

# *jfi* Jurnal Farmasi Indonesia



*Ilustrasi*

*Obat Modern Asli Indonesia (OMAI)*



Vol. 15 No. 1, Januari 2023

e-ISSN: 2355-696x

p-ISSN: 1412-1107

# Pengaruh Variasi Bahan: Pelarut dan Lama Ekstraksi Ultrasonik dari Ekstrak Daun Kelor terhadap Rendemen dan Kadar Total Fenol

Via Rifkia<sup>1\*</sup>, Rika Revina<sup>1</sup>

## Artikel Penelitian

**Abstract:** *Moringa (Moringa oleifera L.) is a plant that has a wide range of health benefits. The benefits of Moringa can be obtained from the leaf part. One of the compounds that are in Moringa leaves and have benefits is phenol compounds. Phenol compounds were tested from Moringa leaf extract obtained using the ultrasonic method. The ultrasonic method is an extraction method that can produce extracts effectively and efficiently. The purpose of this study was to determine the effect of variations in material concentration: solvent (1:10, 1:15, and 1:20) and extraction duration (10, 20, and 30 minutes) on the yield value and total phenol content of Moringa leaf extract. The extract obtained is then weighed and calculated the yield value. After that, Moringa leaf extract was tested for phytochemical screening and total phenol level test. Based on the results of the study, it showed that the highest amendment value of Moringa leaf extract was obtained from the ratio of ingredients: solvent 1:20 b / v with an extraction time of 30 minutes, which was 35.89%. Then the highest total phenol content results were obtained from moringa leaf ethanol extract at the ratio of ingredients: solvent 1:20 b / v with an extraction time of 30 minutes, which was 25,9 GAE/g.*

**Keywords:** *moringa leaves, ultrasonic method, yield, total phenol levels*

**Abstrak:** Kelor (*Moringa oleifera L.*) adalah tanaman yang memiliki berbagai macam manfaat bagi kesehatan. Manfaat kelor dapat diperoleh dari bagian daun. Salah satu senyawa yang ada di dalam daun kelor dan memiliki manfaat adalah senyawa fenol. Senyawa fenol diuji dari ekstrak daun kelor yang diperoleh dengan menggunakan metode ultrasonik. Metode ultrasonik adalah metode ekstraksi yang dapat menghasilkan ekstrak secara efektif dan efisien. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi bahan: pelarut (1:10, 1:15, dan 1:20) dan lama ekstraksi (10, 20, dan 30 menit) terhadap nilai rendemen dan kadar total fenol dari ekstrak daun kelor. Ekstrak yang diperoleh kemudian ditimbang dan dihitung nilai rendemennya. Setelah itu, ekstrak daun kelor dilakukan uji skrining fitokimia dan uji kadar total fenol. Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan bahwa nilai rendemen tertinggi dari ekstrak daun kelor diperoleh dari rasio bahan: pelarut 1:20 b/v dengan lama ekstraksi 30 menit yaitu sebesar 35,89%. Kemudian hasil kadar total fenol tertinggi diperoleh dari ekstrak etanol daun kelor pada rasio bahan: pelarut 1:20 b/v dengan lama ekstraksi 30 menit yaitu sebesar 25,9 GAE/g.

<sup>1</sup> Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Pondok Labu, Jakarta Selatan, Indonesia

### Korespondensi:

Via Rifkia  
[via.rifkia89@upnvj.ac.id](mailto:via.rifkia89@upnvj.ac.id)

**Kata kunci:** daun kelor, metode ultrasonik, rendemen, kadar total fenol



## Pendahuluan

*Moringa oleifera* L. merupakan nama latin dari tanaman kelor yang berasal dari suku *Moringaceae*. Secara tradisional, daun kelor merupakan bagian yang sering digunakan secara tradisional sebagai bahan masakan seperti sayur. Daun kelor mengandung makro dan mikro nutrien seperti protein, Fe, vitamin A, vitamin C dan betakaroten. Berdasarkan penelitian sebelumnya, ekstrak daun kelor yang diekstraksi dengan metode maserasi mengandung total fenolik sebesar 8µg/ml dan flavonoid sebesar 27µg/ml (1). Sedangkan, berdasarkan penelitian lain, ekstrak daun kelor yang diperoleh dengan metode ultrasonik pada suhu 50°C diekstraksi selama 20 menit mengandung total flavonoid sebesar 2,71% (2).

Senyawa fenolik merupakan kelompok senyawa terbesar yang berperan sebagai antioksidan alami pada tumbuhan. Senyawa fenolik memiliki satu (fenol) atau lebih (polifenol) cincin fenol, yaitu gugus hidroksi yang terikat pada cincin aromatis sehingga mudah teroksidasi dengan menyumbangkan atom hidrogen pada radikal bebas. Senyawa fenolik alami umumnya berupa polifenol yang membentuk senyawa eter, ester, atau glikosida, antara lain flavonoid, tanin, tokoferol, kumarin, lignin, turunan asam sinamat, dan asam organik polifungsional.

Perkembangan metode ekstraksi di era sekarang ini mengalami peningkatan yang sangat pesat. Salah satu perkembangan metode ekstraksi adalah dengan menggunakan *ultrasonic bath* atau disebut dengan metode ultrasonik. Metode ultrasonik merupakan metode yang dapat mempercepat proses ekstraksi dengan menggunakan gelombang ultrasonik. Gelombang tersebut dapat memecah dinding sel dan melepaskan isi sel ke media ekstraksi (3). Menurut Cameron *and* Wang (2006), nilai rendemen ekstrak pati jagung yang didapat dari proses ultrasonik selama 2 menit hampir sama dengan nilai rendemen yang didapat dari pemanasan dengan air selama 1 jam, yaitu berkisar 55,2-67,8% dan 53,4% (4). Berdasarkan penelitian sebelumnya, metode ultrasonik juga dapat menurunkan suhu operasi pada ekstrak yang mengandung senyawa tidak tahan panas, sehingga metode ini cocok untuk digunakan pada

ekstraksi senyawa bioaktif yang tidak tahan panas (5).

Perbandingan bahan dengan pelarut dan lama ekstraksi berpengaruh terhadap proses ekstraksi dan lama kontak pelarut dengan bahan. Berdasarkan penelitian sebelumnya, perbandingan bahan dengan pelarut dan lama ekstraksi mempengaruhi kadar total karotenoid ekstrak buah pandan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa perbandingan bahan dengan pelarut (1:11) dan lama ekstraksi 5 jam menghasilkan kadar total karotenoid yang tinggi (6).

Pada permasalahan yang dihadapi dalam ekstrak daun kelor belum diketahui perbandingan bahan dengan pelarut dan lama ekstraksi yang tepat terhadap kadar total fenol. Berdasarkan uraian tersebut, maka perlu dilakukan penelitian tentang ekstraksi daun kelor menggunakan metode ultrasonik dengan rasio bahan: pelarut dan lama ekstraksi terhadap kadar total fenol dalam ekstrak.

## Bahan dan Metode

### Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun kelor, pelarut etanol 70%, reagen Dragendrof, reagen Mayer, logam Mg, FeCl<sub>3</sub> (Merck), reagen Liebermen - Buchard, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 7%, asam gallat, HCl, reagen Folin-Ciocalteau, aquadest.

### Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah neraca analitik (KERN), *ultrasonic bath* (Branson 8510,) *rotary evaporator* (IKA), spektrofotometer UV-Vis (UV-1601 Shimadzu (Kyoto, Japan), erlemeyer (Pyrex®), gelas ukur (Pyrex®), corong kaca, spatula, cawan penguap, perkamen, botol sampel, tabung reaksi (IWAKI®), dan rak tabung reaksi.

### Metode

#### *Penyiapan Simplisia*

Daun kelor segar dicuci dan disortasi. Kemudian daun kelor dikeringkan. Setelah itu, daun kelor disortasi kembali dan dihaluskan dengan menggunakan blender, sehingga diperoleh serbuk halus dan ditimbang.

### Proses Ekstraksi dengan Metode Ultrasonik

Serbuk daun kelor diekstraksi dengan menggunakan metode ultrasonik. Sampel dimasukkan ke dalam erlemeyer, dan ditambahkan pelarut etanol 70% dengan rasio bahan : pelarut (1:10, 1:15, dan 1:20 b/v) dan lama ekstraksi (10, 20, dan 30 menit) pada suhu 30°C. Ekstraksi diulang sebanyak 3 kali. Kemudian campuran pelarut disaring dengan kertas saring. Ekstrak yang diperoleh kemudian dievaporasi dengan alat *vacuum rotary evaporator*. Kemudian berat ekstrak kental ditimbang dan dihitung rendemen.

### Analisis Rendemen

Ekstrak yang dihasilkan kemudian ditimbang dalam wadah, lalu berat ekstrak pekat dibagi dengan berat awal dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ rendemen} = \frac{\text{Berat ekstrak kental}}{\text{Berat serbuk simplisia (bahan)}} \times 100\%$$

### Skrining Fitokimia (7)

#### 1. Uji Alkaloid

Sebanyak 100 mg ekstrak ditambahkan 1 ml etanol 70%, kemudian dilarutkan dengan 1 mL HCl 2N dan 9 ml air, dipanaskan dalam penangas air dan didinginkan. Campuran kemudian disaring dan ditampung filtratnya. Filtrat yang didapat dibagi ke dalam 3 tabung reaksi. Tabung pertama ditambahkan dengan asam encer yang berfungsi sebagai blanko. Tabung kedua ditambahkan 3 tetes pereaksi Dragendrof dan tabung ketiga ditambahkan 3 tetes pereaksi Mayer. Terbentuknya endapan jingga pada tabung kedua dan endapan putih atau kuning yang larut dalam metanol pada tabung ketiga menunjukkan adanya alkaloid.

#### 2. Uji Flavonoid

Sebanyak 100 mg ekstrak ditambahkan 1 ml etanol 70%. Filtrat ditambahkan 0,5 mL HCl dan logam Mg, kemudian diamati perubahan warna yang terjadi (metode Wilstater). Warna merah sampai jingga diberikan oleh senyawa flavon, warna merah tua diberikan oleh flavonol atau flavonon, warna hijau sampai biru diberikan oleh aglikon atau glikosida.

#### 3. Uji Fenol

Sebanyak 100 mg ekstrak ditambahkan 1 ml larutan FeCl<sub>3</sub>. Bila terbentuk warna biru atau hijau menunjukkan adanya senyawa fenol.

#### 4. Uji Saponin

Sebanyak 100 mg ekstrak ditambahkan 1 ml etanol 70% kemudian ditambahkan 10 ml air panas dan didinginkan. Campuran kemudian dikocok vertikal selama 10 detik. Pembentukan busa setinggi 1-10 cm yang stabil selama tidak kurang dari 10 menit menunjukkan adanya saponin. Pada penambahan 1 tetes HCl 2N, busa tidak hilang.

#### 5. Uji Tanin

Larutan uji sebanyak 2 ml direaksikan dengan larutan besi (III) klorida 10%, warna biru tua atau hitam kehijauan menunjukkan adanya tanin dan polifenol.

#### 6. Uji Steroid dan Triterpen

Sebanyak 100 mg ekstrak ditambahkan 1 ml etanol 70%, kemudian direaksikan dengan pereaksi Liebermen-Buchard. Adanya steroid menunjukkan warna biru - kehijauan sedangkan triterpenoid menunjukkan warna merah, merah muda, atau ungu.

#### 7. Uji Terpenoid

Sebanyak 100 mg ekstrak ditambahkan 1 ml etanol 70% kemudian dilarutkan di dalam eter. Selanjutnya campuran diuapkan hingga kering. Larutan pereaksi terdiri dari 10 tetes asam asetat anhidrat dan 5 tetes asam sulfat ditambahkan ke dalam residu. Terbentuknya warna merah-hijau-violet- biru menandakan bahwa ekstrak mengandung terpenoid.

### Pengujian Total Kadar Fenol (8, 9)

#### 1. Pembuatan pereaksi Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 7%

Ditimbang sebanyak 3,5 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kemudian dilarutkan dengan aquabidestillata hingga 50 ml.

#### 2. Penetapan Kadar Total Fenol

Penetapan kadar total fenol dengan metode kolorimetri yang mengacu pada prosedur Chun *et al.*, (2003); Malik *et al.*, (2015) dengan beberapa modifikasi dengan asam gallat (GAE) sebagai standar.

a. Pembuatan larutan standar asam galat.

Larutan standar asam gallat 1000 ppm dibuat dengan menimbang 10 mg asam gallat dilarutkan dengan metanol p.a hingga volume 10 mL. Dari larutan stock dipipet sebanyak 2,5 mL diencerkan dengan metanol p.a hingga volume 25 mL dihasilkan konsentrasi 100 ppm. Lalu larutan tersebut dipipet 1, 2, 3, 4, 5 mL dan dicukupkan dengan metanol p.a hingga 10 mL, sehingga dihasilkan konsentrasi 10, 20, 30, 40 dan 50 ppm.

b. Pengukuran larutan standar asam galat.

Pada proses ini untuk masing-masing konsentrasi 10, 20, 30, 40 dan 50 ppm ditambahkan 0,4 mL reagen Folin-Ciocalteu dikocok dan dibiarkan 4-8 menit, ditambahkan 4,0 mL larutan Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 7% kocok hingga homogen. Ditambahkan aquabidest hingga 10 mL dan didiamkan selama 2 jam pada suhu ruangan. Diukur absorbansi pada panjang gelombang maksimum 744,8 nm, dibuat kurva kalibrasi hubungan antara konsentrasi asam galat (µg/mL) dengan absorbansi.

c. Pembuatan larutan ekstrak daun kelor dibuat dengan cara menimbang 10 mg kemudian dilarutkan dengan 10 mL metanol p.a.

d. Penetapan fenol total ekstrak daun kelor.

Masing-masing dipipet sebanyak 1 mL larutan ekstrak daun kelor, kemudian sampel ditambahkan dengan 0,4 mL reagen Folin-Ciocalteu dikocok dan dibiarkan 4-8 menit, lalu ditambahkan 4,0 mL larutan Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 7% kocok hingga homogen. Selanjutnya ditambahkan aquabidest hingga 10 mL dan didiamkan selama 2 jam pada suhu ruangan. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum 744,8 nm, dan dilakukan 3 kali pengulangan sehingga kadar fenol yang diperoleh hasilnya didapat sebagai mg ekuivalen asam galat/g ekstrak.

Analisa Data

Data yang diperoleh dilakukan proses analisa data dengan menggunakan uji normalitas (*Saphiro-Wilk*) dan uji homogenitas (*Levene Test*). Selanjutnya dilakukan uji statistik parametric yaitu *One-Way Anova*, kemudian dilakukan analisis *Post Hoc* untuk melihat kemaknaan perbedaan masing-masing kelompok

Hasil dan Diskusi

Pada penelitian ini, ekstrak daun kelor diperoleh melalui proses ekstraksi dari metode ultrasonik dengan membandingkan antara rasio bahan dengan pelarut (1:10, 1:15, dan 1:20 b/v) dan lama ekstraksi (10, 20, dan 30 menit) pada suhu 30°C dengan menghasilkan nilai rendemen yang meningkat (**Tabel 1**).

**Tabel 1.** Hasil Rata-Rata Nilai Rendemen Ekstrak Daun Kelor

Bahan : Pelarut (X)	Waktu (Y)		
	Y <sub>1</sub> (10 menit)	Y <sub>2</sub> (20 menit)	Y <sub>3</sub> (30 menit)
X <sub>1</sub> (1:10)	22,27	22,41	23,14
X <sub>2</sub> (1:15)	23,30	23,57	24,89
X <sub>3</sub> (1:20)	24,92	30,10	35,89

Berdasarkan **Tabel 1**, menunjukkan bahwa hasil rata-rata nilai rendemen tertinggi diperoleh dari proses ekstraksi ultrasonik pada rasio bahan: pelarut 1:20 b/v dengan lama waktu ekstraksi 30 menit, yaitu sebesar 35,89 %. Jumlah pelarut yang digunakan dapat mempengaruhi luas kontak padatan dengan pelarut. Hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak pelarut yang digunakan, maka luas kontak akan semakin besar, sehingga

distribusi pelarut ke padatan akan semakin besar. Apabila distribusi pelarut ke padatan dapat merata, maka dapat memperbesar nilai rendemen yang dihasilkan. Selain faktor rasio bahan: pelarut, lama waktu ekstraksi juga mempengaruhi nilai rendemen yang dihasilkan. Berdasarkan hasil analisa data menunjukkan bahwa rasio bahan: pelarut dengan lama waktu ekstraksi memiliki pengaruh secara signifikan.

Hal ini menunjukkan bahwa variasi rasio bahan: pelarut dan lama ekstraksi merupakan faktor penting pada proses optimasi ekstraksi, artinya semakin banyak jumlah pelarut yang digunakan dan semakin lama proses ekstraksi, maka nilai rendemen yang diperoleh semakin meningkat (2, 10). Proses difusi senyawa target dari bahan ke pelarut akan meningkat dengan semakin lamanya waktu ekstraksi dan kenaikan rendemen hasil ekstraksi disetiap perlakuan disebabkan karena kontak antar bahan dan pelarut akan lebih lama (11, 12). Selain itu, banyaknya pelarut yang digunakan akan mengurangi tingkat kejenuhan pelarut, sehingga senyawa yang terdapat di dalam ekstrak daun kelor akan terekstrak secara sempurna (13).

Uji skrining fitokimia pada penelitian ini juga dilakukan sebagai tahap awal untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada ekstrak daun kelor secara kualitatif dari masing-masing rasio bahan: pelarut dan lama ekstraksi.

Hasil yang diperoleh dari pengujian skrining fitokimia, menunjukkan bahwa ekstrak daun kelor dari masing-masing rasio bahan: pelarut dan lama ekstraksi mengandung senyawa fenol secara kualitatif. Hal ini merupakan sebagai langkah awal untuk melanjutkan pengujian kadar total fenol yang dilakukan secara kuantitatif. Selain senyawa fenol, ekstrak tersebut mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin, dan steroid (**Tabel 2**).

**Tabel 2.** Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Kelor

Bahan : Pelarut	Waktu	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kelor						
		Flavonoid	Alkaloid	Fenol	Saponin	Tanin	Steroid	Triterpenoid
1:10	10 menit	+	-	+	+	+	+	-
	20 menit	+	-	+	+	+	+	-
	30 menit	+	-	+	+	+	+	-
1:15	10 menit	+	-	+	+	+	+	-
	20 menit	+	-	+	+	+	+	-
	30 menit	+	-	+	+	+	+	-
1:20	10 menit	+	-	+	+	+	+	-
	20 menit	+	-	+	+	+	+	-
	30 menit	+	-	+	+	+	+	-

**Tabel 3.** Rata-Rata Hasil Total Fenol Ekstrak Daun Kelor

Bahan : Pelarut (X)	Waktu (Y)		
	Y <sub>1</sub> (10 menit)	Y <sub>2</sub> (20 menit)	Y <sub>3</sub> (30 menit)
X <sub>1</sub> (1:10)	12,0 GAE/g	14,1 GAE/g	17,3 GAE/g
X <sub>2</sub> (1:15)	13,2 GAE/g	16,4 GAE/g	20,9 GAE/g
X <sub>3</sub> (1:20)	15,4 GAE/g	18,2 GAE/g	25,9 GAE/g

Pada penelitian ini untuk menentukan kadar total fenol pada sampel menggunakan asam galat (GAE) sebagai larutan standar. Asam galat termasuk senyawa fenolik turunan asam

hidroksibenzoat yang tergolong asam fenol sederhana. Asam galat menjadi pilihan sebagai standar ketersediaan substansi yang stabil dan murni (14). Asam galat direaksikan dengan

reagen Folin Ciocalteu menghasilkan warna kuning yang menandakan bahwa ekstrak daun kelor mengandung fenol, setelah itu ditambahkan dengan larutan  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  menghasilkan warna biru. Proses reaksi antara senyawa fenolik dengan reagen tersebut dalam suasana basa, karena agar terjadi disosiasi proton pada senyawa fenolik menjadi ion fenolat, sehingga ditambahkan larutan  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Hasil pengukuran serapan larutan standar asam galat yang diperoleh menghasilkan kurva kalibrasi dengan persamaan regresi untuk absorbansi asam galat pada konsentrasi 1, 2, 3, 4, dan 5 ppm sebesar  $y = 0,010x + 0,987$ . Pada pengukuran absorbansi yang ditunjukkan dengan nilai koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,999 dan nilai ( $r$ ) mendekati angka 1. Hal ini menunjukkan bahwa persamaan regresi tersebut adalah linier.

Pada pengukuran kadar total fenol (**Tabel 3**), menunjukkan bahwa rata-rata hasil pengujian kadar total fenol tertinggi dihasilkan dari ekstrak daun kelor pada rasio bahan banding pelarut 1:20 b/v dengan lama ekstraksi 30 menit yaitu sebesar 25,9 GAE/g. Berdasarkan penelitian sebelumnya, lamanya waktu ekstraksi dapat mempengaruhi kadar total fenol dalam ekstrak, dimana semakin lama kontak antara bahan dengan pelarut, maka senyawa yang dihasilkan semakin banyak terekstraksi (6, 15).

## Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa perlakuan variasi bahan: pelarut dan lama waktu ekstraksi dengan menggunakan metode ultrasonik dapat mempengaruhi nilai rendemen dan kadar total fenol ekstrak daun kelor. Nilai rendemen tertinggi dihasilkan pada perbandingan bahan dengan pelarut 1:20 dengan waktu ekstraksi selama 30 menit, yaitu sebesar 35,89 %, sedangkan kadar total fenol tertinggi dihasilkan pada perbandingan bahan dengan pelarut 1:20 dengan waktu ekstraksi selama 30 menit, yaitu sebesar 25,9 GAE/g.

## Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat UPN Veteran Jakarta yang telah memberikan fasilitas pendanaan Hibah Penelitian Dosen

Pemula (PDP) Tahun Pelaksanaan 2020 demi tercapainya penelitian ini.

## Referensi

1. Rajanandh MG, Kavitha J. *Quantitative Estimation of B-Sitosterol, Total Phenolic and Flavonoid Compounds in The Leaves of Moringa oleifera*. Department of Pharmacology and Department of Pharmaceutical Analysis, J.S.S.College of Pharmacy, Tamilnadu, India. 2010; 2 (2) : 1409-1414.
2. Rifkia Via, Prabowo Imam. Pengaruh Variasi Suhu dan Waktu terhadap Rendemen dan Kadar Total Flavonoid pada Ekstraksi Daun *Moringa oleifera Lam*. Dengan Metode Ultrasonik. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*: 2020; 17 (2): 387-395.
3. Zbigniew J, Dolatowski, Joanna Stadnik, Dariusz Stasiak. Applications Of Ultrasound In Food Technology. *Acta Sci. Pol., Technol. Aliment*. 2007; 6(3): 89-99.
4. Cameron, D.K and Wang, Ya-Jane. Application of Protease and High-Intensity Ultrasound in Corn Starch Isolation from Degermed Corn Flour. *Journal Food Science*. University Of Arkansas. 2006; 83 (5): 505-509.
5. Zou TB, En-Qin Xia, Tai-Ping He, Ming-Yuan Huang, Qing Jia, Hua-Wen Li. Ultrasound-Assisted Extraction of Manganese from Mango Leaves Using Response Surface Methodology. *Molecules*. 2014; 19, 1411-1421.
6. Yudharini GAKdFY, Suryawan AAPA, Wartini NM. Pengaruh Perbandingan Bahan dengan Pelarut dan Lama Ekstraksi terhadap Rendemen dan Karakteristik Ekstrak Pewarna dari Buah Pandan (*Pandanus tectorius*). *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*. 2016; 4 (3), 36-46.
7. Departemen Kesehatan RI dan Direktorat Jenderal POM. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Bakti Husada.
8. Chun OK, Kim DO, Lee CY. Superoxide radical scavenging activity of the mayor polyphenols in fresh plums. *Journal of Agricultural and*

- Food Chemistry*. 2003; 151:8067-8072.
9. Malik A, Ahmad AR. Determination of phenolic and flavonoid contents of ethanolic extract of kanunang leaves (*Cordia myxa* L.). *International Journal of PharmTech Research*. 2015; 7(2): 243-246.
  10. Dewi SR, Ulya Nailly, Argo BD. Kandungan Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak *Pleurotus ostreatus*. *Jurnal Rona Teknik Pertanian*. 2018 ; 11 (1).
  11. Winnie PS. Potensi Daun Kemangi sebagai Penangkap Radikal Bebas. *Agritech*. 2005; 25 (1): 137-142.
  12. Yuswi NCR. Ekstraksi Antioksidan Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) dengan Metode Ultrasonic Bath (Kajian Jenis Pelarut dan Lama Ekstraksi). *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2017; 5(1): 71-79.
  13. Jayanuddin, Lestari Ayu Zakiyah, Nurbayanti Feni. Pengaruh Suhu dan Rasio Pelarut Ekstraksi Terhadap Rendemen dan Viskositas Natrium Alginat dari Rumput Laut Cokelat (*Sargassum sp*). *Jurnal Integrasi Proses*. 2014; 5 (1): 51-55.
  14. Ahmad AR, Juwita, Ratulangi SAD, Malik A. Penetapan Kadar Fenolik dan Flavonoid Total Ekstrak Metanol Buah dan Daun Patikala (*Etlingera elatior* (Jack) R.M.SM). *Pharm Sci Res*. 2015; 2(1).
  15. Darwis D. 2000. *Teknik Dasar Laboratorium dalam Penelitian Senyawa Bahan Alam Hayati*, Workshop Pengembangan Sumber Daya Manusia dalam Bidang Kimia Organik Bahan Alam Hayati. FMIPA Universitas Andalas Padang.

