama, di dalam darah Pb Timbal masuk kedalam tubuh manusia melalui saluran pencernaan dan saluran pernafasan. Setiap individu manusia mempunyai daya tahan sendiri-sendiri. Penyerapan logam kedalam tubuh juga dipengaruhi oleh adanya kompetisi dan interaksi dengan logam lain seperti kalsium dan seng dalam absorpsinya, jika terjadi kekurangan Ca dan Zn dalam diet, nutrisinya dapat menaikkan absorpsi dari Pb sehingga toksisitas Pb ini menjadi meningkat. Metode SSA berprinsip pada absorpsi cahaya oleh atom. Atom-atom menyerap cahaya tersebut pada panjang gelombang tertentu, tergantung pada sifat unsurnya. Cara kerjanya berdasarkan penguapan larutan sampel, kemudian logam yang terkandung di dalamnya diubah menjadi atom bebas. Atom tersebut mengabsorpsi radiasi dari sumber cahaya yang dipancarkan dari lampu katoda (*hollow katoda lamp*) yang mengandung unsur yang akan ditentukan. Banyaknya penyerapan radiasi kemudian diukur pada panjang gelombang tertentu menurut jenis logamnya (Darmono, 1995).

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan air minum isi ulang yang diambil dari depo air minum isi ulang yang berada di wilayah Purwokerto. Bahan kimia yang digunakan adalah bahan kimia berkualitas pro analisis (p.a) antara lain : Akuabidestilata (*otsuka*), asam nitrat pekat (p.a) (*Merck*), Larutan standar timbal Pb(NO₃)₂ 1000 ppm (p.a) (*Merck*), Gas asetilen.

Alat yang digunakan Spektrofotometer serapan atom Perkin Elmer 5100 PC, alat-alat gelas yang biasa digunakan di Laboratorium Analisis, pemanas listrik, lemari asam, kertas saring *whatman* 42.

PROSEDUR KERJA

a. Penyiapan Sampel dengan Metode Destruksi Basah

Sampel air minum isi ulang diambil sebanyak 100 ml dimasukkan dalam Erlenmeyer ditambah dengan 10 ml HNO₃. Campuran dipanaskan perlahan-lahan sampai mendidih, Destruksi dihentikan setelah diperoleh larutan yang jernih, kemudian dinginkan. Setelah dingin disaring dengan kertas *whatman* no.42, diambil 10 ml dimasukkan dalam labu ukur 100 ml, diencerkan dengan akuabides sampai batas tanda.

b. Penyiapan Larutan Stok Pb (NO₃)₂ 10 ppm

Dilakukan dengan cara pengenceran terhadap larutan standar Pb (NO₃)₂ 1000 ppm. Larutan standar Pb (NO₃)₂ 1000 ppm diambil sebanyak 1 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan akuabidestilata sampai tanda batas sehingga didapat larutan standar Pb 10 ppm.

c. Pembuatan seri standar

Larutan baku Pb(NO₃)₂ 10 ppm diambil 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 dan 5,0 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml. Diencerkan dengan akuabidestilata sampai batas maka didapat larutan baku Pb(NO₃)₂ untuk kurva baku 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 dan 5,0 ppm, yang setara dengan Pb 0,62; 1,25; 1,87; 2,50; 3,13 ppm. Dari data serapan, selanjutnya dihitung persamaan kurva baku sehingga diperoleh persamaan garis $y = b x + a$.

d. Analisis Kuantitatif Kandungan logam Pb

Untuk analisis kuantitatif, 5 seri konsentrasi standar yang telah dibuat diaspirasikan pada alat spektrofotometer serapan atom sehingga diperoleh persamaan kurva baku yaitu $y = bx + a$. Setelah itu cuplikan sebanyak 10 ml diaspirasikan ke dalam alat spektrofotometer serapan atom dan dibaca serapannya pada panjang gelombang 283,3 nm. Hasil pembacaan serapan dimasukkan ke persamaan kurva baku yang telah diperoleh.

e. Validasi Metode Analisis

1. Uji presisi alat

Larutan baku timbal nitrat dengan konsentrasi 2 ppm, diaspirasikan pada alat SSA, pekerjaan diulangi sebanyak 6 kali replikasi. Hasil serapan digunakan untuk menghitung absorbansi rata-rata dari percobaan yang dilakukan, harga SD (*Standard Deviation*), RSD (*Relative Standard Deviation*), dan ketelitian alat.