# Profil Penggunaan Antibiotik pada Balita Penderita ISPA di Puskesmas Koya Barat Periode Januari-Desember 2020

Elsye Gunawan<sup>1\*</sup>, Rusnaeni<sup>1</sup>, Silva Dewi Febrianty<sup>1</sup>

## Artikel Penelitian

**Abstract:** Acute Respiratory Tract Infection (ARTI) is the most common infection in humans at all ages. Children and toddlers are the most susceptible to ARTI. Prevalence of ARTI among toddler in Papua is 11.91%, in Jayapura district (10.23%) and Jayapura City (10.95%). This study aimed to determine the profile of antibiotics usage that given to toddler patients with ARTI on January-December 2020 at Koya Barat Public Health Center. The study design was retrospective of 155 prescriptions for toddler patients with ARTI that qualified the inclusion criteria. Data were analyzed using Microsoft excel software and presented in percentages (%) based on patient characteristics, and the level of antibiotic use was calculated. The results showed that male toddler was dominantly affected by ARTI, namely 87 patients (56,13%), age 0-30 months were 87 patients (56,13%), the type of antibiotic amoxicillin syrup used were 57 patients (74,03%). Overall used of antibiotics in toddler with ARTI at Koya Barat Public Health Center during January-December 2020 was 49,68%. Toddler with ARTI without comorbidities were 86,59%, and with comorbidities such as diarrhea, malaria, blepharitis, and pyoderma were 13,41%.

**Keywords:** usage profile, antibiotics, toddlers, ARTI

**Abstrak:** Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) adalah infeksi yang paling banyak terjadi pada manusia di segala usia. Anak-anak dan balita yang paling rentang terkena ISPA. Prevalensi ISPA pada balita di Papua adalah 11,91%, di kabupaten Jayapura (10,23%), Kota Jayapura (10,95%). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan antibiotik yang diberikan pada pasien balita penderita ISPA pada bulan Januari-Desember 2020 di Puskesmas Koya Barat. Rancangan penelitian bersifat retrospektif terhadap 155 resep pasien balita penderita ISPA memenuhi kriteria inklusi. Data dianalisis menggunakan software Microsoft excel dan disajikan dalam presentase (%) berdasarkan karakteristik pasien, serta dihitung tingkat penggunaan antibiotiknya. Hasil penelitian menunjukkan dominan terkena ISPA adalah balita laki-laki yaitu 87 pasien (56,13%), usia 0-30 bulan 87 pasien (56,13%), jenis antibiotik amoxicillin sirup 57 pasien (74,03%). Penggunaan antibiotik pada balita penderita ISPA di Puskesmas Koya Barat secara keseluruhan selama Januari-Desember 2020 adalah sebesar 49,68%. Balita penderita ISPA tanpa penyakit penyerta adalah 86,59%, dan dengan penyakit penyerta seperti diare, malaria, blefaritis, dan pyoderma sebesar 13,41%.

**Kata kunci:** profil penggunaan, antibiotik, balita, ISPA

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi,  
Fakultas FMIPA, Universitas  
Cenderawasih

### Korespondensi:

Elsye Gunawan  
elsyegunawan.lecturer@gmail  
.com



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

## Pendahuluan

Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) adalah infeksi yang paling banyak terjadi pada manusia di segala usia. Anak-anak dan balita yang paling rentan terkena ISPA (1). Penyebaran ISPA yaitu melalui aerosol yang lembut terutama oleh karena batuk, bersin-bersin atau kontak langsung dari benda yang telah terpapar jasad renik (2).

Kejadian ISPA di Indonesia pada tahun 2013 menunjukkan prevalensi sebesar 4,5%. ISPA tertinggi pada kelompok umur 1-4 tahun (25%). Papua termasuk provinsi dengan ISPA tertinggi yaitu sebesar 31,1% (3). Prevalensi ISPA pada balita di Papua adalah 11,91%, di Kabupaten Jayapura (10,23%), dan di Kota Jayapura (10,95%) (4).

Pemberian antibiotik terhadap ISPA tergantung pada jenis bakteri penyebabnya, dan lama pemberian antibiotik biasanya 3-7 hari dalam dosis yang telah ditentukan berdasarkan diagnosis yang telah dikonfirmasi (5).

Pengobatan ISPA dengan penggunaan antibiotik sering diberikan tanpa didahului dengan pemeriksaan mikroorganisme penginfeksi (6). Penggunaan antibiotik secara tidak rasional dapat menyebabkan terjadinya resistensi, sehingga menyebabkan timbulnya permasalahan lain seperti peningkatan morbiditas, mortalitas, dan peningkatan biaya perawatan pasien yang berujung pada permasalahan ekonomi (7).

Berdasarkan permasalahan diatas, penelitian bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan antibiotic pada pasien balita penderita ISPA berdasarkan jenis antibiotik di Puskesmas Koya Barat.

## Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Puskesmas Koya Barat pada bulan Mei-Juli 2022. Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pengambilan data retrospektif, dengan melihat sumber data yang tertulis dalam resep.

Adapun kriteria inklusi sampel penelitian adalah pasien dengan diagnosa ISPA, resep pasien rawat jalan Puskesmas Koya Barat, resep pasien balita dengan usia  $\geq 0$  bulan sampai  $\leq 5$  tahun, resep lengkap (meliputi: Identitas pasien, umur, berat badan, tinggi badan), antibiotik yang digunakan (nama obat, dosis, jumlah, cara pemberian, kekuatan obat, dan frekuensi dalam pemberian). Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah: pasien ISPA dengan infeksi lain atau penyakit penyerta, resep yang tidak lengkap (contoh: tidak ada alamat pasien, kekuatan obat, atau cara pakai obat). Jumlah sampel minimal dalam penelitian ini adalah 120 resep.

## Hasil dan Diskusi

Dari hasil penelitian, didapatkan total sampel sebanyak 179 resep. Dari jumlah tersebut, sebanyak 155 sampel yang masuk dalam kriteria inklusi dan 24 sampel masuk dalam kriteria eksklusi penelitian. Hasil karakteristik sampel dapat dilihat pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Hasil Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, dan Penyakit Penyerta

No.	Karakteristik Pasien		Jumlah (N=155)	Persentase (%)
1	Jenis Kelamin	laki-laki	87	56,13
		Perempuan	68	43,87
2	Usia	0-30 bulan	87	56,13
		31-60 bulan	68	43,87
No.	Karakteristik Pasien		Jumlah (N=24)	Persentase (%)
1	Penyakit Penyerta	Pioderma	5	20,83
		Diare	6	25,0
		Blefaritis	1	1,04
		Infeksi usus	1	1,04
		Gingivitis	2	8,33
		Malaria	3	12,50
		GEA	5	20,83
	Dermatitis	1	1,04	

**Tabel 2.** Hasil Karakteristik Pasien berdasarkan Jenis Resep

No	Karakteristik Pasien		Jumlah (N=155)	Persentase (%)
1	Jenis resep	Antibiotik	77	49,68
		Non-Antibiotik	78	50,32

Dari **Tabel 1** jumlah sampel yang masuk dalam kriteria inklusi sebanyak 155 pasien, dengan balita laki-laki yang terdiagnosa ISPA adalah sebanyak 87 (56,13%), dan perempuan sebanyak 68 (43,87%). Sebuah studi imunologi menunjukkan bahwa wanita lebih kebal terhadap pathogen dari pada pria, tetapi keparahan infeksi lebih tinggi daripada pria (8).

Berdasarkan usia angka kejadian ISPA terbanyak terjadi pada kelompok usia 0-36 bulan. Hal tersebut berhubungan dengan literasi ibu dalam merawat dan memberikan nutrisi pada balita. Balita yang kekurangan gizi akan menurunkan imunitas tubuh sehingga menyebabkan balita mudah terjangkit penyakit menular atau infeksi seperti ISPA (9).

Dari **Tabel 1** didapatkan hasil karakteristik pasien berdasarkan penyakit penyerta dari total 24 pasien didapatkan Pioderma sebanyak 5 pasien (20,83%), diare sebanyak 6 pasien (25,0%), blefaritis 1 pasien (1,04%), infeksi usus 1 pasien (1,04%), gingivitis 2 pasien (8,33%), malaria 3 pasien (12,50%), GEA 5 pasien (20,83%), dan dermatitis 1 pasien (1,04%).

Sebanyak 77 (49,68%) pasien balita mendapatkan antibiotik dan 78 (50,32%) tidak mendapatkan antibiotik. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya di puskesmas Cilacap Utara periode Januari-Desember 2020, dari 88 pasien balita di Puskesmas Cilacap Utara

didapatkan hasil sebanyak 47 pasien yang diberikan antibiotik dengan presentase (53,4%) dan 41 pasien balita yang tidak diberikan antibiotik (46,5%) (10). Hal ini menunjukkan Sebagian besar terapi pasien balita penderita ISPA menggunakan antibiotik. Antibiotik banyak digunakan karena adanya ekspektasi lebih dari klinis (dokter) terkait gejala pada pasien ISPA (11). Pasien balita yang tidak diberikan antibiotik adalah pasien dengan gejala klinis ringan seperti demam disertai batuk, pilek kurang lebih selama tiga hari seperti yang dikatakan dalam pedoman tatalaksana pasien ISPA (12). Penanganan ISPA bukan pneumonia pada balita cukup dengan pengobatan suportif dan tidak perlu pemberian antibiotik (13).

Dari **Tabel 3** didapatkan hasil bahwa jenis ISPA tidak spesifik lebih banyak yakni 143 pasien (92,26%). Dibandingkan dengan ISPA jenis rhinitis sebanyak 6 pasien (3,87%), bronkitis sebanyak 1 pasien (0,64%), pneumonia sebanyak 1 pasien (0,64%), otitis media sebanyak 3 pasien (1,93%), dan faringitis sebanyak 1 pasien (0,64%). Hal ini sejalan dengan penelitian profil antibiotik pada kasus ISPA anak di kota dan kabupaten Sorong selama Januari-Desember 2018, didapatkan hasil sebanyak 1667 kasus ISPA. Dengan jenis ISPA bronkitis sebanyak 13 pasien, *common cold* 39 pasien, faringitis 57 pasien, tonsilitis 80 pasien, tonsilo faringitis 14 pasien, dan ISPA tidak spesifik sebanyak 1.464 pasien (14).

**Tabel 3.** Hasil Karakteristik Pasien berdasarkan Jenis ISPA

No	Karakteristik Pasien		Jumlah (N=155)	Persentase (%)
1	Jenis ISPA	Rhinitis	6	3,87%
		Bronkitis	1	0,64%
		Pneumonia	1	0,64%
		Otitis Media	3	1,93%
		Faringitis	1	0,64%
		ISPA tidak spesifik	143	92,26%

**Tabel 4.** Hasil Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Antibiotik

No.	Nama Antibiotik	Bentuk Sediaan	Jumlah pasien (N=77)	Presentase (%)
1	Amoxicillin	Sirup 125mg/5mL	57	74,03
		Tablet 250mg	15	19,48
2	Cefadroxil	Sirup 125mg/5mL	1	1,30
3	Cefixime	Sirup 100mg/5mL	3	3,90
4	Erythromycin	Sirup 200mg/5mL	1	1,30

Dari **Tabel 4** menunjukkan penggunaan antibiotik Amoxicillin sebanyak 57 pasien (74,03%), Amoxicillin tablet 15 pasien (19,48%), Cefadroxil sebanyak sirup sebanyak 1 pasien (1,30%), Cefixime sirup sebanyak 3 pasien (3,90%), dan Erythromycin sirup sebanyak 1 pasien (1,30%). Penggunaan antibiotik didominasi oleh Amoxicillin karena merupakan antibiotik dengan spektrum luas dan pada umumnya menjadi lini pertama pada pasien ISPA, dan antibiotik Amoxicillin lebih banyak tersedia. Namun hal ini juga menyebabkan Amoxicillin memiliki tingkat resistensi yang tinggi (15). Amoxicillin memiliki efek antimikroba yang baik terhadap bakteri seperti *Streptococcus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus*, *Haemophilus*, *Helicobacter* dan *Moraxella* (16).

Dari **Tabel 5** dapat dilihat bahwa lama pemakaian Amoxicillin tablet adalah 4 hari. Sedangkan sirup pemakaiannya bervariasi yaitu 4 hari, 8 hari, dan 9 hari. Dari hasil tersebut terdapat durasi pemakaian antibiotik yang melebihi 7 hari yaitu 8 dan 9 hari. Lama pemberian antibiotik harus berdasarkan pada data mikrobiologis, kondisi pasien, dan data penunjang lainnya (17). Dalam *Pharmacotherapy Principles and Practice*, pemberian antibiotik pada ISPA adalah di atas 10-14 hari baik pada otitis media, faringitis, tonsilitis, maupun sinusitis. Pemberian antibiotik memang mengurangi gejala dalam 1-2 hari namun hal itu belum menunjukkan eradikasi lengkap infeksi bakteri pada ISPA (18).

Golongan ekspektoran diberikan dengan tujuan memperbanyak produksi dahak sehingga mengurangi kekentalannya dan mempermudah

pengeluarannya melalui batuk. Pengujian farmakologi klinis dan studi klinis pada pasien terkait kegunaan klinis guaifenesin (*glyceryl guaiacolate*) pada kondisi hipersekresi lender di saluran pernapasan seperti pada infeksi saluran pernapasan atas akut (ISPA), bronkitis kronis yang stabil, dan rhinosinusitis (19).

Golongan obat mukolitik diberikan untuk mengatasi batuk produktif dengan mensekresi dahak berlebih. Mekanisme golongan mukolitik adalah dengan cara mengubah mukus menjadi lebih encer dengan cara mendegradasi polimer musin, *deoxyribonucleic acid* (DNA), fibrin atau F-aktin dari sekresi saluran pernapasan (20). Selain bersifat mukolitik, N-acetylcysteine juga memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan. Obat ini membantu mengurangi oksigen reaktif dan mediator inflamasi yang menyebabkan gangguan pada saluran pernapasan (21).

Bronkitis akut adalah infeksi pada saluran pernapasan yang disertai batuk dan dahak, nyeri dada, dan demam. Sebagian besar kasus bronkitis disebabkan oleh virus, jadi antibiotik biasanya tidak dapat membantu. Beta2-agonis seperti salbutamol adalah obat yang meredakan asma dengan merelaksasi otot pada saluran pernapasan. Obat ini digunakan untuk meredakan batuk pada bronkitis akut (22). Pada Penelitian metaanalisis baru-baru ini yang dilakukan Cai *et al.*, (2020) dari tiga belas *Randomized Control Trial* (RCT), termasuk total 977 peserta. Hasil menunjukkan bahwa terapi salbutamol untuk bronkiolitis pada bayi menyebabkan peningkatan laju pernapasan dan detak jantung yang lebih tinggi.

**Tabel 5.** Dosis Pemberian Antibiotik Berdasarkan Berat Badan dan Lama Pemakaian Antibiotik pada pasien ISPA di Puskesmas Koya Barat.

No.	Antibiotik	BB Anak	Dosis Pemberian	Lama Pemakaian
1	Amoxicillin tab	7kg	3x42mg	4 hari
		8,4kg	3x50mg	4 hari
		9kg	3x62,5mg	4 hari
		10kg	3x83mg	4 hari
		17kg	3x125mg	7 hari
		20kg	3x250mg	7 hari
		24kg	3x250mg	7 hari
		7kg	3x 62,5mg	9 hari
2	Amoxicillin sirup	8kg	3x 62,5mg	4 hari
		10kg	3x125mg	4 hari
		11kg	3x125mg	4 hari
		12kg	3x125mg	3 hari
		13kg	3x125mg	3 hari
		14kg	3x125mg	4 hari
		15kg	3x125mg	4 hari
		20kg	3x250mg	8 hari
3	Cefixime sirup	10kg	2x50mg	7 hari
		14kg	2x50mg	7 hari
		16kg	2x50mg	7 hari
4	Cefadroxil sirup	10kg	2x125mg	6 hari
5	Erythromycin sirup	11kg	3x200mg	4 hari

**Tabel 6.** Hasil Karakteristik Berdasarkan Terapi Supportif pada pasien balita

Nama obat	Jumlah pasien (N=155)	Presentase (%)
	Golongan ekspektoran	
<i>Glyceryl Guaiacolate</i>	66	42,58
	Golongan mukolitik	
Amboxol	37	23,87
N-Acetylcystein	2	1,29
	Golongan Bronchodilator	
Salbutamol	4	2,58
	Golongan Antipiretik/ Analgesik	
Paracetamol	135	87,10
Ibuprofen	2	1,29
	Golongan Antihistamin	
Chlorampheniraminemaleat	78	50,32
Cetirizine	1	0,65
Tremenza	1	0,65
	Antagonis Reseptor H2	
Ranitidine	1	0,65
	Golongan Kortikosteroid	
Dexamethasone	63	40,65
	Anti Emetik	
Domperidone	7	4,52
	Golongan Vitamin	
Vitamin C	104	67,10
San B Plex	16	10,32
Vitamin B	21	13,55
Vitamin B 6	29	18,71
Vitamin B Complex	7	4,52
Curcuma plus sirup	10	6,45
	Antimalaria	
DHP	6	3,87
Primakuin	6	3,87

Namun, sebagai agonis  $\beta_2$  selektif, salbutamol tidak meningkatkan skor keparahan klinis bayi dengan bronkiolitis, lama rawat inap, atau saturasi oksigen (23).

Analgesik digunakan untuk mengatasi gejala dan tanda awal dari ISPA seperti demam yang terkait dengan infeksi (24). Pada Penelitian sistematik rewiuw yang dilakukan oleh Azh et al, (2022) menunjukkan bahwa penggunaan *NonSteroid Antiinflammatory Drug* (NSAID) untuk mengurangi demam pada orang dewasa dan anak-anak. Namun, tidak ada bukti penggunaan NSAID untuk mengurangi batuk. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa NSAID secara signifikan meredakan sakit tenggorokan pada orang dewasa dan anak-anak. Mengenai efek samping, ketidaknyamanan gastrointestinal lebih sering dilaporkan pada anak-anak (25). Penggunaan ibuprofen dapat membantu mengendalikan gejala jangka pendek pada pasien yang mengalami infeksi saluran pernapasan akut dan pada anak-anak (26).

Obat antihistamin menghambat kerja histamin, senyawa di dalam tubuh yang memicu terjadinya gejala alergi. Saat alergi terjadi, produksi histamin dalam tubuh meningkat secara berlebihan sehingga memunculkan gejala dari reaksi alergi. ISPA dapat disebabkan karena cuaca, cuaca yang dingin dapat menyebabkan alergi bagi orang yang sensitif terhadap cuaca dingin atau waktu tertentu (27). Antihistamin anti-H1 sering digunakan pada anak-anak dan remaja untuk mengobati penyakit alergi (28).

Kortikosteroid digunakan sebagai terapi supportif yang efektif dalam menurunkan nyeri yang diakibatkan oleh proses inflamasi pada ISPA. Namun penggunaan kortikostreid pada balita dan anak-anak dapat menghambat *Growth hormone*, sehingga penggunaan kortikostreid pada anak di batasi (29). Pemberian vitamin pada pasien diberikan untuk memperkuat sistem imun, terlebih pada balita dan anak-anak, karena pada pasien ISPA sistem imunitas sangat lemah (29).

Obat terapi supportif diberikan karena pasien balita penderita ISPA yang datang tidak hanya memerlukan pengobatan pneumonia atau bukan pneumonia saja tetapi juga memerlukan

obat simptomatik seperti obat batuk pilek dan substansi seperti vitamin untuk menunjang penyembuhan (24).

## Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan dominan terkena ISPA adalah balita laki-laki yaitu 87 pasien (56,13%), usia 0-30 bulan 87 pasien (56,13%), jenis antibiotik amoxicillin sirup 57 pasien (74,03%). Penggunaan antibiotik pada balita penderita ISPA di Puskesmas Koya barat secara keseluruhan selama Januari-Desember 2020 adalah sebesar 49,68%. Balita penderita ISPA tanpa penyakit penyerta adalah 86,59%, dan dengan penyakit penyerta seperti diare, malaria, blefaritis, dan pyoderma sebesar 13,41%. Trend obat yang digunakan pada Anak dengan ISPA adalah bronkodilator, mukolitik, ekspektoran, analgesic, antihistamin, kortikosteroid, antiemetic, vitamin, dan obat antimalaria.

## Referensi

1. Sternak SL, Marijan T, Jureković I, Bogović J Č, Gagro A, Vraneš J. Etiology and Clinical Characteristics of Single and Multiple Respiratory Virus Infections Diagnosed in Croatian Children in Two Respiratory Seasons. *Journal of Pathogens* 2016; 2168780.
2. Alsagaff H, Mukty A. Dasar-Dasar Ilmu Penyakit paru. Surabaya. Airlangga University Press; 2008.
3. Kemenkes. Riset Kesehatan Dasar; 2017.
4. Riskesdas. Laporan Kesehatan Jayapura; 2018.
5. Permenkes. Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik; 2021.
6. Karch A, Schmitz RP, Rißner F, Castell S, Töpel S, Jakob M, Brunkhorst FM, Mikolajczyk RT. Bloodstream infections, antibiotic resistance and the practice of blood culture sampling in Germany: study design of a Thuringia-wide prospective population-based study (AlertsNet). *BMJ Open*. 2015;5(12):e009095.
7. Brahma D, Marak M, Wahlang J. Rational use of drugs and irrational drug combinations. *The Internet Journal of Pharmacology*

- 2012;10:1-5.
8. Ullah MB, Mridha MK, Arnold CD, Matias SL, Khan MSA, Siddiqui Z, Hossain M, Paul RR, Dewey KG. Factors associated with diarrhea and acute respiratory infection in children under two years of age in rural Bangladesh. *BMC Pediatrics* 2019; 386.
  9. Poda GG, Hsu CY, Chao JC. Factors Associated With Malnutrition Among Children <5 Years Old in Burkina Faso: Evidence from The Demographic and Health Surveys IV 2010. *Int J Qual Health Care* 2017; 29(7):901-908.
  10. Swandari MTK, Sari AAW, Setiyabudi L. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) Pada Balita Di UPTD Puskesmas Cilacap Utara 1 Periode Januari-Desember 2020. *Jurnal Farmasi Klinik dan Sains* 2021; 1(1): 45-49.
  11. Sugiarti T, Sidemen A, Wiratmo W. Studi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Penyakit ISPA Usia Bawah Lima Tahun di Instalasi Rawat Jalan Puskesmas Sumber Sari Periode 1 Januari-31 Maret 2014. *E-Journal Pustaka Kesehatan* 2015;3(2).
  12. Depkes RI. Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan. Jakarta: Indonesia. 2005.
  13. WHO. Pencegahan dan pengendalian infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) yang cenderung menjadi epidemi dan pandemi di fasilitas pelayanan Kesehatan. 2007.
  14. Triwibowo WG, Prasetyo DS, Taba T. Karakteristik Pasien & Profil Antibiotik pada Kasus ISPA Anak di Puskesmas Kota & Kabupaten Sorong. 2019.
  15. Negara KS. Analisis Implementasi Kebijakan Penggunaan Antibiotika Rasional Untuk Mencegah Resistensi Antibiotika di RSUP Sanglah Denpasar. *Jurnal Administrasi Rumah Sakit Indonesia* 2014; 1(1):42-50.
  16. Brunton LL, Dandan RH, Knollmann BC. Goodman & Gillman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2006.
  17. Permenkes. Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. 2011.
  18. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 2008;1779-1788.
  19. Albrecht HH, Dicipinigaitis PV, Guenin EP. Review: Role of Guaifenesin in The Management of Chronic Bronchitis and Upper Respiratory Tract Infection. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2017; 31.
  20. Poole P, Sathanathan K, Fortescue R. Mucolytic Agents Versus Placebo for Chronic Bronchitis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 20;5(5).
  21. R Gupta., R. Wadhwa. Mucolytic Medications. National Library of Medicine 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559163/>
  22. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonist drugs for treating cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 9.
  23. Cai Z, Lin Y, Liang J. Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis: A meta-analysis of 13 studies. *Medicine* 2020; 99(4):pe18657.
  24. Maakh YF, Laning I, Tattu R. Profil Pengobatan Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) Pada Balita di Puskesmas Rambangaru Tahun 2015. *Jurnal Info Kesehatan* 2017; 15(2):435-450.
  25. Azh N, Barzkar F, Gorji NM, Talatappeh PP, Moradi Y, Azad RV, Ranjbar M, Baradaran HR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute viral respiratory tract infections: An updated systematic review. *Pharmacol Res Perspect*. 2022; 10(2): e00925.
  26. Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*. 2013; 347: f6041.
  27. Kiran M, Pawaskar L, George S. Efficacy and Safety for A Combination of Paracetamol, Chlorampheniramine Maleate,

- Phenylephrine, Sodium Citrate and Menthol in The Symptomatic Treatment of Common Cold and Allergic Rhinitis: Phase IV Clinical Study. *International Journal Of Current Medical And Pharmaceutical Research* 2017; 3 (5): 1804-1808.
28. Parisi GF, Leonardi S, Ciprandi G, Corsico A, Licari A, Miraglia M, del Giudice, Peroni D, Salpietro C, Marseglia GL. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020; 48(6): 753-762.
29. Gunawan SG. *Farmakologi dan Terapi* Edisi 5. 2007.

# Korelasi antara Keyakinan Masyarakat terhadap Vaksinasi Covid-19 dengan Tingkat Kepuasan Pelayanan Vaksinasi Covid-19

Lina Aliyani Mardiana<sup>1\*</sup>, Rasiman Julianto<sup>1</sup>, Ika Oktaviyanti Lutfah<sup>1</sup>

## Artikel Penelitian

**Abstract:** Vaccination is a way of preventing various kinds of diseases caused by bacteria, viruses or other germs, where people who have been vaccinated become good, protected, not exposed or only experience mild illness when the disease outbreak occurs, as was the case some time ago when there was an outbreak the Covid-19 pandemic, the world community and also the Indonesian people carry out the Covid-19 vaccination simultaneously. Confidence in the success of vaccination encourages people to voluntarily do it and the quality of vaccination services should be in accordance with community expectations. This study aims to determine the correlation between public belief in the Covid-19 vaccination and the level of satisfaction with the Covid-19 vaccination service. This research is a quantitative research using cross sectional method. A sample of 360 people was obtained by distributing online and offline questionnaires. Shows that there is no correlation between public confidence in the Covid-19 vaccination and the level of satisfaction with the Covid-19 vaccination service, the p-value > 0.05 which means  $H_0$  is accepted or there is no significant relationship between public belief and service quality. There is no correlation between public confidence in the Covid-19 vaccination and the quality of the Covid-19 vaccination service.

**Keywords:** public confidence, Covid-19 vaccination, service quality

**Abstrak:** Vaksinasi merupakan cara pencegahan berbagai macam penyakit akibat bakteri, virus atau kuman lainnya, dimana orang yang sudah divaksinasi menjadi kebal, terlindungi, tidak terpapar atau hanya mengalami sakit ringan apabila wabah penyakit tersebut terjadi. Seperti halnya beberapa saat lalu ketika terjadi wabah pandemi penyakit Covid-19, masyarakat dunia dan juga masyarakat Indonesia melakukan vaksinasi Covid-19 secara serentak. Keyakinan akan keberhasilan vaksinasi mendorong masyarakat untuk sukarela melakukannya dan kualitas pelayanan vaksinasi hendaknya sesuai dengan harapan masyarakat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi hubungan antara keyakinan masyarakat terhadap vaksinasi Covid-19 dengan tingkat kepuasan pelayanan vaksinasi Covid-19. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan menggunakan metode *cross sectional*. Jumlah sampel 360 orang yang diperoleh dengan cara menyebarkan kuesioner secara online dan offline. Menunjukkan tidak ada korelasi antara keyakinan masyarakat terhadap vaksinasi Covid-19 dengan tingkat kepuasan pelayanan vaksinasi Covid-19, nilai p-value > 0,05 yang berarti  $H_0$  diterima atau tidak ada hubungan yang signifikan antara keyakinan masyarakat dengan kualitas pelayanan. Tidak ada korelasi hubungan antara keyakinan masyarakat terhadap vaksinasi Covid-19 dengan kualitas pelayanan vaksinasi Covid-19.

**Kata kunci:** keyakinan masyarakat, vaksinasi Covid-19, kualitas pelayanan

<sup>1</sup> Universitas Buana  
Perjuangan Karawang,  
Karawang, Jawa Barat,  
Indonesia

### Korespondensi:

Lina Aliyani Mardiana  
[lina.mardiana@ubpkarawang.ac.id](mailto:lina.mardiana@ubpkarawang.ac.id)



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

## Pendahuluan

Kondisi pandemi Covid-19 menjadikan pabrik-pabrik farmasi untuk memproduksi berbagai jenis vaksin sebagai wujud nyata aktif berperan serta dalam penanganan virus Covid-19 dengan strategi “*offensive*” membentuk kekebalan kelompok (*herd immunity*) melalui program vaksinasi Covid-19 (2). Vaksinasi merupakan cara pencegahan berbagai macam penyakit akibat bakteri, virus atau kuman lainnya, dimana orang yang sudah divaksinasi menjadi kebal, terlindungi, tidak terpapar atau hanya mengalami sakit ringan apabila wabah penyakit tersebut terjadi (1).

Program vaksinasi yang dilakukan di Indonesia di mulai bulan Januari 2021, yang mana tingkat keberhasilannya ditentukan oleh beberapa faktor yaitu vaksin (ketersediaan), sarana pendukung (alat/bahan, distribusi, lokasi vaksinasi), petugas vaksinator, sistem informasi serta penerima vaksin (2).

Masyarakat sebagai penerima vaksin yang salah satu nya adalah mahasiswa fakultas farmasi di Kabupaten Karawang telah mengikuti program vaksinasi Covid-19 sesuai dengan anjuran Pemerintah. Berperan sebagai petugas vaksinator adalah tenaga kesehatan yang bekerja di fasilitas layanan kesehatan (Puskesmas) dan Rumah Sakit Pemerintah. Evaluasi terhadap kinerja layanan sangat diperlukan sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku yakni Undang-Undang No. 25 Tahun 2009 Tentang Pelayanan Publik, bahwa setiap penyelenggara pelayanan publik (termasuk Puskesmas dan Rumah Sakit Pemerintah) berkewajiban memenuhi komponen standar pelayanan antara lain evaluasi kinerja pelaksanaan, penilaian untuk mengetahui seberapa jauh pelaksanaan kegiatan sesuai standar pelayanan (3).

Evaluasi kinerja layanan salah satu nya adalah evaluasi terhadap kepuasan konsumen atau pasien atau masyarakat yang mendapatkan layanan. Menurut Tjiptono (2012), kepuasan konsumen adalah keadaan yang diperlihatkan konsumen ketika mereka mendapatkan kebutuhan dan keinginan yang sesuai dengan yang diharapkan serta terpenuhi dengan baik (4). Ada banyak cara untuk mengukur kepuasan konsumen, antara lain kritik dan saran, terbuka

dengan masukan pelanggan, rutin mengevaluasi kinerja usaha, meningkatkan pelayanan perusahaan, menyewa jasa *ghost shopper*, mencari tahu alasan pelanggan, serta survei kepuasan konsumen (5).

Survei kepuasan konsumen dilakukan secara berkesinambungan dengan langkah-langkah antara lain: menentukan target survei, menyiapkan biaya survei, memilih metode survei yang bisa dilakukan dengan cara mengisi kuesioner, riset grup, survei langsung, selanjutnya ada penjadwalan pelaksanaan survei, dan terakhir adalah evaluasi dan analisa data (5). Pemerintah mengeluarkan Keputusan Menteri Pendayagunaan Aparatur Negara No. 14 Tahun 2017 Tentang Pedoman Umum Penyusunan Survei Kepuasan Masyarakat Unit Penyelenggara Pelayanan Publik. Dengan melakukan survei diharapkan memperoleh data dan informasi tentang tingkat kepuasan masyarakat/konsumen yang diperoleh dari hasil pengukuran secara kuantitatif dan kualitatif atas pendapat masyarakat dalam memperoleh pelayanan dengan membandingkan antara harapan dan kebutuhan (6).

Kepuasan konsumen dibagi menjadi dua jenis yaitu

1. Kepuasan fungsional adalah kepuasan yang didapatkan dari fungsi suatu produk/jasa yang sedang dimanfaatkan.
2. Kepuasan psikologikal adalah kepuasan yang didapatkan dari atribut yang bersifat tidak berwujud dari suatu produk/jasa.

Kepuasan konsumen memiliki peranan penting dalam menciptakan kesetiaan pelanggan/loyalitas, peningkatan reputasi instansi/perusahaan, pengurangan elastisitas harga dan pengurangan transaksi masa depan serta yang utama sebagai kunci keberhasilan suatu instansi/perusahaan (7).

Adapun faktor yang mempengaruhi layanan yaitu *expected* (layanan yang diharapkan) dan *perceived service* (layanan yang diterima). Jika layanan yang diterima sesuai dengan yang diharapkan maka bersifat positif/baik, jika melebihi maka ideal dan jika sebaliknya maka kualitas layanan dikatakan negatif/buruk. Kesenjangan/gap yang terjadi dalam kualitas

layanan yaitu *knowledge gap* merupakan kesenjangan antara harapan pelanggan dan persepsi manajemen, *standard gap* merupakan kesenjangan antara persepsi manajemen terhadap harapan pelanggan dan spesifikasi kualitas jasa, *delivery gap* merupakan kesenjangan antara penyampaian jasa dan penyampaian jasa, *communication gap* merupakan kesenjangan antara penyampaian jasa dan komunikasi eksternal, serta *service gap* merupakan kesenjangan antara jasa yang dipersepsikan dan jasa yang diharapkan (4).

Berbagai macam jenis kuesioner kepuasan konsumen, yaitu (8):

1. *Customer Satisfaction Score* (CSAT), yaitu kuesioner berisi pertanyaan-pertanyaan sederhana dengan jawaban tertutup seperti: ya/tidak, setuju/tidak setuju, puas/tidak puas. Hasil kuesioner ini biasanya tinggi (diatas 98%) karena pertanyaannya mudah dan sederhana.
2. *Net Promotor Score* (NPS), yaitu kuesioner yang memiliki pertanyaan bagaimana konsumen merekomendasikan produk/jasa kepada keluarga/kerabat/teman dalam skala 0 -10. Dari nilai yang memiliki angka pasti ini, perusahaan dapat membandingkan dan menyimpulkan berapa banyak promotor (7-10) atau detractor (0-6).
3. *Customer Effort Score* (CES), yaitu survey yang mengukur bagaimana usaha para konsumen dalam menggunakan produk/jasa atau mengajukan complain lewat *customer service*. Pertanyaan dalam CES umumnya: "berapa penilaian anda saat menyelesaikan masalah dengan staf kami?". Pilihan jawaban beragam mulia dari Sangat mudah sampai Sangat sulit.
4. *Milestone Survey*, yaitu kuesioner kepuasan konsumen dikirimkan dalam jangka waktu tertentu untuk memahami pengalaman pelanggan secara baik. *Milestone survey* bisa dilakukan atau dikirimkan berdasarkan waktu seperti 60 hari setelah *sign up* atau *subscribe* ke dalam website

Salah satu metode untuk mengukur kualitas pelayanan adalah *Service Quality* atau *Servqual*, dengan lima dimensi pengukuran kepuasan pelayanan yaitu *Tangible* (Bukti Nyata) adalah

kondisi perusahaan yang nyata seperti tempat nya nyaman, ruang tunggu mencukupi, tempat parkir memadai, *Empathy* (Empati) adalah perhatian terhadap konsumen seperti mau mendengarkan, memahami dan membantu mencari solusi, *Reability* (Keandalan) adalah perusahaan memberikan layanan yang benar dan tepat, *Responsiveness* (Daya Tanggap) adalah pemberian respon dengan tepat waktu kepada konsumen, *Assurance* (Jaminan) adalah kemampuan perusahaan memberikan rasa aman atau percaya kepada konsumen (9).

Perbedaan penelitian yang dilakukan dengan penelitian lain yaitu penelitian lain yang berkaitan dengan kualitas pelayanan vaksinasi Covid-19 dengan kepuasan pasien di lakukan di puskesmas (13), sementara penelitian yang dilakukan pasiennya adalah Mahasiswa Fakultas farmasi di daerah Karawang.

## Bahan dan Metode

### Bahan

Pengumpulan data, reduksi data, sajian data dan verifikasi data/penarikan kesimpulan

### Alat.

Handphone, aplikasi Google Formulir, Laptop, aplikasi SPSS 25.

### Metode

Penelitian kuantitatif deskriptif kuesioner dengan jumlah sampel 360 orang yang terdiri dari populasi mahasiswa fakultas farmasi Univ.Buana Perjuangan Karawang 419 orang dan mahasiswa Universitas Singaperbangsa Karawang 252 orang. Menggunakan rumus Slovin  $n = \frac{N}{1+Ne^2} \cdot (10)$

Teknik sampling dilakukan secara acak/probability sampling, yaitu pengambilan sampel yang memberi kesempatan yang sama untuk diambil pada setiap elemen populasi (11)

n = Jumlah sampel

N = Jumlah populasi

e = margin eror (5%) = 0,05

$$n1 = \frac{N}{1+Ne^2} = \frac{419}{1+419(0,05)^2} = 204,6 = 205$$

$$n2 = \frac{N}{1+Ne^2} = \frac{252}{1+252(0,05)^2} = 154,6 = 155$$

n1 = sampel Mahasiswa UBPK

n2 = sampel Mahasiswa Unsika

Total responden n1+n2 = 360 orang

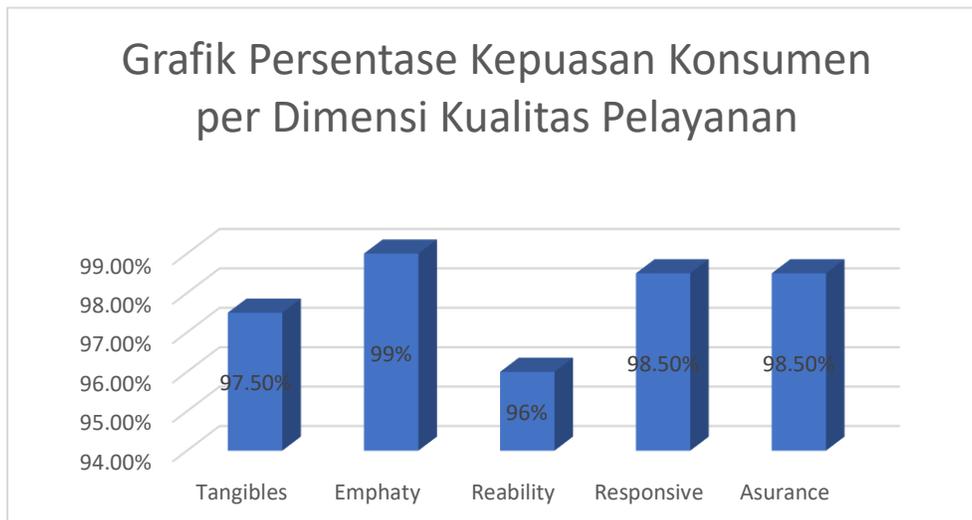
Kuesioner berupa Google Formulir dibagikan secara *offline* dan *online* menggunakan aplikasi Whatsapp. Kuesioner memuat pernyataan pendahuluan antara lain umur, jenis Kelamin, tempat vaksinasi, keluhan setelah vaksinasi juga keyakinan setelah melakukan vaksinasi, dan pernyataan inti yang berkaitan dengan kepuasan kualitas pelayanan menggunakan skala likert 1 – 5 merupakan skala psikometriks yang umum digunakan dalam angket dan skala yang banyak digunakan dalam riset berupa survei. Biasanya disediakan lima pilihan dengan skala format 1 = Sangat tidak setuju, 2 = Tidak setuju, 3 = Kurang setuju, 4 = Setuju, 5 = Sangat setuju (11).

Pengolahan data awal dilakukan uji validitas dan reabilitas, kemudian menganalisa tingkat kepuasan konsumen/pasien dilanjutkan dengan analisa korelasi antara tingkat kepuasaan dengan keyakinan setelah melakukan vaksinasi menggunakan analisis bivariat dengan uji korelasi *Kendalls tau* untuk mencari hubungan dua atau lebih variabel dengan skala nominal dan ordinal.

### Hasil dan Diskusi

Pengolahan data awal untuk uji reabilitas dan validitas dinyatakan pernyataan-pernyataan yang diajukan adalah real dan valid.

Tingkat kepuasan kualitas pelayanan dengan 10 pernyataan yang terbagi dalam 5 dimensi, diperoleh nilai presentase yang sangat tinggi yaitu dimensi *tangibles* 97,8% (33,6% cukup puas, 42,9% puas, 21,3% Sangat puas), dua pernyataan yang berkaitan dengan kebersihan dan kenyamanan tempat vaksinasi baik ruang tunggu atau pun toilet, *Empathy* 99,0% (28,5% cukup puas, 48,6% puas, 21,9% sangat puas), dua pernyataan yang berkaitan dengan pelayanan petugas vaksinasi memberikan layanan sesuai kebutuhan bersikap sopan dan ramah, *Reability* 96,1% (31,1% cukup puas, 45,6% puas, 19,4% sangat puas), dua pernyataan yang berkaitan dengan petugas vaksinasi memberikan pelayanan tepat waktu dan teliti serta adanya informasi sebelum layanan dilakukan dan bersedia menanggapi keluhan, *Responsiveness* 98,9% (24,3% cukup puas, 51,8% puas, 22,8% sangat puas), dua pernyataan yang berkaitan dengan layanan petugas vaksinasi yang menerima dan melayani dengan baik juga melakukan pelayanan sesuai prosedur yang telah ditentukan dan *Assurance* 98,9% (23,1% cukup puas, 48,2% puas, 27,6% Sangat puas), dua pernyataan yang berkaitan dengan jenis vaksin yang diberikan sesuai, terjamin kualitasnya, juga jarum suntik yang digunakan masih utuh dalam kemasan/baru serta pasien memiliki data yang sama dengan data yang dimiliki petugas.



**Gambar 1.** Grafik Persentase Kepuasan Konsumen

**Tabel 1.** Tingkat kepuasan kualitas pelayanan

No	Indikator	Jumlah					Total
		STP	TP	CP	P	SP	
<b>Bukti langsung (<i>Tangibles</i>)</b>							
1	Tempat vaksinasi bersih dan nyaman (ruang tunggu serta toilet yang bersih)	4	7	144	137	68	360
2	Penampilan petugas vaksinasi bersih dan rapih	2	3	98	172	85	360
<b>Perhatian (<i>Empathy</i>)</b>							
1	Petugas vaksinasi memberikan pelayanan sesuai dengan kebutuhan	1	1	103	184	71	360
2	Petugas vaksinasi besikap sopan dan ramah	1	4	102	166	87	360
<b>Keandalan (<i>Realibility</i>)</b>							
1	Petugas vaksinasi tepat waktu dan teliti dalam memberikan pelayanan vaksin	2	10	115	163	70	360
2	Petugas vaksinasi memberikan informasi sebelum pelayanan diberikan dan bersedia menanggapi keluhan	1	15	109	165	70	360
<b>Tanggapan (<i>Responsive</i>)</b>							
1	Petugas vaksinasi menerima dan melayani anda dengan baik	1	3	94	183	79	360
2	Petugas vaksinasi melakukan tindakan sesuai prosedur	2	2	81	190	85	360
<b>Kepastian (<i>Assurance</i>)</b>							
1	Jenis vaksin yang diberikan sesuai, terjamin kualitasnya, dan jarum suntik yang digunakan masih utuh dalam kemasan	2	0	85	176	97	360
2	Data yang dimiliki sesuai dengan data yang ada di petugas vaksin	4	2	81	171	102	360

Ket : STP = Sangat Tidak Puas; TP = Tidak Puas; CP = Cukup Puas; P = Puas; SP = Sangat Puas

**Tabel 2.** Keyakinan masyarakat vs Tingkat kepuasan

Keyakinan masyarakat	Prosentase (%)	Tingkat kepuasan	Prosentase (%)
Masih bisa terkena Covid -19	48,3	Tangibles	97,8
Yakin terbebas dari Covid-19	35,3	Empathy	99,0
Ragu terbebas dari Covid-19	16,4	Reability	96,2
		Responsiveness	98,9
		Assurance	98,9

**Tabel 3.** Uji Korelasi keyakinan masyarakat vs tingkat kepuasan kualitas pelayanan

Dimensi	Koefisien korelasi	p-value	Kesimpulan
<i>Tangibles</i>	0,017	0,725	Tidak ada hubungan
<i>Empathy</i>	0,031	0,517	Tidak ada hubungan
<i>Reability</i>	0,007	0,889	Tidak ada hubungan
<i>Responsiveness</i>	0,01	0,827	Tidak ada hubungan
<i>Assurance</i>	-0,037	0,431	Tidak ada hubungan

Dengan demikian hasil penelitian menunjukkan kinerja petugas vaksinator dan tempat dilakukannya pelayanan (Puskesmas dan atau RS Pemerintah) adalah sangat baik sehingga mampu memberikan kepuasan kepada pasien.

Pertanyaan pendahuluan yang meliputi jenis kelamin, presentase perempuan 84,2% karena dari mulai sekolah menengah kejuruan farmasi pun peminat nya mayoritas perempuan, dibutuhkan ketelitian, yang umumnya Perempuan lebih teliti dibanding laki-laki (12). Usia responden diperoleh data range usia 18-22 tahun, usia yang sesuai untuk masa-masa kuliah adalah yang terbanyak yaitu 86,7%. Mahasiswa yang fokus kuliah 74,7%, dan kuliah sambil bekerja 25,3%, mahasiswa Fakultas Farmasi yang alumni Sekolah Menengah Kejuruan Farmasi (SMKF) umumnya memiliki peluang untuk bekerja setelah lulus SMKF karena memiliki keterampilan sebagai tenaga teknis kefarmasian baik di pelayanan kesehatan seperti apotek dan rumah sakit. Data diambil bulan April – Juni 2022, dari 360 responden hanya 2 orang yang belum melakukan vaksinasi ke dua, 99,4% sudah melakukan vaksin 1 dan 2. Mereka tidak memiliki keluhan setelah di vaksin sejumlah 51,9%, juga secara sukarela melakukan vaksinasi dengan presentase 85,6%, sisanya merasa terpaksa karena untuk keperluan persyaratan. Jenis vaksin yang digunakan sinovac 71,1%, astra zeneca 21,9%, moderna 3,3%, pfizer 3,1% dan vaksin nusantara 0,6%.