2. Uji akurasi metode

Diambil sampel air minum duplo yakni diambil 2 kali sebanyak 100 ml. Kemudian masing-masing sampel dimasukkan dalam Erlenmeyer ditambah dengan 10 ml HNO₃. Campuran dipanaskan perlahan-lahan sampai mendidih. Destruksi diteruskan sambil sewaktu-waktu digoyang goyang,

destruksi dihentikan setelah diperoleh larutan yang jernih, kemudian didinginkan. Setelah dingin disaring dengan kertas *whatman* no. 42, seluruh filtrate dimasukkan dalam labu ukur 100 ml, diencerkan dengan akuabides sampai batas tanda. Salah satu labu ditambah larutan standar 6,253 ppm sebanyak 5ml. Larutan ini dapat diukur terhadap logam Pb dengan SSA. Pekerjaan dilakukan sebanyak 3 kali.

3. Uji linieritas

Larutan standar Pb dengan seri kadar 0,62; 1,25; 1,87; 2,50 dan 3,13 ppm diinjeksikan pada alat SSA. Hasil absorbansi digunakan untuk membuat kurva baku dan persamaan regresi linear, harga intersep dan slope (kemiringan). Kurva baku yang diperoleh digunakan untuk mencari logam Pb yang ada pada sampel.

4. Batas deteksi dan Batas kuantitasi

Batas deteksi dan kuantitasi dapat dihitung secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi larutan standar. Nilai pengukuran akan sama dengan nilai slope (b) pada persamaan garis linier $y = bx + a$, sedangkan simpangan baku blanko sama dengan simpangan baku residual (Sy/x) (Prabowo, 2009).

HASIL DAN PEMBAHASAN

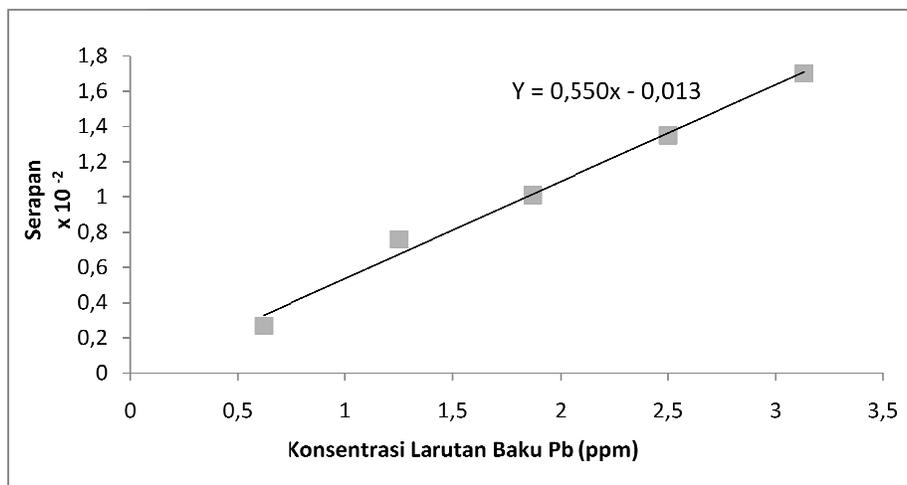
A. Uji linearitas

Uji linearitas dilakukan pada larutan standar Pb(NO₃)₂ dengan konsentrasi 1; 2; 3; 4; dan 5 ppm yang setara dengan Pb 0,62; 1,25; 1,87; 2,50; 3,13. Hasil dari linearitas yang dilakukan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Uji linearitas

Konsentrasi Standar Pb (ppm)	Serapan (10 ⁻²)
0,62	0,27
1,25	0,76
1,87	1,01
2,50	1,35
3,13	1,70
Intersep	-0,013
Slope	0,550
Koefisiensi korelasi (r)	0,995