Keyakinan masyarakat setelah vaksinasi tergolong rendah yaitu Presentase yakin akan terbebas Covid-19 setelah vaksinasi sebesar 35,3%, presentase ragu-ragu bisa terbebas Covid-19 setelah vaksinasi sejumlah 16,4% dan presentase tertinggi keyakinan masih bisa terkena Covid-19 setelah vaksinasi sejumlah 48,3%. Dengan demikian meskipun masyarakat masih yakin bisa terkena Covid-19 setelah vaksinasi, masyarakat tetap merasa puas terhadap kinerja pelayanan petugas vaksinator dan juga tempat pelayanan vaksinasi itu dilakukan.

Keyakinan masyarakat yang tergolong rendah tidak berkaitan dengan kepuasan masyarakat yang tergolong tinggi di buktikan dengan hasil dari analisa korelasi bivariat hasil uji hubungan antara indikator kualitas layanan dengan tingkat

keyakinan responden menunjukkan nilai *p-value* dari indikator *tangible, empathy, realibility, responsiveness, dan assurance* > 0,05 yang berarti  $H_0$  diterima atau tidak ada hubungan yang signifikan antara kualitas pelayanan (*tangible, empathy, realibility, responsiveness, dan assurance*) dengan tingkat keyakinan pasien setelah mendapatkan vaksin Covid-19. Dari hasil pengujian tiap indikator kualitas pelayanan diatas, dilakukan pula pengujian skor total kualitas pelayanan dengan tingkat keyakinan yang diperoleh hasil koefisien korelasi sebesar -0,01 dengan *p-value* 0,983 yang menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kualitas layanan dengan tingkat keyakinan responden.

## Kesimpulan

Tidak ada korelasi antara keyakinan masyarakat (mahasiswa fakultas farmasi di Kabupaten Karawang) terhadap vaksinasi Covid-19 dengan tingkat kepuasan pelayanan vaksinasi Covid-19, yang ditunjukkan dengan nilai *p-value* > 0,05 yang berarti  $H_0$  diterima atau tidak ada hubungan yang signifikan.

## Referensi

1. Vaksinasi. Wikipedia, The Free Encyclopedia. 24 March 2023. Accessed 4 May 2023, <https://id.m.wikipedia.org/wiki/Vaksinasi>.
2. Lestanto NR, Agung. Program Vaksinasi Covid 19 Tantangan Dalam Mewujudkan Herd Immunity. Accessed 4 May 2023. <https://anggaran.kemenkeu.go.id/in/post/pogram-vaksinasi-Covid-19-tantangan-dalam-mewujudkan-herd-immunity>
3. Undang-Undang Nomor 25 Tahun 2009 tentang Pelayanan Publik.
4. Fandy Tjiptono, Gregorius Chandra. Service, Quality Saticfaction. Andi Offset. Yogyakarta; 2016.
5. Kotler, Philip, Amstrong, Gary. Principles of marketing. Global Education, Person Education, Harlow; 2016.
6. Keputusan Menteri Pendayagunaan Aparatur Negara No. 14 Tahun 2017 tentang Pedoman umum penyusunan survey kepuasan masyarakat unit penyelenggara pelayanan publik; 2017.

7. Paratama, Cahya Dicky. Kepuasan Pelanggan: Definisi dan Faktor yang Memengaruhinya. 31 December 2020. Accessed 4 May 2023, <https://amp.kompas.com/skola/read/2020/12/31/192210769/kepuasan-pelanggan-definisi-dan-faktor-yang-memengaruhinya>
8. Jessica, Chrissila. Menyusun Kuesioner Kepuasan Pelanggan: Apa Saja yang Perlu Diperhatikan?. 25 Jan 2022. Accessed 4 May 2023, <https://glints.com/id/lowongan/kuesioner-kepuasan-pelanggan/#.YwceyPelYIQ>
9. Fichri, Aidil. Mengenal Service Quality, Metode Untuk Mengukur Kepuasan Konsumen. 12 Jan 2022. Accessed 4 May 2023, <https://sukabumiupdate.com/posts/93691/mengenal-service-quality-metode-untuk-mengukur-kepuasan-konsumen>
10. Ryan, T. Sample size determination and power. John Wiley and Sons; 2013.
11. Sugiyono. Metodologi penelitian kuantitatif, kualitatif, dan R&D. Bandung: Alfabeta; 2013.
12. Review Hasil-hasil Penelitian Terdahulu. Accessed 4 May 2023, <http://repository.stei.ac.id/5969/3/II.pdf>
13. MG Catur Yuantari, Sartika Wulan Setyaningsih, Nadila Putri Rachmawati. Kualitas pelayanan pemberian vaksinasi Covid-19 dengan kepuasan pasien di puskesmas. HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development). Volume 6 No.1; 2022.

# Brine Shrimp Lethality, Aktivitas Antioksidan dan Kadar Total Fitokimia dari Ekstrak Etanol Kasumba Turate (*Carthamus tinctorius*)

Nurshalati Tahar<sup>1</sup>, Fais Satrianegara<sup>2</sup>, Rusmadi Rukmana<sup>3</sup>, Nursalam Hamzah<sup>1</sup>, Sitti Rukmana<sup>1</sup>, Fitria Alwi<sup>1</sup>, Abdul Roni<sup>4</sup>, Mukhriani<sup>1\*</sup>

## Artikel Penelitian

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Alauddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

<sup>2</sup> Program Studi Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

<sup>3</sup> Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Alauddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

<sup>4</sup> Jurusan Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

### Korespondensi:

Mukhriani  
mukhriani.tetty@uin-alauddin.ac.id

**Abstract:** *Kasumba turate* had been used extensively in the treatment of varicella, but studies of safety, efficacy, and quality are incomplete. The objectives of these studies were to determine brine shrimp lethality, antioxidant activities and phytochemical contents of safflower ethanolic extract. The studies began with extraction, which soaked simplicia in 70% ethanol. Dried extract was determined for toxicity used brine shrimp lethality method. Although, antioxidant activities were measured by three methods, i.e., free radical scavenging (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil), cupric reducing antioxidant capacity, and ferric reducing antioxidant power. The phytochemicals total contents that measured were phenols, flavonoids and carotenoids. Based on studies result, rendement extraction was 14.7%. The lethality level for brine shrimp was  $109.64 \pm 5.29$  mg/L. The free radical scavenging, cupric reducing, and ferric reducing antioxidant activities were  $35.40 \pm 1.62$  mg/L,  $12.42 \pm 0.95$  mg/L and  $36.47 \pm 2.79$  mg/L. Although, the phenol, flavonoid and carotenoid contents per gram were  $135.40 \pm 0.12$  g gallic acid equivalent,  $124.54 \pm 3.38$  mg quercetin equivalent and  $27.25 \pm 0.83$  mg  $\beta$ -carotene equivalent. Based on these data it can be concluded that the ethanol extract of *kasumba turate* has high phytochemical and antioxidant potential and low toxicity.

**Keywords:** phenolic, flavonoid, carotenoid, free radical scavenging activity, FRAP, CUPRAC, toxicity.

**Abstrak:** *Kasumba turate* telah lama secara tradisional digunakan dalam pengobatan varicella, tetapi kajian keamanan, efikasi dan kualitasnya belum mendalam. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan *Brine Shrimp lethality*, aktivitas antioksidan, dan kadar total fitokimia dari ekstrak etanol kesumba. Penelitian dimulai dengan ekstraksi, yaitu merendam simplisia dengan etanol 70%. Ekstrak yang telah kering ditentukan toksisitasnya dengan metode *Brine Shrimp lethality*. Sedangkan aktivitas antioksidan diukur dengan tiga metode, yaitu peredaman radikal bebas (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil), *cupric reducing antioxidant capacity*, dan *ferric reducing antioxidant power*. Kadar total fitokimia yang diukur adalah fenolik, flavonoid dan karotenoid. Berdasarkan hasil penelitian, dilaporkan rendement ekstraksi sebesar 14.7%. Toksisitas terhadap *Brine Shrimp* adalah sebesar  $109.64 \pm 5.29$  mg/L. Aktivitas antioksidan peredaman radikal bebas, *cupric reducing antioxidant capacity*, dan *ferric reducing antioxidant power*, berturut-turut, adalah  $35.40 \pm 1.62$  mg/L,  $12.42 \pm 0.95$  mg/L, dan  $36.47 \pm 2.79$  mg/L. Sedangkan kandungan fenolik, flavonoid dan karotenoid pergram ekstrak, berturut-turut, adalah  $135.40 \pm 0.12$  g ekuivalen asam galat,  $124.54 \pm 3.38$  mg ekuivalen kuersetin dan  $27.25 \pm 0.83$  mg ekuivalen  $\beta$ -karoten. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kasumba turate memiliki potensi fitokimia dan antioksidan tinggi serta toksisitas yang rendah.

**Kata kunci:** fenolik, flavonoid, karotenoid, peredaman radikal bebas, FRAP, CUPRAC, toksisitas



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

## Pendahuluan

Kasumba turate merupakan salah satu herbal bahan alam yang digunakan dalam pengobatan. Di Sulawesi Selatan, kasumba turate umumnya digunakan sebagai obat sarampa (cacar) dengan cara merendam bagian bunga dalam air panas, hingga larutan berwarna orange kemerahan (1, 2). Pengobatan cacar diduga berhubungan dengan aktivitasnya sebagai imunomodulator. Bunga, biji dan daun kasumba turate telah diteliti meningkatkan imunitas melalui efeknya terhadap sel makrofag dan limfosit. Ekstrak metanol daun kasumba turate merangsang proliferasi limfosit limpa dan produksi oksida nitrat, serta menghambat viabilitas sel tumor yang diujikan terhadap kultur sel limfosit dan makrofag dari ayam (3). Ekstrak air bunga kasumba turate menghambat produksi *nitric oxide (NO)* dan prostaglandin melalui mereduksi ekspresi gen *inducible nitric oxide synthase (iNOS)* dan *cyclooxygenase-2 (COX-2)* dari sel makrofag RAW264.7 yang diinduksi inflamasi dengan lipopolisakarida. Senyawa *carthamus yellow*, komponen kimia dari bunga kasumba turate, juga memiliki aktivitas yang sama, sehingga dianggap berperan terhadap aktivitas imunomodulator dari kasumba turate (4). Ekstrak etil asetat biji kasumba turate menghambat produksi NO dan sitokin pro-inflamasi. Kadar protein *iNOS* dan *COX-2* secara signifikan diturunkan oleh senyawa N-feruloyl serotonin dan N-(p-coumaroyl) serotonin yang diamati pada makrofag RAW 264,7 yang diinduksi lipopolisakarida (5).

Safflower mengandung banyak komponen kimia yang memiliki aktivitas farmakologis yang luas termasuk aktivitas terhadap saraf pusat, jantung, pembuluh darah, antikoagulan, reproduksi, gastrointestinal, antioksidan, hipolipidemik, dan metabolisme, yang memberikan banyak manfaat kesehatan manusia lainnya (6). Komponen kimia yang telah ditemukan dalam bunga kasumba turate adalah golongan kuinokalkon, flavonoid, alkaloid, poliasetilen, alkana-diol, asam lemak, steroid, lignan, dan lain-lain (7). Senyawa-senyawa golongan kuinokalkon dan flavonoid menjadi senyawa penciri dan bahan aktif dari safflower. Beberapa senyawa golongan kuinokalkon merupakan pigmen warna, seperti misalnya

kartamin, hidroksi-saflor kuning A, saflor kuning A, saflamin C, saflamin A, and saflomin (8).

Walaupun luas digunakan, terapi dengan kasumba turate masih digunakan secara tradisional sehingga belum terstandarisasi. Walaupun digunakan secara luas selama ribuan tahun, obat herbal terus digunakan berdasarkan pengamatan empiris daripada berbasis bukti ilmiah. Studi farmakologis *natural product* relatif diabaikan dan uji klinis terkontrol yang tepat dari obat-obatan herbal masih jarang dilakukan. Masalah khusus yang menghambat pengembangan obat herbal adalah kurangnya metodologi standar untuk mengevaluasi obat-obatan alami (9). Untuk menjamin keberhasilan terapi, obat yang digunakan harus terstandarisasi. Mutu ekstrak tanaman obat ditentukan terhadap keamanan, kandungan dan aktivitas (10). Sebelum diproduksi dalam skala industri, ekstrak tanaman obat perlu dilakukan standarisasi agar menghasilkan ekstrak yang berkualitas tinggi (9). Diharapkan nantinya, terapi dengan menggunakan ekstrak standar dalam bentuk sediaan modern, dapat lebih menjamin keamanan, khasiat dan kualitas, serta memudahkan dalam penggunaannya.

## Bahan dan Metode

### Bahan

Kasumba turate diperoleh dari Desa Watang Padacenga Kecamatan Dua Boccoe Kabupaten Bone, Sulawesi Selatan, Indonesia.

Asam Galat, Neocuproin, DPPH, Kuersetin,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , TPTZ, Troloks, Etanol P.A, etanol 70%, HCl, aquadest, Kalium Asetat, Buffer Amonium Asetat pH 7, Buffer Asetat pH 3,6, Aluminium (III) Klorida 2%, Larva udang air asin (*Artemia salina Leach*), DMSO, Kertas Saring, Kertas Perkamen.

### Alat

Visible Spectrophotometer (Thermo Scientific™ GENESYS™), deksikator, neraca analitik (Kern), Pipet Mikro (Dragonlab), Rotavapor (Ika Rv 10), Sonikator (Krisbow).

### Metode

*Penyiapan sampel dan ekstraksi*

Sampel yang digunakan adalah bunga safflower yang dipetik pada jam 9-12. Sampel yang sudah bersih kemudian dikeringkan. Simplisia sebanyak 80 g dimaserasi dengan 150 mL etanol 70% selama 1 x 24 jam. Sampel disaring, lalu ampas diremaserasi sebanyak dua kali. Filtrat dikeringkan hingga diperoleh ekstrak kering.

#### Uji toksisitas

Toksisitas diuji menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test (BSLT)* berdasarkan prosedur yang dilakukan oleh (11). Ekstrak kering dilarutkan dalam seri konsentrasi 5-500 mg/L). Larva udang air asin (*Artemia salina* Leach) digunakan sebagai organisme uji. Untuk penetasan, telur disimpan dalam air laut buatan (25 g per-L) dengan suplai oksigen konstan selama 48 jam. Larva udang yang telah menetas kemudian digunakan dalam percobaan. DMSO digunakan sebagai pelarut dan juga sebagai kontrol negatif. Jumlah larva udang yang hidup setelah 24 jam dihitung. Larva dianggap mati jika tidak menunjukkan gerakan internal atau eksternal selama beberapa detik pengamatan. Larva tidak diberikan makanan. Kematian yang diamati merupakan akibat senyawa bioaktif dan bukan karena kelaparan; perlu dibandingkan larva mati di setiap perlakuan dengan larva mati di kontrol. Konsentrasi letal median ( $LC_{50}$ ) dari sampel uji dihitung menggunakan metode analisis probit, sebagai ukuran toksisitas ekstrak tumbuhan.

#### Uji aktivitas antioksidan:

Aktivitas antioksidan diukur dengan 3 metode, yaitu metode peredaman radikal bebas menggunakan reagen DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil), CUPRAC (*cupric reducing antioxidant capacity*), dan FRAP (*ferric reducing antioxidant power*).

##### 1. Metode peredaman radikal bebas

Aktivitas antioksidan ekstrak diukur dengan DPPH berdasarkan metode yang dilakukan oleh Do dkk (12) dengan sedikit modifikasi. Larutan ekstrak dilarutkan dalam etanol sehingga diperoleh deret konsentrasi 10-90 mg/L. Masing-masing konsentrasi larutan ekstrak sebanyak 1 mL ditambahkan 1 mL reagen DPPH 0.343 mM (dalam pelarut etanol) dan dicukupkan

volumenya dengan etanol hingga 5.0 mL. Campuran kemudian didiamkan di tempat gelap selama 20 menit pada suhu kamar. Absorbansi sampel ( $A_s$ ) diukur pada 515 nm menggunakan spektrofotometer UV-VIS. Absorbansi blanko ( $A_0$ ) DPPH diukur tanpa ekstrak/troloks. Persentase inhibisi radikal (% IC) dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

$$\% IC = \frac{A_0 - A_s}{A_0} \times 100\%$$

Nilai % IC dikonversi ke nilai probit dan dibuat kurva linear vs konsentrasi. Konsentrasi inhibisi 50% ( $IC_{50}$ ) dilaporkan sebagai jumlah antioksidan yang dibutuhkan untuk menurunkan konsentrasi DPPH awal sebesar 50%. Prosedur yang sama juga dilakukan terhadap troloks dimana variasi konsentrasi dalam larutan adalah 1-5 mg/L.

##### 2. Metode *cupric ion reducing antioxidant capacity* (CUPRAC)

Prosedur penentuan kadar metode yang dilakukan oleh Sethi, Arora, Bhowmik, Sharma, & Kumar (13) dengan sedikit perubahan. Reagen CUPRAC dibuat dengan mencampurkan larutan  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  0,01 M, neocuproin 7,5 mM (dalam etanol absolut), dan dapar ammonium asetat pH 7 (1 M) dengan perbandingan 1:1:1. Reagen CUPRAC dibuat baru setiap hari. Larutan ekstrak dilarutkan dan diencerkan hingga diperoleh deret konsentrasi 20-120 mg/L. Sebagai pembanding, dibuat larutan troloks dengan variasi konsentrasi 10-30 mg/L. Setiap larutan ekstrak sebanyak 1.0 mL ditambahkan dengan 3.0 mL reagen FRAP, campuran diinkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C. Absorbansi blanko ( $A_0$ ) CUPRAC diukur tanpa ekstrak/troloks. Kemudian larutan diukur serapannya ( $A_s$ ) dengan spektrofotometer pada  $\lambda$  452 nM. Pengujian CUPRAC juga dilakukan terhadap troloks. Persentase inhibisi radikal (% IC) dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

$$\% IC = \frac{A_s - A_0}{A_s} \times 100\%$$

Nilai %IC dikonversi ke nilai probit. Aktivitas antioksidan dihitung sebagai  $IC_{50}$ , yaitu konsentrasi ketika probit %IC adalah 0.5, dihitung terhadap kurva linear %IC vs konsentrasi (sampel dan troloks).

### 3. Metode *ferric reducing antioxidant power* (FRAP)

Prosedur pengujian FRAP untuk aktivitas antioksidan dilakukan berdasarkan penelitian oleh Sethi, Arora, Bhowmik, Sharma, & Kumar (13) dengan sedikit modifikasi. Reagen FRAP terdiri atas 3 larutan, yaitu larutan Fe(III) 0,02 M (540 mg FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O sedang dan 2,0 ml asam klorida (1 M) dilarutkan dalam air deionisasi untuk membuat larutan 100 mL), larutan TPTZ 0,01 M (312 mg 2,4,6-Tris(2-Pyridyl)-S-Triazine dilarutkan dalam 96% untuk membuat larutan 100 mL), larutan dapar asetat pH 3.6 (3,1 g natrium asetat dan 16 mL asam asetat glasial dilarutkan dalam air untuk membuat larutan 1000 mL). Pereaksi FRAP disiapkan baru dengan pencampuran larutan Fe (III) 0,02 M, larutan TPTZ 0,01 M dan dapar asetat pH 3.6 dengan perbandingan 1:1:10. Ekstrak dibuat dalam beberapa deret konsentrasi dengan cara dilarutkan dan diencerkan hingga diperoleh konsentrasi 20-320 mg/L. Sedangkan baku trolaks dibuat dalam variasi konsentrasi 3-15 mg/L. Untuk pengujian, 1.0 mL larutan ekstrak dicampur dengan 3.0 mL reagen FRAP. Campuran disimpan pada suhu 37°C selama 30 menit. Absorbansi blangko ( $A_0$ ) FRAP diukur tanpa ekstrak/trolaks. Absorbansi campuran ( $A_s$ ) reaksi diukur pada 596 nm menggunakan spektrofotometer. Persentase inhibisi radikal (% IC) dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

$$\% IC = \frac{A_s - A_0}{A_s} \times 100\%$$

Nilai %IC dikonversi ke nilai probit. Kurva probit %IC vs konsentrasi (sampel dan trolaks) digunakan untuk menghitung nilai IC<sub>50</sub>, yaitu nilai konsentrasi ketika probit %IC 0.5.

#### Uji kadar fitokimia

Golongan fitokimia yang ditentukan adalah kadar fenolik, flavonoid dan karotenoid total. Kadar fenolik ditentukan sebagai asam galat, flavonoid sebagai kuersetin dan karotenoid sebagai  $\beta$ -karoten.

#### 1. Uji kadar fenolik total

Pengujian kadar fenolik total berdasarkan prinsip kolometri dengan reagen folin-ciocalteau,

dengan prosedur sebagaimana yang disebutkan dalam Farmakope Herbal dengan sedikit modifikasi (14). Ekstrak kering dilarutkan dalam etanol 70% dengan konsentrasi 700 mg/L. Kurva kalibrasi dibuat menggunakan asam galat dilarutkan dalam etanol 70% dengan deret konsentrasi 5–100 mg/L. Uji kadar fenolik total ditentukan dengan mencampur 0.5 mL sampel dengan 5 mL reagen Folin-Ciocalteau (7,5% dalam air) dan 4.0 mL larutan Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, dan didiamkan selama 15 menit. Absorbansi campuran diukur dengan spektrofotometer uv/vis pada panjang gelombang 798 nm, diukur terhadap blangko. Kadar fenolik dihitung berdasarkan kurva Asam Galat (80-200 mg/L). Hasil pengukuran dinyatakan dalam miligram ekuivalen asam galat per gram ekstrak (mg EAG/g ekstrak).

#### 2. Uji kadar flavonoid total

Uji kolorimetri dengan reagen aluminium klorida digunakan untuk menentukan kandungan total flavonoid, sesuai dengan prosedur sebagaimana yang disebutkan dalam Farmakope Herbal dengan sedikit perubahan (14). Ekstrak kering dilarutkan dalam etanol 70% hingga diperoleh konsentrasi 300 mg/L. Kemudian, ke dalam tabung reaksi dimasukkan 0.5 mL larutan ekstrak, 0.1 mL AlCl<sub>3</sub> 10%, 0,1 mL natrium asetat 1 M dan 2.8 mL air suling. Campuran didiamkan selama 30 menit, kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer uv/vis pada panjang gelombang 436 nm, diukur terhadap blangko. Kadar flavonoid total dihitung berdasarkan kurva kuersetin (20-80 mg/L). Hasil pengukuran dinyatakan dalam miligram ekuivalen kuersetin per gram ekstrak (mg EKu/g ekstrak).

#### 3. Uji kadar karotenoid total

Penentuan kadar total karotenoid mengikuti prosedur yang dilakukan oleh Fitriansyah, Aulifa, Febriani, & Sapitri (15) yang diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan sedikit modifikasi. Absorbansi diukur pada panjang gelombang 470 nm. Ekstrak kering dilarutkan dalam metanol sehingga diperoleh konsentrasi sampel 200 mg/L. Larutan  $\beta$ -karoten dalam berbagai konsentrasi (3-12 mg/L) digunakan sebagai standar senyawa karotenoid dan menjadi kurva standar. Persamaan regresi linier dari kurva standar digunakan untuk

menghitung kadar total karotenoid. Hasil pengukuran dinyatakan sebagai miligram ekuivalen beta-karoten per g ekstrak (mg EKa/g ekstrak).

### Hasil dan Diskusi

Kasumba turate merupakan tanaman tahunan dari famili Compositae atau Asteraceae. Secara domestik, kelopak bunga safflower digunakan sebagai sumber pewarna dan bumbu masak, selain digunakan sebagai obat-obatan. Berdasarkan uji klinik, rebusan kasumba turate telah dilaporkan menyembuhkan gastritis, nefritis, leukemia, leukocytopenia, eritrositosis, purpura alergi, lupus eritematosus, gondok, fisura anus, penyakit kuning dan hepatitis virus, dan sakit kepala migrain (4). Bagian yang digunakan dapat berupa bunga, maupun biji.

Bunga kasumba turate diekstraksi dengan metode maserasi, dengan rendamen sebesar 14.7 %. Ekstrak yang diperoleh berbentuk serbuk dengan warna merah darah. Maserasi merupakan metode yang sangat sederhana dengan biaya yang relatif rendah sehingga menjadi pilihan favorit dalam kebanyakan ekstraksi.

### Toksistas Ekstrak

Toksistas ekstrak kasumba turate (LC<sub>50</sub>) dengan metode BSLT = 109.64 ± 5.29 mg/L. *Artemia salina* digunakan sebagai indikator biologis yang digunakan secara luas dalam evaluasi toksistas maupun sifat sitotoksik. Metode BSLT dipilih karena prosedurnya yang sederhana sehingga cocok digunakan untuk skrining ekstrak dalam proses penemuan atau pengembangan obat. Jumlah ekstrak yang digunakan juga kecil, dan memungkinkan jumlah sampel dan pengenceran yang lebih besar dalam waktu yang lebih singkat. Efek toksistas mungkin karena senyawa beracun terdapat dalam ekstrak yang memiliki sifat ovisidal dan larvasida.

Metabolit beracun dapat mempengaruhi perkembangan embrio atau membunuh telur (11). Berdasarkan nilai yang cukup tinggi, ekstrak kasumba turate aman digunakan pada dosis yang lebih rendah daripada nilai BSLT-nya

### Aktivitas antioksidan

Ekstrak kaumba turate memiliki aktivitas antioksidan memiliki aktivitas sangat kuat dengan nilai IC<sub>50</sub> kurang dari 50 mg/L atau 50 ppm (**Tabel 1**). Antioksidan adalah molekul yang dapat menekan atau mencegah oksidasi molekul lain. Antioksidan alami adalah senyawa yang dapat menekan atau mencegah terjadinya oksidasi senyawa lain dalam jumlah kecil. Tiga metode uji aktivitas antioksidan yang digunakan yaitu metode uji CUPRAC (copper ion-reducing antioxidant capacity), metode uji DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil), dan uji FRAP (ferric reducing-antioxidant power).

### Kadar total fitokimia

Kandungan total flavonoid dan fenolik dalam ekstrak kasumba turate relating tinggi, sedangkan senyawa karotenoid lebih rendah (**Tabel 2**) Senyawa yang diduga paling berperan adalah hydroxyl safflower yellow A (HSYA). Senyawa tersebut merupakan zat glikosida kalkon yang larut dalam air yang diekstraksi dari safflowers (*Carthamus tinctorius* L.) yang telah dilaporkan menghambat pertumbuhan tumor (16). Selain itu, senyawa *carthamus yellow* juga mereduksi ekspresi gen inducible nitric oxide synthase (iNOS) dan cyclooxygenase-2 (COX-2) sehingga menghambat produksi nitric oxide (NO) dan prostaglandin dari sel makrofag RAW264.7 yang diinduksi dengan lipopolisakarida (4). Kadar protein iNOS dan COX-2 secara signifikan diturunkan oleh senyawa N-feruloyl serotonin dan N-(p-coumaroyl) serotonin yang diamati pada makrofag RAW 264,7 yang diinduksi lipopolisakarida (5).

**Tabel 1.** Aktivitas antioksidan

Metode Uji	Aktivitas Ekstrak (IC <sub>50</sub> )	Aktivitas Troloks (IC <sub>50</sub> )
DPPH	35.40 ± 1.62 mg/L	3.68 ± 0.12 mg/L
CUPRAC	12.42 ± 0.95 mg/L	5.64 ± 0.34 mg/L
FRAP	36.47 ± 2.79 mg/L	5.42 ± 0.15 mg/L

**Tabel 2.** Kandungan total fenolik, flavonoid dan karotenoid ekstrak etanol kasumba turate

Parameter Uji	Kadar per gram Ekstrak
Fenolik	135.40 ± 0.12 mg EAG
Flavonoid	124.54 ± 3.38 mg Eku
Karotenoid	27.25 ± 0.83 mg Eka

Flavonoid ditemukan di banyak tanaman dan termasuk dalam kelompok zat alami dengan struktur fenolik yang berbeda. Ini adalah turunan benzo-g-pirone yang dikelompokkan menurut adanya berbagai substituen pada cincin dan tingkat kejenuhan cincin benzo-g-pirone. Efek terapeutiknya sudah diketahui jauh sebelum dipisahkan. Flavonoid menunjukkan berbagai sifat biologis yang bermanfaat dan dibedakan berdasarkan struktur kimianya: flavon (misalnya apigenin, baicalein, luteolin, chrysin), flavan glikosida (misalnya baicalin), flavon (misalnya hesperitin), flavon-3-ols (misalnya, katekin), flavonol (misalnya, kaempferol, myricetin, quercetin), glikosida flavonol (misalnya, rutin), avanonol (misalnya, taksifolin), dan isoflavon (misalnya, genistein, didesin). Flavonoid memiliki banyak efek biologis penting, termasuk antitumor, antioksidan, anti-inflamasi (penghambatan siklooksigenase dan lipoksigenase), antivirus, antibakteri, dan efek antijamur. Mereka juga telah terbukti menjadi penghambat agregasi trombosit yang efektif.

Aktivitas antioksidan dari sumber tumbuhan sering dikaitkan dengan kandungan senyawa fenolik, flavonoid, dan karotenoid. Senyawa fenolik telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan karena sifat redoksnya. Senyawa fenolik bertindak sebagai agen pereduksi, donor hidrogen, penyerap singlet, dan agen penghelat yang potensial. Flavonoid sangat penting dalam menjaga keseimbangan antara oksidan dan antioksidan dalam tubuh, karena dapat berperan sebagai antioksidan dengan menangkap radikal bebas. Mekanisme kerja flavonoid sebagai antioksidan dapat secara langsung maupun tidak langsung. Mekanisme beta karoten sebagai antioksidan terjadi secara tidak langsung, yaitu dengan melindungi membran sel dan menjaga keutuhan membran sel dengan radikal bebas. Oleh karena itu, dimungkinkan untuk mencegah peroksidasi lipid pada membran sel.

Flavonoid sebagai antioksidan dibuat dengan memberikan ion hidrogen secara langsung untuk menetralkan efek toksik radikal bebas. Flavonoid secara tidak langsung sebagai antioksidan dengan cara meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui beberapa mekanisme. Salah satu mekanisme yang meningkatkan ekspresi gen antioksidan adalah karena aktivasi faktor nuklear erythroblast 2-related factor 2 (Nrf2), yang terlibat dalam sintesis enzim antioksidan endogen seperti gen SOD (superoxide dismutase), sehingga jumlah gen yang terlibat menjadi meningkat.

### Kesimpulan

Hasil ekstrak etanol kasumba turate (LC<sub>50</sub>) dengan metode BSLT menghasilkan toksisitas sebesar 109.64 ± 5.29 mg/L. Untuk pengujian aktivitas antioksidan dengan metode DPPH menghasilkan 35.40 ± 1.62 mg/L, metode CUPRAC menghasilkan 12.42 ± 0.95 mg/L, dan metode FRAP menghasilkan 36.47 ± 2.79 mg/L. Sedangkan untuk Kandungan ekstrak etanol kasumba turate dari total fenolik yaitu 135.40 ± 0.12 mg EAG, flavonoid sebesar 124.54 ± 3.38 mg Eku dan karotenoid yaitu 27.25 ± 0.83 mg Eka.

### Referensi

1. Imran A. Isolasi Senyawa Kimia dari Bunga Kasumba Terate. 2014. *Undergraduate Thesis*, Universitas Islam Negeri Alauddin. Makassar.
2. Hamsidi R, Widyawaruyanti A, Hafid AF, Ekasari W, Kasmawati H, Akib NI, Malaka M. In Vivo Antimalarial Activity of Ethanol Extract of *Carthamus Tinctorius* L. Flowers Against Plasmodium Berghei Strain Anka In Male Mice Balb/C. *6th Int'l Conference on Agriculture, Environment and Biological Sciences (ICAEBs'16)*, 2016, (pp. 128-130). Kuala Lumpur.

3. Lee SH, Lillehoj HS, Heckert RA, Cho SM, Tuo W, Lillehoj EP, Park HJ. Immune Enhancing Properties of Safflower Leaf (*Carthamus tinctorius*) on Chicken Lymphocytes and Macrophages. *The Journal of Poultry Science*, 2008, 45(2), 147-151. doi:10.2141/jpsa.45.147
4. Wang CC, Choy CS, Liu YH, Cheah KP, Li JS, Wang JTJ, Hu CM. Protective effect of dried safflower petal aqueous extract and its main constituent, *carthamus yellow*, against lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 macrophages. *The Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2010, 91(2), 218-225. doi:10.1002/jsfa.4172
5. Kim DH, Moon YS, Park TS, Son JH. Serotonins of safflower seeds play a key role in anti-inflammatory effect in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Journal of Plant Biotechnology*, 2015, 42, 364-369. doi:10.5010/JPB.2015.42.4.364
6. Mani V, Lee SK, Yeo Y, Hahn BS. A Metabolic Perspective and Opportunities in Pharmacologically Important Safflower. *Metabolites*, 2022, 17(10), 253. doi:10.3390/metabo10060253
7. Zhou X, Tang L, Xu Y, Zhou G, & Wang Z. Towards a better understanding of medicinal uses of *Carthamus tinctorius* L. in traditional Chinese medicine: A phytochemical and pharmacological review. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 151(1), 27-43. doi:10.1016/j.jep.2013.10.050
8. Asgarpanah J, Kazemivas N. Phytochemistry, Pharmacology and Medicinal Properties of *Carthamus tinctorius* L. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2013, 19, 153-159. doi:10.1007/s11655-013-1354-5
9. Shan JJ, Rodgers K, Lai CT, Sutherland SK. Challenges in natural health product research: The importance of standardization. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 2007, 50, 24-30
10. Bilia AR, Bergonzi MC. The G115 standardized ginseng extract: an example for safety, efficacy, and quality of an herbal medicine. *Journal of Ginseng Research*, 2020, 44(2), 179-193. doi:10.1016/j.jgr.2019.06.003
11. Ullah MO, Haque M, FatimaUrmi K, Zulfiker AH, Anita ES, Begum M, & Hamid K. Anti-bacterial activity and brine shrimp lethality bioassay of methanolic extracts of fourteen different edible vegetables from Bangladesh. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2013, 3(1), 1-7. doi:10.1016/S2221-1691(13)60015-5
12. Do QD, Angkawijaya AE, Tran-Nguyen PL, Huynh LH, Soetaredjo FE, Ismadji S, & Ju YH. Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatica*. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2013, 22(3), 296-302. doi:10.1016/j.jfda.2013.11.001
13. Sethi S, Arora AJ, Bhowmik A, Sharma RR, & Kumar P. Significance of FRAP, DPPH, and CUPRAC assays for antioxidant activity determination in apple fruit extracts. *European Food Research and Technology*, 2020, 246, 591-598. doi:10.1007/s00217-020-03432-z
14. Kementerian Kesehatan RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia* (II ed.). Jakarta.
15. Fitriansyah SN, Aulifa DL, Febriani Y, & Sapitri E. Correlation of Total Phenolic, Flavonoid and Carotenoid Content of *Phyllanthus emblica* Extract from Bandung with DPPH Scavenging Activities. *Pharmacognosy Journal*, 2018, 10(3), 447-452. doi:10.5530/pj.2018.3.73
16. Ma Y, Feng C, Wang J, Chen Z, Wei P, Fan A, Li XH. Hydroxyl safflower yellow A regulates the tumor immune microenvironment to produce an anticancer effect in a mouse model of hepatocellular carcinoma. *Oncology Letters*, 2019, 17(3), 3503-3510. doi:10.3892/ol.2019.9946

# Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun, Bunga, dan Tangkai Sirih Hutan (*Piper aduncum* L.)

Ria Mariani<sup>1\*</sup>, Farid Perdana<sup>1</sup>, Revi Widiana<sup>1</sup>

## Artikel Penelitian

**Abstract:** Forest Betel (*Piper aduncum* L.) belongs to the genus *Piper*. Many researches on antioxidants of various genera of *Piper* have been carried out such as *Piper crocatum* and *Piper betle*, but research on antioxidants in forest betel is still very limited. Natural antioxidants can be used to reduce free radicals in an effort to prevent degenerative diseases. This study aims to determine the antioxidant activity of flowers, leaves and stalks of forest betel and the group of compounds responsible for the antioxidant activity. Antioxidant activity was tested using the DPPH method (2,2 diphenyl-1-picrylhydrazyl) with UV-Vis spectrophotometry and thin layer chromatography (TLC). The antioxidant activity test results using UV-Vis spectrophotometry showed that forest betel leaf extract had 47.252 µg/ml as an IC<sub>50</sub> value, forest betel flower extract had 49,756 µg/ml as an IC<sub>50</sub> value and forest betel stalk extract had 48.674 µg/ml as an IC<sub>50</sub> value. While vitamin C as a comparison has 5.223 µg/ml as an IC<sub>50</sub> value. From the TLC results showed that the compounds suspected of providing antioxidant activity in the flower and stalk extracts were flavonoid compounds because they had the same R<sub>f</sub> values, which 0.35; 0.53; 0.66 on the plates that had been sprayed with DPPH and sitroborate. Extracts of leaves, flowers and stalks of forest betel have antioxidant activity with IC<sub>50</sub> of 47.252; 49.756 and 48.674 µg/ml respectively and suspected the presence of flavonoid compounds that are responsible for the antioxidant activities of flower and stalk extract.

**Keywords:** *Piper aduncum*, antioxidant, DPPH, spectrophotometry UV-Vis, TLC

**Abstrak:** Sirih Hutan (*Piper aduncum* L.) termasuk tumbuhan genus *Piper*. Penelitian antioksidan berbagai genus *Piper* telah banyak dilakukan seperti *Piper crocatum* dan *Piper betle*, namun penelitian antioksidan pada sirih hutan masih sangat terbatas. Antioksidan alami dapat dimanfaatkan untuk meredam radikal bebas dalam upaya mencegah penyakit degeneratif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antioksidan pada bunga, daun dan tangkai sirih hutan serta kelompok senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan tersebut. Aktivitas antioksidan diuji menggunakan metode DPPH (2,2 difenil-1-pikrilhidrazil) dengan spektrofotometri UV-Vis dan kromatografi lapis tipis (KLT). Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji aktivitas antioksidan menggunakan spektrofotometri UV-Vis, pada ekstrak daun sirih hutan memiliki nilai IC<sub>50</sub> 47,252 µg/ml, pada ekstrak bunga sirih hutan dengan nilai IC<sub>50</sub> 49,756 µg/m, dan pada ekstrak tangkai sirih hutan dengan nilai IC<sub>50</sub> 48,674 µg/ml. Sedangkan vitamin C sebagai pembanding memiliki nilai IC<sub>50</sub> 5,223 µg/ml. Dari hasil KLT, senyawa yang diduga memberikan aktivitas antioksidan pada ekstrak bunga dan tangkai adalah senyawa flavonoid karena memiliki nilai R<sub>f</sub> yang sama yaitu 0,35;0,53;0,66 pada hasil plat yang telah disemprot DPPH dan sitroborat. Ekstrak daun, bunga dan tangkai sirih hutan memiliki aktivitas antioksidan dengan IC<sub>50</sub> berturut-turut 47,252; 49,756 dan 48,674 µg/ml serta diduga adanya senyawa flavonoid yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan ekstrak bunga dan tangkai.

**Kata kunci:** *Piper aduncum*, antioksidan, DPPH, spektrofotometri UV-Vis, KLT

<sup>1</sup> Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut, Garut, Jawa Barat, Indonesia

### Korespondensi:

Ria Mariani  
ria@uniga.ac.id



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

## Pendahuluan

Stress oksidatif berperan besar akan terjadinya proses menua dan penyakit degeneratif seperti kanker, jantung koroner dan diabetes. Untuk mengatasi dan mencegah stress oksidatif, tubuh memerlukan antioksidan. Asupan antioksidan untuk tubuh dapat dipenuhi dengan antioksidan sintetis maupun antioksidan alami (1).

Tanaman telah lama digunakan oleh masyarakat di seluruh dunia sebagai obat. Tanaman obat tersebut memiliki kemampuan untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit termasuk penyakit degeneratif. Tanaman obat merupakan salah satu sumber antioksidan alami. Aktivitas antioksidan pada tanaman obat tersebut karena adanya kandungan metabolit sekunder, antara lain flavonoid, tanin dan polifenol (2).

Sirih hutan atau *Piper aduncum* L. merupakan salah satu tanaman obat Indonesia yang biasa dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mengobati luka, melancarkan pencernaan dan sebagai antiseptic (3). Dari hasil penapisan fitokimia dilaporkan bahwa daun sirih hutan mengandung flavonoid, tanin, kuinon dan steroid (4).

Sirih hutan termasuk tumbuhan genus *Piper*. Penelitian antioksidan berbagai genus *Piper* telah banyak dilakukan seperti sirih merah atau *Piper crocatum* dan sirih hijau atau *Piper betle* L. Penelitian tersebut diantaranya melaporkan ekstrak metanol *Piper betle* menunjukkan aktivitas antioksidan dengan IC50 sebesar  $17 \pm 0.24 \mu\text{g/ml}$  menggunakan metode DPPH, sedangkan ekstrak daun *Piper crocatum* menunjukkan aktivitas antioksidan dengan IC50  $3,98 \mu\text{g/mL}$  menggunakan metode DPPH (5,6). Adapun penelitian antioksidan sirih hutan masih jarang dilakukan. Untuk itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antioksidan pada bunga, daun dan tangkai sirih hutan serta kelompok senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan tersebut.

## Metode

### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometri UV-Vis, kuvet, bejana

untuk kromatografi lapis tipis, pipa kapiler dan beberapa alat gelas lainnya.

### Bahan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah DPPH ((2,2 difenil-1-pikrilhidrazil), vitamin C dari Sigma, plat kromatografi lapis tipis silika gel GF-254, serta beberapa pereaksi dan pelarut. Simplisia yang digunakan yaitu daun, bunga, dan tangkai sirih hutan (*Piper aduncum* L.) yang berasal dari Desa Pangrumasan, Kecamatan Peundeuy, Kabupaten Garut. Kemudian dilakukan determinasi tumbuhan di Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati Institut Teknologi Bandung untuk memastikan identitas tumbuhan yang digunakan. Bahan simplisia tersebut dicuci, dirajang, dikeringkan dan dibuat menjadi serbuk.

### Pemeriksaan karakterisasi simplisia

Pemeriksaan karakteristik simplisia meliputi penetapan kadar air, penetapan kadar abu total, penetapan kadar abu tidak larut asam, penetapan kadar sari larut air, penetapan kadar sari larut etanol, dan penetapan susut masing-masing simplisia bagian tanaman

### Penapisan fitokimia

Penapisan fitokimia meliputi pemeriksaan terhadap golongan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, kuinon, dan steroid/triterpenoid.

### Ekstraksi

Simplisia sebanyak 635 g sirih hutan (*Piper aduncum* L.), yang terdiri dari 300 g daun, 135 g bunga, dan 200 g tangkai, dimaserasi dengan pelarut metanol dan dilakukan pergantian pelarut setiap 24 jam selama 3 hari. Filtrat yang diperoleh kemudian disaring dan ditampung ke dalam wadah tertutup rapat. Filtrat yang diperoleh kemudian diuapkan pelarutnya dengan menggunakan rotary evaporator sampai diperoleh ekstrak kental.

### Uji aktivitas antioksidan dengan DPPH

Uji aktivitas antioksidan dilakukan berdasarkan Handayani dkk (2014) dengan beberapa modifikasi. Setiap ekstrak dan vitamin C disiapkan dalam berbagai konsentrasi. Masing-masing konsentrasi sampel dipipet sebanyak 1 ml dan dimasukkan kedalam vial, kemudian

ditambahkan dengan 2 ml larutan DPPH 50 µg/ml dan 1 ml metanol pa. Campuran dihomogenkan dan dibiarkan selama 30 menit ditempat gelap. Absorban diukur dengan menggunakan spektrofotometer uv-vis pada panjang gelombang maksimum,, yaitu 516 nm terhadap blangko metanol. Dilakukan juga pengukuran absorbansi kontrol (4 ml larutan DPPH 50 µg/ml dan dibiarkan 30 menit ditempat gelap). Pengujian dilakukan replikasi sebanyak tiga kali. Setelah nilai absorbansi didapat dihitung, dihitung %inhibisi larutan dengan rumus:

$$\% \text{ inhibisi} = (A_k - A_s) / (A_k) \times 100\%$$

A<sub>k</sub>: Absorbansi kontrol

A<sub>s</sub>: Absorbansi sampel

Dari % inhibisi yang diperoleh, ditentukan nilai IC<sub>50</sub> yaitu konsentrasi yang dapat menghambat 50% DPPH. Nilai IC<sub>50</sub> dihitung dari kurva regresi linier antara % inhibisi dan berbagai konsentrasi sampel (7).

### Kromatografi lapis Tipis

Ketiga ekstrak dianalisa dengan KLT menggunakan plat silika gel 60 F254 dan fase gerak n-toluen:etilasetat (9,5:0,5) yang merupakan fase gerak yang memberikan pemisahan paling baik. Hasil kromatografi disemprot dengan penampak bercak DPPH 0,2% dan sitroborat.

### Hasil dan Diskusi

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun, bunga, dan tangkai sirih hutan. Masing-masing bahan setelah dilakukan sortasi basah dicuci dengan air mengalir agar kotoran

yang melekat hilang. Bahan dirajang agar mempercepat proses pengeringan. Setelah kering simplisia dibuat menjadi serbuk dengan tujuan untuk memperluas luas permukaan agar proses ekstraksi dapat lebih maksimal.

Tujuan dari karakterisasi simplisia adalah untuk mengetahui mutu dan kualitas dari simplisia yang digunakan. Hasil karakterisasi simplisia dapat dilihat pada **Tabel 1**. Pemeriksaan kadar air bertujuan untuk mengetahui kadar air yang terdapat pada simplisia. Hasil pemeriksaan diperoleh kadar air memenuhi persyaratan yaitu < 10% (8), sehingga dapat mencegah terjadinya pertumbuhan mikroorganisme pada serbuk simplisia karena air merupakan media yang baik untuk pertumbuhan mikroorganisme. Oleh karena itu simplisia dengan kandungan air kurang dari 10% dapat disimpan dalam jangka waktu lama. Penetapan kadar abu total bertujuan untuk mengetahui kandungan mineral yang terkandung dalam sampel. Pada proses penetapan kadar abu senyawa organik akan menguap, menyisakan senyawa anorganik (9). Penetapan kadar abu larut air untuk mengetahui jumlah logam alkali dan alkali tanah seperti Ca, K dan Na, sedangkan penentuan kadar abu tidak larut asam untuk mengetahui senyawa anorganik logam berat seperti Pb dan Hg. Penentuan kadar sari larut air dan penetapan kadar sari larut etanol bertujuan untuk mengetahui banyaknya kandungan senyawa yang tersari dengan pelarut air dan etanol dari suatu simplisia (8). Susut pengeringan bertujuan untuk mengetahui banyaknya senyawa yang hilang pada proses pengeringan suhu 105°C

**Tabel 1.** Hasil Pemeriksaan Karakterisasi Simplisia Daun, Bunga, dan Tangkai Sirih Hutan (*Piper aduncum L.*)

No	Parameter	Kadar (% b/b)		
		Daun	Bunga	Tangkai
1	Susut Pengeringan	4,60	5,67	6,00
2	Kadar Abu Total	4,23	2,37	1,47
3	Kadar Sari Larut Air	14,67	6,00	5,00
4	Kadar Sari Larut Etanol	8,33	5,67	2,67
5	Kadar Abu Tidak Larut Asam	2,16	0,78	0,48
6	Kadar Abu Larut Air	2,46	1,63	0,94
7	Kadar Air	*4,00	*4,67	*5,33

Keterangan : \*v/b

Penapisan fitokimia bertujuan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder pada sampel. Hasil penapisan fitokimia sampel dan ekstrak pada sampel dapat dilihat pada **Tabel 2**. simplisia dan ekstrak daun dan bunga mengandung flavonoid, steroid/triterpenoid, tanin galat dan fenol. Sedangkan pada simplisia dan ekstrak tangkai mengandung flavonoid, saponin, tanin galat dan fenol. Dari penelitian sebelumnya simplisia daun mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin, kuinon triterpenoid/steroid (4). Perbedaan ini disebabkan karena asal simplisia yang digunakan

berbeda. Tempat tumbuh tanaman yang berbeda dapat mempengaruhi kandungan metabolit sekunder.