Konsentrasi Standar Pb (ppm)	Serapan (10 ⁻²)
0,62	0,27
1,25	0,76
1,87	1,01
2,50	1,35
3,13	1,70
Intersep	-0,013
Slope	0,550
Koefisiensi korelasi (r)	0,995



Gambar 1. kurva hubungan konsentrasi dan absorbansi

Persamaan garis kurva baku yang diperoleh adalah $y = 0,550x - 0,013$ dengan koefisien korelasi, r adalah 0,995. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antara kadar dengan serapan adalah linier. Harga r hitung yang diperoleh yaitu sebesar 0,995 lebih besar daripada harga r tabel pada taraf kepercayaan 95% yaitu 0,959 (Gomez & Gomez, 1995) maka menunjukkan bahwa kurva larutan standar timbal diatas tersebut adalah linier.

B. Uji Presisi Alat

Uji presisi dilakukan pada larutan standar timbal dengan konsentrasi 2 ppm. Uji presisi membuktikan ketelitian suatu metode berdasarkan tingkat ketelitian individual hasil analisis.

Tabel 2. Hasil uji presisi

Ulangan Ke-	Serapan (10^{-2})
1	0,64
2	0,64
3	0,65
4	0,62
5	0,62
6	0,63
Rata-rata	0,63
SD	0,012
RSD (%)	1,904 %
Ketelitian alat (%)	98,096 %

Hasil SD, RSD yang kecil dan ketelitian alat yang mendekati 100%, dapat diketahui bahwa alat SSA mempunyai ketelitian yang cukup baik sehingga layak digunakan dalam analisis logam timbal.

C. Uji Akurasi

Harga uji akurasi ditunjukkan dengan harga perolehan kembali. Hasil harga perolehan kembali dengan metode destruksi basah untuk logam timbal dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Data Hasil Uji Ketepatan (Akurasi)

No	Tanpa		Dengan		% Recovery
	Penambahan Standar		Penambahan Standar 10 ppm		
	Replikasi	Absorbansi (10^{-2})	Replikasi	Serapan (10^{-2})	
1		0,00	1	1,77	99,9
2		0,00	2	1,75	101,6
3		0,00	3	1,87	108,6
			Rata-rata		103,36 %
			SD		4,61
			%RSD		4,46 %
			Kesalahan Sistematis		-3,36 %

Suatu metode mempunyai akurasi baik apabila harga perolehan kembali 80%-120%. Pada metode destruksi basah ini, harga perolehan kembali rata-rata untuk logam timbal memenuhi persyaratan yaitu 103,36%.

D. Batas deteksi (LOD) dan Batas Kuantitasi (LOQ)

Batas deteksi dan batas kuantitasi dihitung secara statistik melalui kurva baku. Persamaan kurva baku larutan standar timbal yaitu $y = 0,550 x - 0,013$. Dari hasil perhitungan maka dapat dikatakan bahwa batas kadar terendah yang masih menunjukkan respon jika dibandingkan dengan *base line noise* pada analisis logam timbal dengan metode SSA adalah sebesar $0,327 \mu\text{g/ml}$ dan konsentrasi terkecil logam timbal yang masih dapat diukur secara valid dengan menggunakan metode SSA adalah sebesar $1,09 \mu\text{g/ml}$.

E. Uji Cemar Logam Pb

Tabel dan data serapan hasil analisis cemaran logam Pb menunjukkan bahwa Pb dalam sampel air minum isi ulang terdeteksi adanya logam Pb. Dari 10 depo air minum isi ulang yang beredar di Purwokerto, 7 diantaranya kurang layak untuk dikonsumsi karena kadar Pb yang ditemukan melebihi ambang batas yang dipersyaratkan oleh SNI 01-3553-2006 yaitu sebesar 0,05 ppm. Air minum isi ulang yang terdeteksi kadarnya, semua berada di atas ambang batas yang ditentukan oleh SNI 01-3553-2006 yaitu sebesar 0,05 ppm. Kadar terkecil yang diperoleh adalah sebesar 1,14 ppm dan terbesar adalah 17,5 ppm.

Tabel 4. Data Hasil Uji Cemaran Logam

No	Sampel Air	Replikasi	Kadar Sampel
1	A	1	Ttd
		2	Ttd
		3	Ttd
2	B	1	Ttd
		2	Ttd
		3	Ttd
3	C	1	Ttd
		2	Ttd
		3	Ttd
4	D	1	1,14 ppm
		2	1,32 ppm
		3	2,23 ppm
5	E	1	1,14 ppm
		2	2,42 ppm
		3	1,7 ppm
6	F	1	2,96 ppm
		2	3,32 ppm
		3	3,5 ppm
7	G	1	9,32 ppm
		2	8,05 ppm
		3	8,96 ppm
8	H	1	9,87 ppm
		2	11,7 ppm
		3	12,96 ppm
9	I	1	12,61 ppm
		2	13,7 ppm
		3	13,32 ppm
10	J	1	16,78 ppm
		2	17,87 ppm
		3	17,5 ppm

KESIMPULAN

1. Dari hasil analisis yang dilakukan, ditemukan adanya cemaran logam Pb dalam air minum isi ulang yang beredar di Purwokerto.
2. Tujuh dari sepuluh sampel air minum isi ulang yang beredar di Purwokerto positif mengandung Pb, dan kadarnya berada diatas batas maksimum yang ditetapkan oleh SNI-01-3553-2006.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 2006. *Air Minum Dalam Kemasan SNI-3553-2006*. Badan Standar Nasional Indonesia
- Athena, M. Anwar, M. hendro, dan Muhasim. 2003. *Kandungan Pb, Cd, Hg dalam Air Minum dari Depot Air Minum Isi Ulang di Jakarta, Tangerang dan Bekasi*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Ekologi Kesehatan
- BPOM RI . 2009. *Petunjuk Operasional Penerapan Cara Pembuatan Obat yang Baik 2006*. Jakarta: BPOM RI
- Darmono. 1995. *Logam Dalam Sistem Biologi Mahkluk Hidup*. Jakarta: UI-Press.
- Fardiaz, S. 1992. *Polusi Air dan Udara*. Bogor : Kanisius.
- Gomez, A. K. & Gomez, A. A. 1995. *Prosedur Analitik Untuk Penelitian Pertanian*, edisi II. Jakarta : UIIPress.
- Harmita. 2004. *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya*. Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. 1.
- Khopkar, S.M. 1990. *Konsep Dasar Kimia Analitik*. UI-Press: Jakarta
- Notoatmodjo, S. 1991. *Ilmu Kesehatan Masyarakat*. Jakarta: Rineka Cipta
- Palar, H. 2008. *Pencemaran Dan Toksikologi Logam Berat*. Jakarta: PT. Rineka Cipta.
- Prabowo, M. H, dkk. 2009. *Pengembangan dan Validasi Metode Analisis Cemaran Fe dan Pb Pada Daging Sapi Kalengan dengan Metode Spektrofotometri Serapan Atom*. Kongres Ilmiah ISFI XVII

Notulen :

Pertanyaan:

1. Apakah alat yang digunakan sudah dikalibrasi?
2. Tindakan selanjtnya terhadap hasil yang diperoleh

Jawaban:

1. Metode sudah divalidasi, presisi, linieritasnya, keakuratannya. Kalibrasi dilakukan pemberian pertama, dan sudah 2 tahun belum dikalibrasi
2. Dari Dinkas yang akan menindaklanjuti dan dilakukan sampling lagi

GAMBARAN PELAKSANAAN STANDAR PELAYANAN KEFARMASIAN DI APOTEK KOTA SAMARINDA TAHUN 2009

Eka Siswanto Syamsul^{1,2}, GM.Deki Hariyadi², Dedi Setiawan²
¹Mahasiswa S2 Ilmu Farmasi Pasca Sarjana UGM; ²Akademi Farmasi Samarinda

ABSTRAK

Pelayanan kefarmasian saat ini telah bergeser orientasinya dari *drug oriented* kepada *patient oriented* yang mengacu kepada *Pharmaceutical Care*. Kegiatan pelayanan kefarmasian yang semula hanya berfokus pada pengelolaan obat sebagai komoditi menjadi pelayanan yang komprehensif yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Untuk mendukung hal tersebut ISFI dan Departemen Kesehatan RI menyusun Standar Pelayanan Kefarmasian.