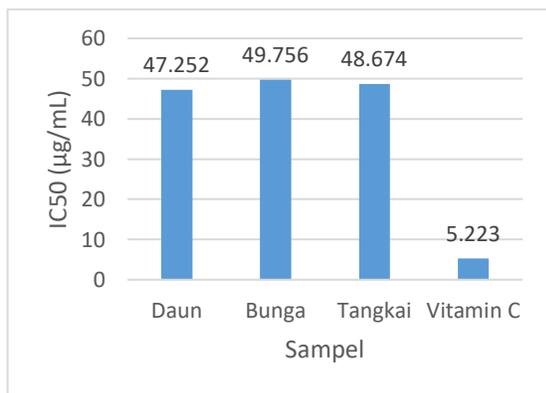
Hasil ekstraksi yang didapat dihitung rendemen ekstrak. Rendemen ekstrak dihitung dari bobot ekstrak yang telah dipekatkan terhadap bobot simplisia. Hasil rendemen yang diperoleh dari ekstrak daun, bunga, tangkai sirih hutan (*Piper aduncum* L.) yang didapat dari bobot ekstrak simplisia pada daun sirih hutan adalah sebanyak 8,38%, bunga 7,56%, dan tangkai 2,58%.

**Tabel 2.** Hasil Penapisan Simplisia dan Ekstrak Daun, Bunga dan Tangkai Sirih Hutan (*Piper aduncum* L.)

No	Metabolit Sekunder	Daun		Bunga		Tangkai	
		S	E	S	E	S	E
1	Alkaloid	-	-	-	-	-	-
2	Flavonoid	+	+	+	+	+	+
3	Saponin	-	-	-	-	+	+
4	Kuinon	-	-	-	-	-	-
5	Tanin						
	1. T. Galat	+	+	+	+	+	+
	2. T. Katekat	-	-	-	-	-	-
6	Steroid/ triterpenoid	+	+	+	+	-	-
7	Fenol	+	+	+	+	+	+

Keterangan : + = Terdeteksi; - = Tidak Terdeteksi; S = Simplisia; E = Ekstrak

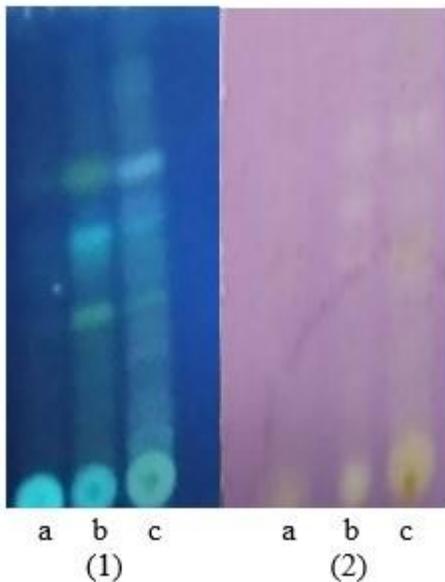
Hasil pengujian vitamin C terhadap DPPH dihasilkan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 5,223. Sedangkan pengujian ekstrak daun sirih hutan terhadap DPPH menghasilkan nilai IC<sub>50</sub> 47,252 µg/ml, ekstrak bunga sirih hutan dengan nilai IC<sub>50</sub> 49,756 µg/ml, dan ekstrak tangkai sirih hutan dengan nilai IC<sub>50</sub> 48,674 µg/ml (**Gambar 1**) Nilai IC<sub>50</sub> (*Inhibition Concentration*) adalah konsentrasi antioksidan yang mampu menghambat 50% radikal bebas.



**Gambar 1.** Hasil uji aktivitas antioksidan

Kemudian dilakukan pemantauan identifikasi senyawa dengan menggunakan plat KLT silika gel GF254 dan fase gerak toluen : etil asetat (9.5; 0.5). Fase gerak tersebut dipilih karena memberikan hasil pemisahan yang paling baik. Plat KLT kemudian disemprotkan dengan penampak bercak DPPH 0,2% menimbulkan bercak warna kuning berlatar ungu menunjukkan adanya senyawa antioksidan pada beberapa ekstrak (10). Selanjutnya pada plat yang lain menggunakan sistem yang sama disemprotkan sitroborat menimbulkan bercak warna hijau fluoresensi pada sinar UV 365 nm yang menunjukkan adanya senyawa flavonoid dengan Rf 0,35; Rf 0,53; Rf 0,66 pada ekstrak bunga dan tangkai (**Gambar 2**)(11), sedangkan pada ekstrak daun tidak ada. Dari hasil KLT tersebut, senyawa yang diduga memberikan aktivitas antioksidan pada ekstrak bunga dan tangkai adalah senyawa flavonoid karena memiliki nilai Rf yang sama yaitu 0,35;0,53;0,66 pada hasil plat yang telah disemprot DPPH dan sitroborat. Sedangkan pada ekstrak daun berdasarkan pustaka salah satu

senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan adalah senyawa 2,3-dimetoksi-metilenaoksi-benzena (12).



**Gambar 2.** Hasil kromatografi lapis tipis ekstrak daun, bunga, tangkai sirih hutan dengan plat silika gel F<sub>254</sub> dan fase gerak toluen-etil asetat 9,5: 0,5. (Keterangan: a. Daun; b. Bunga; c. Tangkai; (1) Dibawah UV 365nm setelah disemprot sitroborat; (2) Setelah disemprot DPPH.)

### Kesimpulan

Ekstrak daun, bunga dan tangkai sirih hutan memiliki aktivitas antioksidan dengan IC<sub>50</sub> berturut-turut 47,252; 49,756 dan 48,674 µg/ml serta diduga adanya senyawa flavonoid yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan ekstrak bunga dan tangkai.

### Referensi

1. Wedhasari A. Peran Antioksidan bagi kesehatan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 2014;3(2):59-68.
2. Krishnaiah D, Sarbatly R, Nithyanandam R. A Review of the antioxidant potential of medicinal plant species. *Food and bioproducts processing*. 2011;89:217-233
3. Sitinjak SRH, Wuisan J, Mambo C. Uji efek ekstrak daun sirih hutan (*Piper aduncum* L.) terhadap kadar gula darah pada tikus wistar (*Rattus novergicus*) yang diinduksi aloksan. *Jurnal e-Biomedik*. 2016;4(2)
4. Insanu M, Marliani L, Dinilah NP. Perbandingan aktivitas antioksidan dari ekstrak daun empat tanaman marga piper. *Pharmaciana*. 2017;(7) 2:305-12
5. Jayalakshmi B, Raveesha KA, Murali M, Amruthesh KN. Phytochemical, antibacterial and antioxidant studies on leaf extracts of *Piper betle* L. *Int J Pharm Pharm Sc*. 2015;7(10):23-29
6. Lister INE, Ginting CN, Girsang E, Armansyah A, Marpaung HH, Sinaga APF, Handayani RAS, Rizal R. Antioxidant properties of red betel (*Piper crocatum*) leaf extract and its compounds. *J Nat Rem*. 2019;19(4):198-205
7. Handayani V, Ahmad AR, dan Sudir M. 2014. Uji aktivitas antioksidan ekstrak metanol daun dan bunga Patikala (*Etilingera Elatior* (Jack) R.M.Sm) menggunakan metode DPPH. *Pharm Sci Res* 1(2): 88-89
8. Febriani D, Mulyanti D, Rismawati E. Karakterisasi simplisia dan ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* Linn). *Prosiding Farmasi Spesia*. 2015 Agustus;475-80
9. Depkes RI. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta. 2000
10. Gu L, Wu T, Wang Z. TLC bioautography-guided isolation of antioxidants from fruit of *Perilla frutescens* var. *acuta*. *Jounal Food Sciences and Technology*. 2009;48(4):412-422
11. Ratulangi RY, Dahlia A, Ahmad AR. Penetapan kadar flavonoid total dari ekstrak etanolik daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra* L. Miq). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 2014;1(1):14-17
12. Batan A, Daniel, Simanjuntak P. Isolasi senyawa kimia aktif antioksidan dari fraksi etilasetat daun sirih hutan (*Piper aduncum*). *Jurnal Atomik*. 2018;3(2):83

# Pengetahuan, Sikap dan Perilaku Penggunaan Obat pada Mahasiswa di Jember

Emma Rachmawati<sup>1\*</sup>, Amelia Windi Astutik<sup>1</sup>, Antonius Nugraha Widhi Pratama<sup>1</sup>

## Artikel Penelitian

**Abstract:** The ease of accessing information about medicines has an impact on increasing the practice of self-medication in the community. However, there are still many irrational self-medication practices, including inappropriate drug selection, not being aware of side effects, or the use of antibiotics for self-medication. Students are a group of people with a higher education level who cannot be separated from the use of medicines for self-medication of the disease they are experiencing. This study aimed to determine the knowledge, attitudes, and behavior of drug use among students in Jember and the factors that influence it. This study was a cross-sectional survey using a questionnaire conducted online in April-May 2020. The research respondents were undergraduate students (diploma and strata-1 students) at several universities in Jember. A total of 544 students became respondents in this study. The majority of respondents (344; 63.2%) had "enough" knowledge with an average knowledge value of  $5.02 \pm 1.71$ . The attitude of the majority of respondents (353; 64.9%) towards the use of drugs is included in the "enough" category with an average attitude value of  $12.74 \pm 1.19$ . The results of the Chi-square test show that the majors taken in university studies are related to knowledge but do not affect attitudes toward the use of medicines. Education about the medication use needs to be improved to increase the correct use of medicines in the practice of self-medication in the community.

**Keywords:** knowledge, attitude, practice, medicine, students

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember, Jawa Timur, Indonesia

### Korespondensi:

Emma Rachmawati  
emarachmawati.unej@gmail.com

**Abstrak:** Kemudahan mengakses informasi tentang obat berdampak terhadap peningkatan praktek swamedikasi di masyarakat. Namun demikian, masih banyak praktek swamedikasi yang kurang rasional, termasuk pemilihan obat yang kurang tepat, tidak waspada terhadap efek samping ataupun penggunaan antibiotik untuk swamedikasi. Mahasiswa merupakan kelompok masyarakat dengan tingkat pendidikan tinggi yang tidak lepas dari penggunaan obat untuk swamedikasi penyakit yang dialaminya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengetahuan, sikap, dan perilaku penggunaan obat pada kalangan mahasiswa di Jember dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Penelitian ini merupakan survei potong lintang menggunakan kuesioner yang dilakukan secara daring pada bulan April-Mei 2020. Responden penelitian adalah mahasiswa jenjang diploma dan strata-1 di beberapa perguruan tinggi di Jember. Sebanyak 544 mahasiswa menjadi responden dalam penelitian ini. Mayoritas responden (344; 63,2%) memiliki pengetahuan "cukup" dengan rerata nilai pengetahuan responden sebesar  $5,02 \pm 1,71$ . Sikap mayoritas responden (353; 64,9%) terhadap penggunaan obat termasuk dalam kategori "cukup" dengan rerata nilai sikap sebesar  $12,74 \pm 1,19$ . Hasil analisis *Chi-square* menunjukkan faktor jurusan yang ditempuh dalam studi di perguruan tinggi berhubungan dengan pengetahuan tetapi tidak berpengaruh terhadap sikap dalam penggunaan pengobatan. Perlu dilakukan edukasi tentang penggunaan obat perlu ditingkatkan untuk meningkatkan penggunaan obat secara benar dalam praktik swamedikasi di masyarakat.

**Kata kunci:** pengetahuan, sikap, perilaku, obat, mahasiswa



## Pendahuluan

Swamedikasi merupakan kegiatan mengenali sendiri gejala penyakit yang dialaminya, menentukan diagnosis sendiri dan memilih serta menggunakan obat untuk mengobati gejala yang dirasakannya (1). Praktik swamedikasi banyak dilakukan diberbagai negara dengan rentang usia yang beragam (2). Jumlah masyarakat yang melakukan praktik swamedikasi di Indonesia mengalami peningkatan dari tahun ke tahun, dan tahun 2019 terdapat 64,37% penduduk yang melakukan praktik swamedikasi (3).

Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan praktik swamedikasi meliputi faktor kemudahan masyarakat dalam mengakses pembelian obat, maupun kemudahan mendapat informasi tentang obat, baik dari apoteker, perawat, bidan ataupun informasi lain yang dapat diakses melalui media (4). Praktik swamedikasi menjadi pilihan pengobatan yang ekonomis, namun demikian juga menimbulkan kekhawatiran karena masih banyak praktik swamedikasi yang kurang rasional, termasuk pemilihan obat yang kurang tepat, tidak waspada terhadap efek samping ataupun penggunaan antibiotik untuk swamedikasi (5).

Pengetahuan yang rendah dan sikap yang buruk terkait penggunaan obat akan berdampak terhadap praktik swamedikasi yang buruk (5). Untuk itu, seharusnya pengetahuan yang baik akan mendukung praktik swamedikasi yang rasional. Meskipun pengetahuan berhubungan dengan sikap, tetapi selalu memiliki keterkaitan dengan perilaku yang benar (6). Untuk itu penting melakukan bagaimana interaksi antara pengetahuan terhadap sikap dan perilaku.

Pengetahuan tidak hanya sekadar memiliki informasi, tetapi juga meliputi proses mendapatkan informasi, menggunakan serta memelihara informasi yang telah didapatkan tersebut. Pengetahuan dapat diperoleh dari pendidikan maupun pengalaman, dan adanya pengetahuan akan dapat mengubah persepsi atau sikap seseorang terhadap sesuatu (6). Pada penelitian ini, peneliti tertarik untuk mengukur pengetahuan, sikap dan perilaku mahasiswa dalam penggunaan obat serta menghubungkan interaksi antara ketiganya. Hal ini dianggap menarik, karena mahasiswa merupakan salah

satu kelompok masyarakat yang menempuh pendidikan tinggi dan juga menjadi pelaku swamedikasi.

## Metode

Penelitian ini merupakan survei dengan metode potong lintang yang dilakukan terhadap mahasiswa di Jember. Pengambilan data dilakukan pada bulan April-Mei 2020 menggunakan kuesioner dengan cara menyebarkan *link* kuesioner secara *online* melalui Whatsapp, Telegram dan Instagram.

Sampel dalam penelitian ini mahasiswa yang memenuhi kriteria inklusi meliputi mahasiswa yang mengambil jenjang pendidikan diploma dan strata-1, masih berstatus aktif di perguruan tinggi di Jember, rentang usia 18-25 tahun serta bersedia menjadi responden. Besar jumlah sampel dihitung berdasarkan rumus Krejcie-Morgan:

$$n = \frac{X^2 \cdot N \cdot P(1 - P)}{(N - 1) \cdot d^2 + X^2 \cdot P(1 - P)}$$

Besar sampel dihitung dengan mempertimbangkn jumlah populasi mahasiswa di Jember yaitu sejumlah 54.344 orang, dengan taraf kepercayaan 95% dan persen kesalahan 5%, sehingga didapatkan jumlah minimal sampel 382 responden mahasiswa.

Instrumen penelitian ini menggunakan kuesioner yang diadopsi dari penelitian (5) dan diterjemahkan dalam Bahasa Indonesia. Kuesioner terdiri dari 25 butir pertanyaan yang terdiri dari 10 pertanyaan tentang pengetahuan terhadap obat, 5 pertanyaan tentang sikap terhadap obat dan 10 pertanyaan tentang perilaku terhadap obat.

Kuesioner telah dilakukan uji validitas pada 30 responden diluar responden penelitian yaitu menggunakan *face validity* dan uji reliabilitas dengan nilai dari pengetahuan memiliki  $\alpha=0,862$ ; sikap memiliki  $\alpha=0,817$ ; dan perilaku memiliki  $\alpha=0,786$ . Dari hasil tersebut dinyatakan kuesioner valid dan reliabel.

Analisis data tingkat pengetahuan, sikap dan perilaku dilakukan secara deskriptif dalam bentuk persentase. Pertanyaan pengetahuan dinilai menggunakan skala *Guttman*, benar (1), salah (0). Untuk pertanyaan sikap, penilaiannya

menggunakan 3 skala Likert, yaitu setuju (3), netral (2), tidak setuju (1) jika berupa pernyataan positif dan setuju (1), netral (2), tidak setuju (3) jika berupa pernyataan negatif. Sedangkan untuk pertanyaan perilaku dinilai menggunakan skala Likert yang menunjukkan frekuensi perilaku, meliputi selalu, biasanya, kadang-kadang, jarang dan tidak pernah.

Penilaian tingkat pengetahuan dan sikap dikategorikan menjadi 3, yaitu baik, cukup dan kurang. Adapun kategori “baik” jika nilai yang didapat > rerata ± SD, kategori “cukup” jika nilai yang didapat = rerata ± SD dan kategori “kurang” jika nilai yg didapat < rerata ± SD. Sedangkan penilaian perilaku responden terhadap obat dipersentasekan sesuai dengan 5 pilihan jawaban yaitu selalu, biasanya, kadang-kadang, jarang dan tidak pernah. Untuk analisis hubungan faktor demografi respondeng dengan tingkat pengetahuan dan sikap responden dianalisis dengan uji *Chi-Square* melalui *software* SPSS.

Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember No. 903/UN25.8/KEPK/DL/2020. Responden penelitian yang bersedia mengikuti penelitian diminta untuk mengisi *informed consent* yang tersedia di bagian awal kuesioner *online*.

## Hasil dan Diskusi

### Karakteristik Responden

Responden yang berpartisipasi dalam penelitian ini sebanyak 544 mahasiswa, yang berasal dari 10 perguruan tinggi di Jember. Adapun profil karakteristik responden dalam penelitian ini dapat dilihat pada **Tabel 1**. Berdasarkan data yang diperoleh dengan cara penyebaran kuesioner *online* sebanyak 544 responden menunjukkan mayoritas responden berjenis kelamin perempuan (n=392;72,1%) dengan rentang usia terbanyak yaitu 18-21 tahun (n=303;55,7%).

**Tabel 1.** Karakteristik Responden

Karakteristik		Jumlah Responden	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Perempuan	392	72,1
	Laki-laki	152	27,9
Usia	18-21 tahun	303	55,7
	22-25 tahun	241	44,3
Perguruan Tinggi	Universitas Jember	329	60,5
	Institut Agama Islam Negeri Jember	99	18,2
	Universitas Muhammadiyah Jember	61	11,2
	Politeknik Negeri Jember	23	4,2
	Sekolah Tinggi Ilmu Ekonomi Mandala	18	3,3
	Sekolah Tinggi Ilmu Administrasi Pembangunan Jember	5	0,9
	Akademi Akuntansi PGRI Jember	4	0,7
	Sekolah Tinggi Pertanian Jember	2	0,4
	Akademi Farmasi Jember	2	0,4
	Stikes Bhakti Al-Qodiri	1	0,2
Jenjang Pendidikan	a. Diploma (D1/D2/D3/D4)	26	4,8
	b. Sarjana (S1)	518	95,2
Jurusan	Kesehatan	209	38,4
	Non Kesehatan	335	61,6
Angkatan	2014	2	0,4
	2015	18	3,3
	2016	262	48,2
	2017	121	22,2
	2018	82	15,1
	2019	59	10,8

Mayoritas responden merupakan mahasiswa Universitas Jember (n=329;60,5%) dan jenjang pendidikan responden terbanyak yaitu mahasiswa S1 (n=518;95,2%). Mayoritas responden menempuh perkuliahan pada jurusan non kesehatan (n=335;61,6%). Hasil penelitian ini menunjukkan jenis kelamin perempuan menjadi responden paling banyak berpartisipasi. Berdasarkan hasil penelitian tentang kecenderungan adiksi penggunaan *gadget*, menunjukkan bahwa pengguna *gadget* didominasi oleh perempuan, sehingga kemungkinan kuesioner *online* menjadi lebih banyak diisi oleh responden perempuan (7).

### Pengetahuan Responden

Pengetahuan penggunaan obat pada mahasiswa di Jember dinilai menggunakan sistem skor yang kemudian dikategorikan menjadi pengetahuan baik, cukup dan kurang. Rerata skor pengetahuan responden pada penelitian ini adalah  $5,02 \pm 1,71$ . Dari hasil pengelompokan skor pengetahuan tersebut, sebanyak 103 (18,9%) responden memiliki pengetahuan baik, 344 (63,2%) responden memiliki pengetahuan cukup dan 97 (17,8%) responden memiliki pengetahuan kurang terkait obat.

Dari hasil penelitian dilakukan analisis secara deskriptif terkait jawaban responden pada setiap butir kuesioner yang dapat dilihat pada **Tabel 2**. Dari hasil jawaban responden tersebut, terdapat 325 (59,7%) responden yang menjawab salah terkait cara mendapatkan antibiotik (pertanyaan nomor 1) dan sebanyak 376 (69,1%) responden menjawab penggunaan antibiotik dapat dihentikan ketika gejala menghilang. Hal ini masih menunjukkan masih rendahnya pengetahuan responden terkait penggunaan antibiotik. Adanya kesalahan pemahaman penggunaan antibiotik ini dapat berakibat pada munculnya resistensi antibiotik yang dapat menyebabkan terjadinya superinfeksi, meningkatkan biaya pengobatan serta meningkatkan mortalitas (8).

Dari hasil penelitian ini juga menunjukkan masih rendahnya kewaspadaan responden terhadap efek samping yang dapat muncul dari penggunaan obat. Hal ini dapat dilihat dari jawaban responden pada pertanyaan nomor 2 dan 6. Sebanyak 391 (71,9%) responden menjawab obat tradisional tidak memiliki efek samping dan sebanyak 412 (75,7%) responden memahami bahwa penggunaan vitamin secara berlebihan tidak akan menimbulkan efek negatif pada tubuh.