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk memperoleh gambaran pelaksanaan berdasarkan standar tersebut sebagai implementasinya di beberapa Apotek Kota Samarinda. Studi ini merupakan studi deskriptif yang menggunakan kuisioner pada responden. Dari 80 Apotek yang ada di kota Samarinda yang mengembalikan kuisioner sebanyak 44 apotek, yang menurut perhitungan statistik masih memenuhi syarat (nilai presisi 90%).

Gambaran umum apotek adalah dari segi kepemilikan sebagian besar yaitu 70,45% milik Pemilik Sarana Apotek (PSA). Jenis kelamin APA sebagian besar, yaitu 72,72% adalah wanita.

Parameter pengamatan meliputi: Sumber daya manusia, Sarana dan Prasarana, Pengelolaan Sediaan Farmasi dan Perbekalan Kesehatan lainnya, Administrasi dan Standar Operasional Prosedur, serta Pelayanan. Data yang didapatkan kemudian diklasifikasikan dalam bentuk skor untuk mendapatkan kategori tertentu.

Dari data yang didapatkan gambaran pelaksanaan berdasarkan standar pelayanan kefarmasian yang telah dibuat didapatkan kategori: Ideal/Sangat baik sebanyak 1 apotek (2,27%), Baik sebanyak 12 apotek (27,27%), Kurang baik sebanyak 27 apotek (61,36%) dan Buruk sebanyak 4 apotek (9,09%).

Kata Kunci: Standar Pelayanan Farmasi, Apotek di Samarinda

PENDAHULUAN

Pelayanan kefarmasian adalah bentuk pelayanan dan tanggung jawab langsung profesi Apoteker dalam pekerjaan kefarmasian untuk meningkatkan kualitas hidup pasien (Anonim, 2004).

Pelayanan kefarmasian saat ini telah bergeser orientasinya dari obat ke pasien yang mengacu kepada *Pharmaceutical Care*. Kegiatan pelayanan kefarmasian yang semula hanya berfokus pada pengelolaan obat sebagai komoditi menjadi pelayanan yang komprehensif yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

Upaya pelayanan kefarmasian merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari upaya pelayanan kesehatan secara paripurna. Upaya tersebut dimaksudkan untuk menjamin ketersediaan, keterjangkauan, pemerataan obat generik dan obat esensial yang bermutu bagi masyarakat; mempromosikan penggunaan obat yang rasional dan obat generik; meningkatkan kualitas pelayanan kefarmasian di farmasi komunitas dan farmasi klinik serta pelayanan kesehatan dasar; serta melindungi masyarakat dari penggunaan obat-obatan yang tidak memenuhi persyaratan, mutu, dan keamanan.

Ruang lingkup dalam pelayanan farmasi harus dilaksanakan dalam kerangka sistem pelayanan kesehatan yang berorientasi pada pasien. Ruang lingkup pelayanan farmasi tersebut meliputi tanggung jawab farmasis dalam menjamin ketersediaan obat dan alat kesehatan, menjamin kualitas obat yang diberikan aman dan efektif dengan memperhatikan keunikan individu, menjamin pengguna obat atau alat kesehatan dapat menggunakan dengan cara yang paling baik, dan bersama dengan tenaga kesehatan lain bertanggungjawab dalam menghasilkan terapi yang optimal.

Dari uraian diatas, maka penulis berkeinginan untuk mengetahui gambaran pelaksanaan pelayanan kefarmasian di apotek yang berada di kota Samarinda dan dibandingkan dengan standar pelayanan kefarmasian yang telah ditetapkan oleh Menteri Kesehatan RI. Nomor 1027/ Menkes/ SK/ IX/ 2004.

METODOLOGI PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini bersifat Deskriptif. Penelitian dilakukan dengan memberikan angket pada setiap apotek yang berada di Kota Samarinda. Angket disebar kepada APA pada bulan Mei 2009 dan dilakukan wawancara secara langsung sementara sebagian ditinggal untuk diisi.