**Tabel 2.** Pengetahuan Responden tentang Penggunaan Obat

Pengetahuan			
No.	Pertanyaan	Benar n (%)	Salah n (%)
1	Antibiotik dapat diperoleh tanpa resep dokter.	219 (40,3)	325 (59,7)
2	Obat tradisional tidak memiliki efek samping.	153 (28,1)	391 (71,9)
3	Overdosis atau penggunaan parasetamol jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan hati.	451 (82,9)	93 (17,1)
4	Mual, muntah, dan diare bisa disebabkan efek samping dari obat.	471 (86,6)	73 (13,4)
5	Beberapa sirup obat batuk, antasida, dan vitamin C merupakan obat tanpa resep.	414 (76,1)	130 (23,9)
6	Vitamin sama seperti makanan, jika dikonsumsi secara berlebih tidak akan menyebabkan efek negatif pada tubuh.	132 (24,3)	412 (75,7)
7	Obat dapat diminum kapan saja saat seseorang mengalami gejala yang sama seperti kondisi penyakit sebelumnya.	155 (28,5)	389 (71,5)
8	Menyimpan sirup di kulkas dapat membuatnya lebih tahan lama.	192 (35,3)	352 (64,7)
9	Meminum obat bersama makanan, minuman, teh dapat mengganggu efek kerja obat.	378 (69,5)	166 (30,5)
10	Pasien dapat menghentikan penggunaan antibiotik ketika gejala menghilang.	168 (30,9)	376 (69,1)

Masyarakat Indonesia sering menggunakan obat tradisional dalam pengobatan. Adanya asumsi bahwa obat tradisional aman dari efek samping dapat menimbulkan perilaku yang kurang baik dalam penggunaan obat tradisional. Salah satunya potensi interaksi jika obat tradisional digunakan secara bersamaan dengan obat modern, yang bisa jadi menimbulkan efek serius (9). Penggunaan vitamin dan mineral akan memberikan manfaat bagi tubuh selama tidak digunakan melebihi dosis yang diperbolehkan (10). Masih rendahnya pengetahuan penggunaan vitamin dan mineral dapat memunculkan perilaku yang kurang baik dalam mengonsumsi vitamin dan mineral, terutama dalam era pandemi Covid-19 ini. Adanya pemahaman yang salah terkait penggunaan vitamin dan mineral dikaitkan dengan banyaknya iklan dan juga ketersediaan vitamin dan mineral sebagai sediaan yang dapat dibeli bebas (5).

### Sikap Responden

Penilaian sikap responden dinilai dari 5 butir pertanyaan dalam kuesioner, hasil skor sikap dikelompokkan menjadi kategori baik, cukup dan kurang. Adapun rerata skor sikap responden adalah  $12,74 \pm 1,19$ . Dari hasil pengelompokan skor sikap didapatkan sebanyak 111 (20,4%) responden memiliki sikap yang baik, 353 (64,9%) responden memiliki sikap cukup dan sebanyak 80 (14,7%) responden memiliki sikap kurang terkait penggunaan obat. Gambaran sikap dari responden dari masing-masing butir pertanyaan dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Mayoritas responden memiliki skor sikap yang cukup. Namun demikian jika dianalisis dari masing-masing butir pertanyaan dalam kuesioner sikap menunjukkan bahwa responden memiliki sikap yang positif. Dimana mayoritas responden memahami peran apoteker sebagai konsultan obat, serta memahami bahwa sangat penting untuk melakukan konsultasi kepada apoteker sebelum minum obat. Apoteker memiliki peran penting dalam memberikan pelayanan farmasi klinik, pelayanan yang diberikan antara lain pengkajian dan pelayanan resep, dispensing, pelayanan informasi obat (PIO), konseling, pelayanan kefarmasian di rumah (*home pharmacy care*), pemantauan terapi obat, dan monitoring efek samping obat. Tujuan dari peran apoteker yang telah disebutkan yaitu untuk melindungi pasien dan masyarakat dari penggunaan obat yang tidak rasional dalam rangka menjaga keselamatan pasien (11).

Selain itu mayoritas responden juga menunjukkan sikap yang positif yang memahami bahwa sangat penting untuk mengetahui informasi penggunaan dan keamanan obat serta pentingnya memahami efek samping obat. Dari hasil penelitian ini, juga diketahui bahwa mayoritas responden menganggap pengobatan sendiri tidak lebih aman daripada berobat ke dokter. Hasil ini selaras dengan dengan penelitian yang dilakukan di negara Arab Saudi yaitu 69,7% mahasiswa mengatakan tidak setuju bahwa pengobatan mandiri lebih aman dibandingkan dengan obat resep yang diperoleh dari dokter (12).

**Tabel 3.** Sikap Responden tentang Penggunaan Obat

Sikap				
No.	Pertanyaan	Setuju n (%)	Netral n (%)	Tidak setuju n (%)
1	Apoteker sebagai konsultan informasi obat. <sup>a</sup>	428 (78,7)	83 (15,3)	33 (6,1)
2	Penting untuk berkonsultasi dengan apoteker sebelum minum obat apapun. <sup>a</sup>	429 (78,9)	90 (16,5)	25 (4,6)
3	Penting bagi pasien untuk mengetahui efek samping yang umum dari obat. <sup>a</sup>	525 (96,5)	15 (2,8)	4 (0,7)
4	Pengobatan mandiri lebih aman dibandingkan dengan obat resep dari dokter. <sup>b</sup>	32 (5,9)	119 (21,9)	393 (72,2)
5	Informasi penggunaan dan keamanan obat sangat penting bagi pasien. <sup>a</sup>	538 (98,9)	5 (0,9)	1 (0,2)

Keterangan: <sup>a</sup> pernyataan positif, <sup>b</sup> pernyataan negatif

**Perilaku Responden**

Gambaran perilaku responden dalam penelitian ini dapat dilihat pada **Tabel 4**. Perilaku responden dijelaskan secara deskriptif dengan melihat hasil jawaban responden pada masing-masing butir pertanyaan pada kuesioner perilaku. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perilaku yang cukup baik dari responden perihal mencari informasi penggunaan obat. Hal ini dapat diketahui dari jawaban responden pada pertanyaan nomor 9 dan 10. Mayoritas responden akan berkonsultasi kepada apoteker jika mendapat obat yang belum pernah digunakan dengan jawaban berada pada pilihan kadang-kadang sampai selalu berkisar antara 21-33% responden. Demikian juga jika responden mendapatkan obat dengan cara penggunaan khusus, mayoritas (15-43%) responden

menjawab kadang-kadang sampai selalu, untuk bertanya kepada apoteker sebelum menggunakan obat tersebut.

Dari hasil penelitian ini juga diketahui masih terdapat perilaku yang kurang tepat dalam penggunaan antibiotik. Salah satunya ditunjukkan pada butir pertanyaan nomor 6, bahwa mayoritas responden menghentikan penggunaan obat resep ketika gejala menghilang (selalu 19,7%, biasanya 22,8% dan kadang-kadang 24,3%). Pada penelitian lain, 52,75% mahasiswa menghentikan obat resep (antibiotik) ketika gejala menghilang (13). Perilaku menghentikan pengobatan yang diresepkan oleh dokter terutama antibiotik merupakan perilaku yang tidak tepat, karena dapat memicu munculnya resistensi antibiotik (8).

**Tabel 4.** Perilaku Responden tentang Penggunaan Obat

Perilaku						
No.	Pertanyaan	Selalu n(%)	Biasanya n(%)	Kadang-kadang n(%)	Jarang n(%)	Tidak pernah n(%)
1	Seberapa sering Anda minum obat tradisional?	11 (2,0)	58 (10,7)	185 (34,0)	243 (44,7)	47 (8,6)
2	Akankah Anda meminta obat-obatan resep tanpa membawa resep kepada apoteker?	4 (0,7)	47 (8,6)	134 (24,6)	116 (21,3)	243 (44,7)
3	Seberapa sering Anda melakukan pengobatan mandiri?	16 (2,9)	122 (22,4)	227 (41,7)	153 (28,1)	26 (4,8)
4	Akankah Anda mengkombinasikan obat tradisional ketika Anda meminum obat kimia?	3 (0,6)	13 (2,4)	52 (9,6)	99 (18,2)	377 (69,3)
5	Akankah Anda mencoba obat berdasarkan saran dari teman-teman?	9 (1,7)	94 (17,3)	207 (38,1)	133 (24,4)	101 (18,6)
6	Ketika gejala menghilang, akankah Anda secara otomatis berhenti minum obat resep?	107 (19,7)	124 (22,8)	132 (24,3)	81 (14,9)	100 (18,4)
7	Seberapa sering Anda pergi ke dokter di rumah sakit ketika sakit?	56 (10,3)	155 (28,5)	182 (33,5)	138 (25,4)	13 (2,4)
8	Ketika Anda ke dokter, akankah Anda membawa semua obat yang sedang Anda minum?	45 (8,3)	41 (7,5)	77 (14,2)	128 (23,5)	253 (46,5)
9	Akankah Anda berkonsultasi dengan apoteker sebelum minum obat yang belum pernah dikonsumsi sebelumnya?	180 (33,1)	159 (29,2)	115 (21,1)	54 (9,9)	36 (6,6)
10	Akankah Anda berkonsultasi dengan apoteker ketika mendapatkan obat dengan bentuk khusus (contoh inhaler atau supositoria).	236 (43,4)	153 (28,1)	82 (15,1)	35 (6,4)	38 (7,0)

### Hubungan Pengetahuan dan Sikap

Hubungan faktor karakteristik responden terhadap tingkat pengetahuan dan sikap responden dianalisis menggunakan uji *Chi-Square* (Tabel 5). Hasil menunjukkan bahwa jurusan yang ditempuh responden selama studi di perguruan tinggi berpengaruh terhadap pengetahuan responden ( $p < 0,05$ ) tetapi tidak berpengaruh terhadap sikap responden ( $p = 0,245$ ). Faktor usia dan angkatan tidak berhubungan terhadap tingkat pengetahuan maupun sikap responden ( $p > 0,05$ ).

Dalam penelitian sebelumnya tentang pengetahuan, sikap dan perilaku penggunaan antibiotik pada mahasiswa menyatakan bahwa jurusan yang ditempuh oleh mahasiswa selama studi memiliki hubungan terhadap pengetahuan dan sikap responden (14). Perbedaan hasil penelitian dapat terjadi karena sikap tidak hanya dipengaruhi oleh faktor jurusan, beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terbentuknya sikap adalah pengalaman pribadi, kebudayaan, media massa, pengaruh orang lain, dan faktor emosional (15).

**Tabel 5.** Hubungan antara Pengetahuan terhadap Sikap Responden tentang Penggunaan Obat

Karakteristik Demografi	Pengetahuan n=544			Nilai p	Sikap n=544			Nilai p
	Kurang	Sedang	Baik		Kurang	Sedang	Baik	
<b>Usia</b>								
18-21 tahun	56	186	61	0,591	53	189	61	0,116
22-25 tahun	41	158	42		27	164	50	
<b>Jurusan</b>								
Kesehatan	12	161	36	<0,05	24	141	44	0,245
Non Kesehatan	85	183	67		56	212	67	
<b>Angkatan</b>								
2014	0	2	0	0,091	0	1	1	0,556
2015	2	14	2		1	14	3	
2016	42	174	46		38	175	49	
2017	30	69	22		18	76	27	
2018	17	51	14		9	54	19	
2019	6	34	19		14	33	12	

### Kesimpulan

Mayoritas responden memiliki pengetahuan dan sikap dalam kategori cukup tentang penggunaan obat. Perilaku responden cenderung lebih baik dalam penggunaan obat. Namun demikian masih terdapat beberapa aspek, baik pada aspek pengetahuan ataupun sikap yang dirasa masih kurang baik. Faktor jurusan yang ditempuh selama studi berpengaruh terhadap pengetahuan responden, tetapi tidak berhubungan dengan sikap responden dalam penggunaan obat.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kami ucapkan kepada Ikatan Apoteker Indonesia sebagai panitia penyelenggara Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) 2022 dan artikel ini telah dipaparkan pada

Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia tahun 2022.

### Referensi

1. World Health Organization. Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for Use in Self-Medication. 2000.
2. Garofalo L, Giuseppe GD, Angelillo IF. Self-Medication Practices Among Parents in Italy. *BioMed Research International*. 2015.
3. Badan Pusat Statistik. *Statistik Kesejahteraan Rakyat : Welfare Statistics 2019*. Badan Pusat Statistik. 2019.
4. Zeru N, Fetene D, Geberu DM, Melesse AW, Atnafu A. Self-Medication Practice and Associated Factors Among University of Gondar College of Medicine and Health Sciences Students: A Cross-Sectional Study. *Patient Preference and Adherence* 2020:14.

5. Elbur AI, Almalki NJ, Alghamdi AA. Knowledge, Attitudes And Practices On Medication Use And Safety Among Saudi People: A Public –Based Versus An Internet – Based Survey In Taif; Kingdom Of Saudi Arabia. *Saudi Journal Of Medical And Pharmaceutical Sciences*. 2016 :3(6).
6. Lee M, Kim K, Rhew K, Choi KH. A Knowledge, Attitude, and Practice Survey on Medication Safety in Korean Older Adults: An Analysis of an Ageing Society. *Healthcare* 2021; 9 (1365).
7. Mawarpury M, Maulina S, Faradina S. dan Afriani. Kecenderungan adiksi smartphone ditinjau dari jenis kelamin dan usia. *Psikoislamedia Jurnal Psikologi*. 2020:5.
8. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015.
9. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: A systematic review. *Drugs*, 2009. 69(13), 1777-98.
10. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. *Pedoman Penggunaan Herbal Dan Suplemen Kesehatan Dalam Menghadapi COVID-19 Di Indonesia*. 2020.
11. Kemenkes RI. *Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 73 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek*. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI. 2017.
12. Alshahrani SM, Alavudeen SS, Alakhali KM, Al-Worafi YM, Bahamdan AK, E Vigneshwaran E. Self-Medication Among King Khalid University Students, Saudi Arabia. *Risk Management And Healthcare Policy*. 2019. 12:243–249.
13. Handayani DT, Sudarso, AM Kusuma. 2013. Self Medication Among Students Majoring In Health And Non Health Sciences. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 197–202.
14. Hasan NI, Pratama ANW, Rachmawati E. *Survei Pengetahuan , Sikap , dan Perilaku Penggunaan Antibiotika di Kalangan Mahasiswa Perguruan Tinggi di Jember*. Jember : UNEJ Repository [Skripsi]. 2019
15. Azwar S. *Sikap Manusia, Teori dan Pengukurannya*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar. 2003.

## Pengaruh *Home Visit* terhadap Kepuasan Konsumen Apotek Palasari Sumedang

Ahmad Azrul Zuniarto<sup>1</sup>, Subagja<sup>1</sup>, Sarah Nurhasanah<sup>1\*</sup>, Retno T Sundari<sup>1</sup>, Siti Pandanwangi<sup>1</sup>

### Artikel Penelitian

**Abstract:** *In the context of service of pharmaceutical at pharmacy, patients satisfaction is a pleasure feeling appearing in someone's body after getting service taken directly. The analysis of customer's satisfaction is based on five dimensions of service quality, which are among others responsiveness, reliability, assurance, empathy, and tangible. The purpose of the research was to find out the influence of home visit activity toward the customer's satisfaction at Palasari pharmacy Sumedang and the satisfaction level of customer's satisfaction before and after the home visit activity. This research was a quantitative one where the independent variable was home visit whereas the dependent variable was the customer's satisfaction at Palasari pharmacy Sumedang. The technic of sample taking was total sampling. The samples used in the research were 34 respondents, they were the PRB patients from Palasari pharmacy at Ganeas district who never take the medicine regularly. The research instruments used in the research was questionnaire of customer's satisfaction. The results of the study with a questionnaire on the level of consumer satisfaction at Palasari Sumedang Pharmacy before the home visit and after the home visit experienced an increase in percentage results from 75.4% to 81.5% and a simple linear regression test showed that there was an effect of home visits on satisfaction consumer Pharmacy Palasari Sumedang with a value sig. 0.000. Results study show that Home visits are influential to satisfaction consumer Pharmacy Palasari Sumedang with level satisfaction consumers 75.4 % increase to 81.5%.*

**Keywords:** *customer's satisfaction, home visit influence, pharmacy*

**Abstrak:** Dalam konteks pelayanan kefarmasian apotek, kepuasan pasien merupakan perasaan senang yang muncul di dalam diri seseorang setelah mendapat pelayanan yang diterima atau dialami secara langsung. Analisis kepuasan pelanggan dilakukan berdasarkan lima dimensi kualitas layanan, yakni *responsiveness, reliability, assurance, empathy, dan tangibles*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *home visit* terhadap kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang dan tingkat kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang sebelum dan sesudah *home visit*. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah *home visit* dan variabel terikat dalam penelitian ini adalah kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *total sampling*. Sampel yang digunakan sebanyak 34 responden yaitu pasien Program Rujuk Balik (PRB) dari Apotek Palasari Sumedang di Kecamatan Ganeas yang tidak rutin mengambil obat. Instrumen penelitian yang digunakan yaitu kuesioner kepuasan konsumen. Hasil penelitian dengan kuesioner tingkat kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang sebelum *home visit* dan sesudah *home visit* mengalami kenaikan hasil persentase dari 75,4% menjadi 81,5% dan uji regresi linier sederhana menunjukkan bahwa terdapat pengaruh *home visit* terhadap kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang dengan nilai sig. 0,000. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *home visit* berpengaruh terhadap kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang dengan tingkat kepuasan konsumen 75,4% meningkat menjadi 81,5%.

**Kata kunci:** *kepuasan konsumen, pengaruh home visit, apotek*

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi Universitas YPIB, Jl. Perjuangan No. 07, Kesambi, Kota Cirebon

#### Korespondensi:

Sarah Nurhasanah  
sarahnurhasanah06@gmail.com



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

## Pendahuluan

Pada era globalisasi sekarang ini, kondisi persaingan usaha sangat kompetitif. Bahkan pelayanan kefarmasian semakin berkembang, tidak terbatas hanya pada penyiapan obat dan penyerahan obat pada konsumen, tetapi perlu melakukan interaksi atau komunikasi dengan konsumen, dengan melaksanakan pelayanan secara menyeluruh oleh tenaga farmasi. Kepuasan konsumen senantiasa menjadi suatu keharusan untuk diperhatikan oleh setiap perusahaan khususnya bidang farmasi dalam menjalankan kegiatan usahanya. Saat ini banyak bisnis farmasi yang semakin memahami arti penting dari kepuasan konsumen dan menyusun strategi untuk memberikan kepuasan bagi konsumennya (1).

Kepuasan konsumen adalah perasaan senang atau kecewa seseorang yang timbul karena membandingkan kinerja yang dipersepsikan terhadap ekspektasinya. Jika kinerja gagal memenuhi ekspektasi pelanggan akan tidak puas. Jika kinerja sesuai ekspektasi maka pelanggan akan puas. Dimana ketanggapan pelayanan (*responsiveness*), kehandalan pelayanan (*reliability*), jaminan (*assurance*), empati (*empathy*) dan bukti langsung (*tangibles*) adalah lima dimensi yang menjadi tolak ukur perusahaan dalam mengevaluasi kualitas pelayanan yang dimiliki (1).

Apotek adalah sarana pelayanan kefarmasian tempat dilakukan praktek kefarmasian oleh Apoteker. Fungsi apotek adalah sebagai tempat pengabdian profesi apoteker yang telah mengucapkan sumpah jabatan, dan sebagai sarana farmasi untuk melakukan peracikan, pengubahan bentuk, pencampuran dan penyerahan obat dan sarana penyaluran perbekalan farmasi yang harus menyebarkan obat yang diperlukan masyarakat secara meluas dan merata (2).

Dalam konteks pelayanan kefarmasian apotek, kepuasan pasien merupakan perasaan senang yang muncul di dalam diri seseorang setelah mendapat pelayanan yang diterima atau dialami secara langsung. Salah satu model yang banyak dipakai untuk mengukur kepuasan

konsumen adalah dengan cara membuat survey penilaian kepuasan pelanggan secara komprehensif bagi pelayanan di bidang barang dan jasa yang mengutamakan aspek pelayanan. Analisis kepuasan pelanggan dilakukan berdasarkan lima dimensi kualitas layanan, yakni *responsiveness*, *reliability*, *assurance*, *empathy*, dan *tangibles* (3).

*Home visit* atau kunjungan rumah adalah kedatangan petugas kesehatan ke rumah pasien untuk lebih mengenal kehidupan pasien dan atau memberikan pertolongan kedokteran sesuai dengan kebutuhan dan tuntutan pasien (4). Indini Putri menjelaskan bahwa *home visit* merupakan kegiatan yang dilakukan oleh petugas kesehatan ke rumah warga dan dapat memberikan pertolongan sesuai dengan kebutuhan dan tuntutan pasien baik berupa sosialisasi, penyuluhan dan memberikan tindakan perawatan (5).

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul "Pengaruh *Home Visit* Terhadap Kepuasan Konsumen Apotek Palasari Sumedang".

## Metodologi Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode penelitian kuantitatif. Metode penelitian kuantitatif adalah metode penelitian yang digunakan untuk meneliti pada populasi atau sampel tertentu, pengumpulan data menggunakan instrumen penelitian, analisis data bersifat kuantitatif atau statistik, dengan tujuan untuk menguji hipotesis yang telah ditetapkan (6). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada atau tidak adanya pengaruh *home visit* terhadap kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien Program Rujuk Balik (PRB) di Apotek Palasari Sumedang dari Kecamatan Ganeas yang tidak rutin mengambil obat yang memenuhi kriteria inklusi. Pada penelitian ini tidak dilakukan teknik pengambilan sampel, karena semua populasi dijadikan sebagai sampel (*total sampling*) yaitu pasien Program Rujuk Balik (PRB) dari Apotek Palasari Sumedang di Kecamatan Ganeas yang tidak rutin mengambil obat sebanyak 34 responden.

**Tabel 1.** Kriteria Inklusi dan Eksklusi

No	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
1	Pasien Program Rujuk Balik (PRB) yang tidak rutin mengambil obat.	Pasien yang mengalami kesulitan berkomunikasi, baik secara lisan maupun tulisan.
2	Pasien yang bersedia menjadi responden untuk dilakukan <i>home visit</i> dan mengisi <i>Informed Consent</i> .	Pasien yang rutin mengambil obat.

Pada penelitian ini terdapat dua variabel yang akan diteliti, yaitu variabel bebas (variabel independen) dan variabel terikat (variable dependen). Variabel bebas pada penelitian ini adalah *home visit*. Sedangkan variabel terikat pada penelitian ini adalah kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang.

### Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *home visit* terhadap kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang dan tingkat kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang sebelum dan sesudah *home visit*. Penelitian dilakukan di Kecamatan Ganeas dan Apotek Palasari Sumedang pada bulan Februari – April 2022 dengan mengambil data pasien PRB (Program Rujuk Balik) yang tidak rutin mengambil obat pada aplikasi BPJS Kesehatan. Program Rujuk Balik (PRB) adalah pelayanan kesehatan yang diberikan kepada penderita penyakit kronis dengan kondisi stabil dan masih memerlukan pengobatan atau asuhan keperawatan jangka panjang yang dilaksanakan di fasilitas kesehatan tingkat pertama atas rekomendasi/rujukan dari dokter spesialis/sub spesialis yang merawat (7).

Penelitian dilakukan setelah mendapatkan surat perizinan penelitian dari Kecamatan Ganeas. Hasil skrining data sampel sesuai kriteria inklusi didapat sampel dengan jumlah 34 responden.

### Uji Validitas dan Reliabilitas Kuesioner

Uji validitas kuesioner dilakukan pada 30 orang pasien PRB (Program Rujuk Balik) diluar responden yang digunakan dalam penelitian. Total pernyataan yang di uji menggunakan SPSS versi 25 sebanyak 15 pernyataan dan hasil yang

didapat adalah semua pernyataan dinyatakan valid karena  $R_{hitung} > R_{tabel}$  (0,361). Hasil uji validitas kuesioner dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Berdasarkan uji reliabilitas yang dilakukan menggunakan SPSS versi 25 terhadap kuesioner diperoleh nilai koefisien *Cronbach's Alpha* yaitu sebesar 0,942. Menurut Triton, tingkat reliabilitas dengan *Cronbach's Alpha* dapat diukur berdasarkan skala 0 sampai 1, dimana kuesioner dianggap reliabel jika *Cronbach's Alpha* > 0,6 (8). Hal ini menunjukkan bahwa alat ukur yang digunakan dalam penelitian ini telah reliabel karena hasil uji reliabilitas memenuhi kriteria, yaitu nilai *Cronbach's Alpha* > 0,60. Hasil uji reliabilitas dapat dilihat pada **Tabel 3**.

### Karakteristik Pasien

Ada 6 karakteristik responden yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu usia, jenis kelamin, pendidikan, jenis kepesertaan, lama kepesertaan dan jenis penyakit.