B. Populasi dan Sampel

1. Populasi
Seluruh apoteker berstatus APA diapotek yang berada di Samarinda.
2. Sampel
Apoteker yang berstatus APA di Samarinda yang bersedia mengisi angket (purposive sampling)

C. Perhitungan sampel

Idealnya semua populasi adalah sampel, namun dalam pengisian kuisioner ini semua bergantung dari kesediaan APA mengisi kuisioner.

Rumus Slovin (dalam Notoatmojo, 2002)

$$n = \frac{N}{N(d)^2 + 1}$$

Dimana ; n = sampel; N = populasi; d = nilai presisi 90% atau sig. = 0,1.

Sehingga didapatkan nilai N = 80, d = 0,1 dan didapatkan besarnya sampel(n) = 44,44 atau sekitar 44 atau 45 sampel apotek.

D. Pengolahan data

Data yang diperoleh dikelompokkan berdasarkan jawaban yang diisi kemudian dari jawaban tersebut diberi skor sesuai dengan ketentuan Surat Keputusan Menkes No.1027/Menkes/SK/IX/2004. Kemudian diperoleh total skor yang menggambarkan penilaian pengelolaan dan pelayanan kefarmasian di apotek tersebut.

E. Analisis data

Data yang dikumpulkan adalah data kuantitatif yaitu berupa sumber daya manusia, sarana dan prasarana yang dimiliki apotek, pengelolaan sediaan farmasi dan perbekalan kesehatan lainnya, administrasi dan standar operasional prosedur, dan pelayanan terhadap standar pelayanan kefarmasian di apotek

NO	NILAI	KATEGORI
1	80-100	SANGAT BAIK/IDEAL
2	70-79	BAIK
3	60-69	KURANG BAIK
4	<60	BURUK

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. HASIL PENELITIAN

Gambaran umum apotek adalah dari segi kepemilikan sebagian besar yaitu 31 apotek (70,45%) milik Pemilik Sarana Apotek (PSA), Apoteker/Apoteker dengan modal bersama 8 apotek (18,18%), Kimia Farma 4 apotek (9,09%), Pemerintah daerah 1 apotek (2,27%). Dari jenis kelamin sebanyak 32 apoteker wanita (72,72%), 12 apoteker pria (27,27%).

A. Sumber Daya Manusia

1. Kehadiran Apoteker: setiap hari di jam – jam tertentu yaitu sebesar 56,81 %
2. Komunikasi Apoteker Antar Profesi: Apoteker menjalin hubungan baik dengan profesi lainnya yaitu sebesar 81,82 %
3. Pengelolaan SDM Oleh Apoteker: Fungsi Manajer 72,73 % APA dalam hal pengelolaan SDM secara efektif.
4. Pembelajaran Apoteker: Apoteker selalu belajar sepanjang karier dengan cara selalu mengikuti perkembangan IPTEK melalui media / internet.

B. Sarana dan Prasarana

1. Syarat Lokasi Apotek: 100% semua memenuhi syarat
2. Ruang tunggu yang nyaman bagi pasien: Kategori Baik 50%
3. Tempat mendisplay informasi bagi pasien : kategori baik 59,09 %
4. Ruang Tertutup Untuk Konseling: 84,09% apotek tidak memilikinya
5. Ruang Racikan: kategori cukup 61,36%
6. Perabotan Apotek Yang Tertata Rapi: kategori punya rak obat 100% Barang – barang tersusun rapi 93,18% dan diletakan pada kondisi ruangan dengan temperatur yang telah ditetapkan 88,63%.

C. Pengelolaan Sediaan Farmasi dan Perbekalan Kesehatan lainnya

1. Sistem pengeluaran obat: Kombinasi FIFO dan FEFO: 68,18 %
2. Sistem perencanaan: pola penyakit dan kemampuan masyarakat 56,82 %.
3. Kelengkapan pengadaan sediaan farmasi: surat pesanan, faktur pembelian serta bukti penjualan 100% lengkap.
4. Penilaian wadah penyimpanan obat: 100% dalam kategori cukup, dikatakan baik jika pada wadahnya tertulis nama obat, nomor batch, dan tanggal kadaluarsa
5. penjaminan kestabilan: 79,55% penyimpanannya baik.

D. Administrasi dan Standar Operasional Prosedur

1. Administrasi umum: pencatatan, pengarsipan, serta pelaporan narkotika dan psikotropika sudah baik (100%)
2. Administrasi pelayanan dikelompokkan menjadi 3 bagian yaitu pengarsipan resep (100%), pengarsipan catatan pengobatan pasien (43,18%) dan pencatatan hasil monitoring penggunaan obat (22,72%).
3. Standar Operasional Prosedur, 4 prosedur yaitu prosedur tetap pelayanan obat dengan resep (86,36%), prosedur tetap pelayanan obat tanpa resep (65,90%), prosedur tetap penjualan obat secara partai (18,18%), dan prosedur tetap peracikan obat (70,45%).

E. Pelayanan

1. Melakukan Skrining resep: yaitu meneliti persyaratan administrasi (100%), meneliti kesesuaian farmasetika (100%), dan melaksanakan pertimbangan klinis (72,73%).
2. Penyiapan obat: persyaratan peracikan obat yang sesuai dengan prosedur serta etiket jelas dan dapat dibaca dengan perolehan persentase sebesar 100 %, sedangkan untuk penjaminan obat yang dikemas rapi dalam kemasan sebesar 95,45 %.
3. Penyerahan Obat: dilakukan oleh Apoteker atau Asisten Apoteker (100 %) biasanya apabila Apoteker belum datang atau sedang tidak berada ditempat, penyerahannya dilakukan oleh asisten apoteker sedangkan untuk pemberian informasi obat juga memperlihatkan bahwa seluruh apotek memberikan KIE kepada pasien dengan perolehan persentase 100 %.
4. Konseling: Apoteker memberikan konseling mengenai pengobatan, sediaan farmasi dan perbekalan kesehatan lainnya (63,63%) dan memberikan konseling secara berkelanjutan untuk penderita tertentu (38,63%).
5. Monitoring penggunaan obat: pada Diabetes menjadi persentase terbesar 40,90% di apotek karena biasanya yang paling sering ditemui yaitu resep obat – obatan diabetes.
6. Promosi dan Edukasi: Memberikan layanan swamedikasi 90,90%, Leaflet 65,90%, dan penyuluhan 18,18%.
7. Pelayanan Residensial: hanya 1 apotek (2,27 %) yang melakukan untuk kelompok lansia.

2. ANALISIS HASIL

Dari 44 apotek yang mengisi kuisioner, didapatkan gambaran pelaksanaan berdasarkan standar yang telah dibuat sebagai berikut:

1. Ideal/Sangat baik sebanyak 1 apotek (2,27%)
2. Baik sebanyak 12 apotek (27,27%)
3. Kurang baik sebanyak 27 apotek (61,36%)
4. Buruk sebanyak 4 apotek (9,09%).

KESIMPULAN

1. Gambaran umum apotek adalah dari segi kepemilikan sebagian besar yaitu 70,45% milik Pemilik Sarana Apotek (PSA), dari jenis kelamin sebanyak (72,72%) wanita.
2. Gambaran pelaksanaan berdasarkan standar yang telah dibuat didapatkan sebanyak 61,36% dengan kategori “kurang baik”

DAFTAR PUSTAKA

Anonim, 2004, *Keputusan Menteri Kesehatan no.1027/Kep/IX/2004 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek*. Departemen Kesehatan RI : Jakarta.
Notoadmodjo, 2002. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Edisi revisi. Jakarta : PT Rineka cipta.

UCAPAN TERIMAKASIH

1. Bapak Asaf Diolo selaku ketua ISFI (sekarang IAI) Kaltim periode 2005-2010, yang telah memberikan kerjasama dan arahan dalam penelitian ini.
2. Ibu Risa Supriningrum selaku Direktur Akademi Farmasi Samarinda yang telah memfasilitasi kegiatan ini.