Dalam penelitian ini responden yang tidak rutin mengambil obat sebagian besar berusia 45-65 tahun, hal ini disebabkan karena pada usia tersebut masih dalam usia produktif sehingga beberapa pasien tidak sempat untuk mengambil obat. Berdasarkan jenis kelamin yang paling banyak adalah perempuan, hal ini disebabkan karena sibuk dalam mengurus rumah tangga karena sebagian besar responden terdiri dari IRT (Ibu Rumah Tangga) dan keterangan yang paling banyak diberikan oleh responden ketika mereka tidak mengambil obat disebabkan karena jarak yang jauh untuk mengambil obat ke apotek. Berdasarkan pendidikan terakhir sebagian besar adalah lulusan SD, hal tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang maka semakin tinggi kepatuhan minum obat sehingga rutin mengambil obat

**Tabel 2.** Hasil Uji Validitas Kuesioner

No	Pernyataan	Hasil	Keterangan
1.	Petugas mampu memberikan informasi terkait obat (cara pakai obat, kandungan obat, dosis obat, cara penyimpanan obat).	0,853	Valid
2.	Petugas mampu memberikan solusi untuk permasalahan yang dirasakan konsumen.	0,808	Valid
3.	Petugas mampu memberikan tanggapan terhadap keluhan konsumen.	0,835	Valid
4.	Petugas memberikan pelayanan dengan cepat sekitar 5-10 menit	0,813	Valid
5.	Petugas menggunakan bahasa yang mudah dimengerti konsumen.	0,545	Valid
6.	Kemudahan prosedur administrasi menebus obat di apotek.	0,545	Valid
7.	Ketersediaan semua obat dalam resep yang ditanggung BPJS Kesehatan.	0,597	Valid
8.	Petugas peduli terhadap kebutuhan konsumen tanpa memandang status konsumen (Pasien Umum / BPJS).	0,601	Valid
9.	Petugas selalu bersikap ramah dan sopan ketika melayani konsumen.	0,726	Valid
10.	Petugas menyarankan rujukan kepada dokter apabila diperlukan.	0,693	Valid
11.	Lokasi apotek mudah di jangkau atau strategis.	0,663	Valid
12.	Tempat penyerahan obat nyaman untuk melakukan komunikasi.	0,813	Valid
13.	Ruang tunggu pelayanan farmasi nyaman (ada tempat duduk dan fasilitas penunjang lainnya).	0,853	Valid
14.	Ruangan pelayanan farmasi bersih dan rapi.	0,883	Valid
15.	Petugas selalu memperhatikan kerapian dan kebersihan diri.	0,883	Valid

**Tabel 3.** Hasil Uji Reliabilitas Kuesioner

Jumlah Pernyataan	Cronbach's Alpha	Keterangan
15	0,942	Reliabel

Tingkat Pendidikan dapat mempengaruhi pengetahuan seberapa pentingnya mengkonsumsi obat secara rutin pada pasien yang memiliki penyakit kronis. Selain itu, semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang secara tidak langsung akan mempengaruhi tingkat kesehatannya (9).

Berdasarkan jenis kepesertaan pasien yang tidak rutin mengambil obat hampir semua pasien dengan jenis kepesertaan PBI yang artinya pasien tersebut kurang mampu, sehingga pasien tersebut tidak rutin mengambil obat karena jarak yang jauh dengan apotek harus mengeluarkan biaya yang cukup besar untuk biaya transportasi ke apotek. Berdasarkan lama kepesertaan yaitu 1-3 tahun, hal tersebut menunjukkan bahwa semakin lama seseorang mengkonsumsi obat-obatan maka akan semakin berkurang kepatuhan

minum obat, sehingga pasien tidak rutin mengambil obat. Berdasarkan jenis penyakit yang paling banyak adalah penderita penyakit jantung, hipertensi dan diabetes. Hal tersebut dikarenakan pasien dengan penyakit jantung, hipertensi dan diabetes mellitus sering tidak menyadari gejala yang timbul pada saat tekanan darah tinggi ataupun kadar gula tinggi yang menyebabkan kepatuhan minum obat pada pasien tersebut rendah, sehingga tidak rutin mengambil obat.

**Tingkat Kepuasan Konsumen**

Hasil kuesioner tingkat kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang sebelum dan sesudah *home visit* dapat dilihat pada **Tabel 10**.

Tingkat kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang sebelum *home visit* adalah 75,4% termasuk dalam kategori “Puas” dan sesudah

home visit adalah 81,5% termasuk dalam kategori “Sangat Puas”.

Pada dimensi kehandalan pelayanan (*reliability*) didapat rata-rata kategori kepuasan konsumen sebelum *home visit* 74,3% termasuk dalam kategori “Puas”, yang terdiri dari 2 pernyataan masing-masing termasuk dalam kategori puas dan sesudah *home visit* 83,8% termasuk dalam kategori “Sangat Puas” yang terdiri dari pernyataan no.1 termasuk dalam kategori sangat puas dan pernyataan no.2 termasuk dalam kategori puas. Perusahaan harus dapat mewujudkan ekspektasi dari apa yang pelanggan inginkan. Sehingga pelayanan yang perusahaan sajikan haruslah dapat pelanggan andalkan dan sesuai dengan yang mereka inginkan (9).

Pada dimensi ketanggapan pelayanan (*responsiveness*) didapat rata-rata kategori kepuasan konsumen sebelum *home visit* 76,8% termasuk dalam kategori “Puas”, yang terdiri dari 2 pernyataan masing-masing termasuk dalam kategori puas dan sesudah *home visit* 81,6% termasuk dalam kategori “Sangat Puas” yang terdiri dari pernyataan no.1 termasuk dalam

kategori puas dan pernyataan no.2 termasuk dalam kategori sangat puas. Perusahaan harus dapat bertanggung jawab akan pelayanannya dan merespon para pelanggan dengan cepat tanggap namun sesuai dengan apa yang mereka harapkan (9). Seperti halnya dalam mengisi obat resep di apotek, kita harus cepat tanggap dalam melayaninya tetapi harus tetap teliti agar keselamatan pasien tidak terabaikan dan pasien puas terhadap pelayanan yang diberikan.

Pada dimensi jaminan (*assurance*) didapat rata-rata kategori kepuasan konsumen sebelum *home visit* 75% dan sesudah *home visit* 80,1% termasuk dalam kategori “Puas”, yang terdiri dari 3 pernyataan masing-masing termasuk dalam kategori puas kecuali pada pernyataan no.5 sesudah *home visit* termasuk dalam kategori “Sangat Puas”. Perusahaan haruslah dapat memberikan jaminan atau kepastian kepada para pelanggan agar mereka tidak merasa khawatir dan percaya akan produk dan jasa yang perusahaan tawarkan. Sehingga, perusahaan harus memiliki sumber daya manusia yang dapat mewujudkan hal tersebut (9).

**Tabel 4.** Karakteristik Responden Berdasarkan Usia

Usia (tahun)	Jumlah Responden	Persentase (%)
36 – 44	1	3
45 – 54	11	32
55 – 65	11	32
66 – 74	9	27
75 – 90	2	6
>90	0	0
<b>Jumlah</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

**Tabel 5.** Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah Responden	Persentase (%)
Laki-laki	6	18
Perempuan	28	82
<b>Jumlah</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

**Tabel 6.** Karakteristik Responden Berdasarkan Pendidikan

Pendidikan	Jumlah Responden	Persentase (%)
SD	25	73
SMP	7	21
SMA	2	6
D3	0	0
S1	0	0
<b>Jumlah</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

**Tabel 7.** Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Kepesertaan

Jenis Kepesertaan	Jumlah Responden	Persentase (%)
PBI	31	91
Mandiri	3	9
PNS/Pensiun	0	0
Pegawai Swasta	0	0
<b>Jumlah</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

**Tabel 8.** Karakteristik Responden Berdasarkan Lama kepesertaan Program Rujuk Balik (PRB)

Lama Kepesertaan (tahun)	Jumlah Responden	Persentase (%)
<1	3	9
1 - 3	23	67
4 - 6	6	18
7 - 9	2	6
>9	0	0
<b>Jumlah</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

**Tabel 9.** Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Penyakit

Jenis Penyakit	Jumlah Responden	Persentase (%)
Asma	2	6
Diabetes Mellitus	8	24
Hipertensi	10	29
Jantung	12	35
PPOK	0	0
Stroke	2	6
<b>Jumlah</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

Pada dimensi perhatian (*empathy*) didapat rata-rata kategori kepuasan konsumen sebelum *home visit* 77,9% termasuk dalam kategori “Puas”, yang terdiri dari 3 pernyataan masing-masing termasuk dalam kategori puas dan sesudah *home visit* 88,2% termasuk dalam kategori “Sangat Puas” yang terdiri dari pernyataan no.8 dan no.9 termasuk dalam kategori sangat puas dan pernyataan no.10 termasuk dalam kategori puas. Perusahaan harus dapat menanamkan rasa empati kepada para pekerjanya. Rasa empati ini dapat memberikan pengalaman yang berbeda kepada para pelanggan dan dapat menjadi nilai lebih daripada para pesaing (9).

Pada dimensi bukti langsung (*tangibles*) didapat rata-rata kategori kepuasan konsumen sebelum *home visit* 74% dan sesudah *home visit* 77,2% termasuk dalam kategori “Puas”, yang terdiri dari 5 pernyataan masing-masing termasuk dalam kategori puas. Tampilan fisik ini bukan hanya terkait dari tempat saja, tetapi menjulur ke fasilitas fisik hingga fisik para pekerja (9). Ketika perusahaan memberikan

fasilitas fisik yang bagus, seperti ruang tunggu pelayanan yang nyaman dan penampilan fisik karyawan yang rapi dan bersih akan memberikan nilai tambah terhadap kepuasan yang dirasakan oleh pelanggan.

Tingkat kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang sebelum dan sesudah *home visit* yang telah diisi oleh 34 responden mengalami kenaikan hasil persentase yang artinya terdapat pengaruh *home visit* terhadap kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang dan kenaikan yang paling signifikan terdapat pada dimensi perhatian (*empathy*). Hasil kuesioner tingkat kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang sebelum dan sesudah *home visit* dapat dilihat pada **Tabel 10**.

### Analisis Data

#### Uji Normalitas

Uji normalitas yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji Kolmogorov-Smirnov yang di uji menggunakan SPSS versi 25 dengan

pengambilan keputusan jika nilai sig. < 0,05 maka data tidak berdistribusi normal, jika nilai sig. > 0,05 maka data berdistribusi normal (10).

Berdasarkan **Tabel 11** didapat nilai sig. *pretest* (sebelum) sebesar 0,060 dan nilai sig.

*posttest* (sesudah) sebesar 0,113 yang artinya data berdistribusi normal karena 0,060 dan 0,113 > 0,05. Karena data berdistribusi normal maka selanjutnya dapat dilakukan uji parametrik yaitu uji homogenitas, uji anova dan uji *paired samples t-test*.

**Tabel 10.** Hasil Kuesioner Kepuasan Konsumen

Dimensi	Pernyataan	Persentase Kepuasan			
		Sebelum	Kategori Kepuasan	Sesudah	Kategori Kepuasan
<b>Kehandalan (Reliability)</b>	Pernyataan No. 1	73,5%	Puas	88,2%	Sangat Puas
	Pernyataan No. 2	75,0%	Puas	79,4%	Puas
	<b>Rata-rata</b>	<b>74,3%</b>	<b>Puas</b>	<b>83,8%</b>	<b>Sangat Puas</b>
<b>Ketanggapan (Responsiveness)</b>	Pernyataan No. 3	75,0%	Puas	77,2%	Puas
	Pernyataan No. 4	78,7%	Puas	86,0%	Sangat Puas
	<b>Rata-rata</b>	<b>76,8%</b>	<b>Puas</b>	<b>81,6%</b>	<b>Sangat Puas</b>
<b>Jaminan (Assurance)</b>	Pernyataan No. 5	76,5%	Puas	83,1%	Sangat Puas
	Pernyataan No. 6	74,3%	Puas	77,9%	Puas
	Pernyataan No. 7	74,3%	Puas	79,4%	Puas
<b>Rata-rata</b>	<b>75,0%</b>	<b>Puas</b>	<b>80,1%</b>	<b>Puas</b>	
<b>Perhatian (Empathy)</b>	Pernyataan No. 8	77,9%	Puas	93,4%	Sangat Puas
	Pernyataan No. 9	80,9%	Puas	96,3%	Sangat Puas
	Pernyataan No. 10	75,0%	Puas	75,0%	Puas
<b>Rata-rata</b>	<b>77,9%</b>	<b>Puas</b>	<b>88,2%</b>	<b>Sangat Puas</b>	
<b>Bukti Langsung (Tangibles)</b>	Pernyataan No. 11	64,7%	Puas	77,2%	Puas
	Pernyataan No. 12	76,5%	Puas	78,7%	Puas
	Pernyataan No. 13	75,7%	Puas	77,2%	Puas
	Pernyataan No. 14	76,5%	Puas	76,5%	Puas
	Pernyataan No. 15	76,5%	Puas	76,5%	Puas
<b>Rata-rata</b>	<b>74,0%</b>	<b>Puas</b>	<b>77,2%</b>	<b>Puas</b>	
<b>Rata-rata Total Pernyataan</b>		<b>75,4%</b>	<b>Puas</b>	<b>81,5%</b>	<b>Sangat Puas</b>

**Tabel 11.** Hasil Uji Normalitas

	Nilai Sig.	Keterangan
<i>Pretest</i>	0,060	Normal
<i>Posttest</i>	0,113	Normal

*Uji Homogenitas*

Uji homogenitas adalah pengujian mengenai varian dan digunakan untuk mengetahui apakah kedua kelompok sampel mempunyai varian yang sama atau tidak (10). Berdasarkan **Tabel 12** didapat nilai sig. sebesar 0,927 yang artinya data tersebut homogen karena 0,927 > 0,05.

**Tabel 12.** Hasil Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances				
	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Hasil Based on Mean	.008	1	66	.927

*Uji Regresi Linear Sederhana*

Uji regresi linier sederhana dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 25 dengan pengambilan keputusan jika nilai sig. < 0,05 maka H<sub>0</sub> ditolak dan H<sub>1</sub> diterima, jika sig. > 0,05 maka H<sub>0</sub> diterima dan H<sub>1</sub> ditolak (10).

Berdasarkan **Tabel 13** didapat nilai sig. sebesar 0,000, dimana nilai sig. 0,000 < 0,05 maka H<sub>0</sub> ditolak dan H<sub>1</sub> diterima, yang artinya terdapat pengaruh *home visit* terhadap kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang. Dari hasil uji regresi linear sederhana didapat nilai korelasi / hubungan (R) sebesar 0,750 dan koefisien

determinasi (R Square) sebesar 0,563 yang artinya bahwa pengaruh variabel bebas (*home visit*) terhadap variabel terikat (kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang) adalah 56,3%.

*Uji Paired Samples T-Test*

Pada uji *paired samples t-test* (uji t berpasangan) ini menggunakan taraf kepercayaan 95% dan menggunakan SPSS versi 25 dengan pengambilan keputusan jika nilai sig. <

0,05 maka  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima, jika sig. > 0,05 maka  $H_0$  diterima dan  $H_1$  ditolak (10).

Berdasarkan **Tabel 14** didapat nilai sig. sebesar 0,000, dimana nilai sig.  $0,000 < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil kuesioner sebelum *home visit* dengan hasil kuesioner sesudah *home visit*. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh *home visit* terhadap kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang.

**Tabel 13.** Hasil Uji Regresi Linier Sederhana

ANOVA										
Model		Sum of Squares	df	Mean Squares	F	Sig.	R	R squares	Adjusted R squares	Std. error of the estimate
1	Regression	78.540	1	78.540	41.209	.000 <sup>b</sup>	.750 <sup>a</sup>	.563	.549	1.381
	Residual	60.989	32	1.906						
	Total	139.529	33							

**Tabel 14.** Hasil Uji *Paired Samples T-Test*

Paired Samples Test										
Paired Differences										
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)	
					Lower	Upper				
Pair 1	Pretest - Posttest	-3.647	1.555	.267	-4.190	-3.105	-13.678	33	.000	

**Kesimpulan**

*Home visit* berpengaruh terhadap kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang. Tingkat kepuasan konsumen Apotek Palasari Sumedang sebelum *home visit* 75,4% termasuk kategori “Puas” dan sesudah *home visit* 81,5% termasuk kategori “Sangat Puas”.

**Saran**

Saran bagi pihak apotek untuk dilakukan program lanjutan untuk melakukan *home visit* kepada pasien yang lainnya, yaitu pasien PLN dan Telkom agar dapat meningkatkan kepuasan konsumen sehingga dapat meningkatkan omset.

**Referensi**

1. Kurnianingsih A. Pengaruh Kualitas Pelayanan, Persepsi Harga dan Kualitas Produk Terhadap Kepuasan Konsumen pada

Apotek Viva Generik Genuk 1 Semarang. *Skripsi*. Semarang : Universitas Semarang.  
 2. Hartayu, Titien S, Yosef W, dan Djaman GM *Manajemen dan Pelayanan Kefarmasian di Apotek*. Yogyakarta: Sanata Dharma University Press. 2020.  
 3. Yuniar, Yuyun dan Rini SH. Kepuasan Pasien Peserta Program Jaminan Kesehatan Nasional Terhadap Kefarmasian di Apotek. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*.. 2016; 6(1): 39-48.  
 4. Murti, Bhisma. *Keterampilan Kedokteran Keluarga: Kunjungan Pasien di Rumah (Home Visit)*. Universitas Sebelas Maret. 2013.  
 5. Indini, Putri. *Home Visit (Pemeriksaan Tekanan Darah ke Rumah Warga) dan Sosialisasi Kesehatan Ibu Hamil*. 2016. <http://webblogkkn.unsyiah.ac.id/seuneubo>

- k baroh11/?p=410. Diakses tanggal 30 Juni 2022 pukul 15:43.
6. Sugiyono. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. Bandung: Alfabeta. 2019.
  7. BPJS Kesehatan. Pelaksanaan Skrining Riwayat Kesehatan dan Pelayanan Penapisan atau Skrining Kesehatan Tertentu Serta Peningkatan Kesehatan Bagi Peserta Penyakit Kronis dalam Program Jaminan Kesehatan. 2019.
  8. Triton BP. *Riset Statistik Parametrik*. Yogyakarta: CV. Andi Offset. 2006.
  9. Kamalia H. Hubungan Antara Kualitas Pelayanan Swamedikasi (Obat Tanpa Resep) Dengan Tingkat Kepuasan Konsumen di Beberapa Apotek Kota Malang. *Skripsi*. Malang: Universitas Brawijaya. 2018.
  10. Dahlan MS. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Epidemiologi Indonesia. 2016.

# Potensi Penghambatan Enzim Alfa-Glukosidase dan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) Ekstrak Daun Dadap Serep (*Erythrina subumbrans* (Hassk) Merr.)

Elis Susilawati<sup>1,2\*</sup>, Ayu Dwi Astuti<sup>1,2</sup>, Agus Sulaeman<sup>1</sup>

## Artikel Penelitian

**Abstract:** Spare dadap plants contain flavonoids that can potentially lower glucose levels in the blood and reduce glucose absorption in the intestine. The purpose of the study was to determine the inhibitory activity of the  $\alpha$ -glucosidase enzyme and the effect of giving Spare Dadap Leaf Ethanol Extract (EEDDS) on blood glucose levels of male white Wistar rats and its effective dose. The research method used the *in vitro* method with inhibition of  $\alpha$ -glucosidase enzyme and the *in vivo* method Glucose Tolerance Test (TTGO) with *amylum manihot* induction using 25 rats divided into 5 groups with EEDDS doses of 100, 200, and 400 mg / kg BB, then measured blood glucose levels for 120 minutes. The results of the EEDDS  $\alpha$ -glucosidase enzyme inhibition study showed the best % inhibition value of 41.81% at 100 ppm and the lowest % inhibition value at 10 ppm, which was 13.33% with an IC<sub>50</sub> value of 146.30 ppm, which was included in the weak category in inhibiting  $\alpha$ -glucosidase. The results of TTGO research induced *amylum manihot*, EEDDS 400 mg / KgBW have a significant effect on reducing blood glucose levels in the T<sub>60</sub> to T<sub>120</sub> range. The conclusion in this study is that spare dadap leaf ethanol extract has potential as an antihyperglycemic both *in vitro* and *in vivo*.

**Keywords:**  $\alpha$ -glucosidase enzymes, *Erythrina subumbrans*, TTGO

**Abstrak:** Tanaman dadap serep memiliki kandungan flavonoid yang berpotensi dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah dan mengurangi penyerapan glukosa di usus. Tujuan penelitian untuk mengetahui aktivitas penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase dan pengaruh pemberian Ekstrak Etanol Daun Dadap Serep (EEDDS) terhadap kadar glukosa darah tikus putih jantan galur wistar serta dosis efektifnya. Metode penelitian menggunakan metode *in vitro* dengan penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase dan metode *in vivo* Tes Toleransi Glukosa (TTGO) dengan induksi *amylum manihot* menggunakan 25 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok dengan dosis EEDDS 100, 200, dan 400 mg/kgBB, kemudian diukur kadar glukosa darahnya selama 120 menit. Hasil penelitian inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase EEDDS menunjukkan nilai % inhibisi paling baik yaitu 41,81% pada 100 ppm dan nilai % inhibisi terendah pada 10 ppm yaitu 13,33% dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 146,30 ppm dimana termasuk kategori lemah dalam menghambat  $\alpha$ -glukosidase. Hasil penelitian TTGO induksi *amylum manihot*, EEDDS 400 mg/KgBB memiliki efek penurunan kadar glukosa darah secara signifikan pada T<sub>60</sub> sampai T<sub>120</sub>. Kesimpulan pada penelitian ini adalah ekstrak etanol daun dadap serep mempunyai potensi sebagai antihiperlikemia secara *in vitro* maupun *in vivo*.

**Kata kunci:** Enzim  $\alpha$ -glukosidase, *Erythrina subumbrans*, TTGO

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana. Jl. Soekarno Hatta No. 754. Bandung

<sup>2</sup> Pengurus Pusat Ikatan Apoteker Indonesia, Jakarta

### Korespondensi:

Elis Susilawati  
elis.susilawati@bku.ac.id



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

## Pendahuluan

Pola hidup yang tidak sehat seperti kebiasaan mengkonsumsi makanan cepat saji, mengkonsumsi makanan dan minuman yang memiliki kadar glukosa tinggi, kurangnya aktivitas fisik, sudah menjadi gaya hidup dan kebiasaan masyarakat modern saat ini. Konsumsi glukosa berlebih dapat menimbulkan gangguan pada metabolisme karbohidrat salah satunya hiperglikemia. Hiperglikemia adalah kondisi dimana kadar glukosa dalam darah mengalami peningkatan melebihi batas normal yang disebabkan oleh beberapa hal diantaranya, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga menumpuk dalam darah, terganggunya sekresi insulin dan faktor keturunan. Seseorang dikatakan mengalami hiperglikemia apabila kadar glukosa darah pada saat puasa  $\geq 7.0$  mmol/L (126 mg/dL) atau kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL). Kondisi ini menjadi karakteristik beberapa penyakit terutama Diabetes Melitus (DM) (1).

Berdasarkan RISKESDAS 2018, prevalensi DM di Indonesia mencapai 8,5 % dari jumlah penduduk atau sekitar 20,4 juta jiwa terdiagnosis DM (2). Indonesia menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara yang menempati peringkat ke 7 dari 10 negara yang telah diidentifikasi oleh IDF memiliki jumlah penderita DM tertinggi, dan menjadi kontributor prevalensi DM terbesar di Asia Tenggara dengan jumlah sekitar 10.7 juta (3)

Pengobatan yang dapat dilakukan untuk mengatasi hiperglikemia yaitu dengan menjaga kadar glukosa darah supaya tetap normal dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan produksi insulin dan menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase (4).

Tanaman dadap serep (*Erythrina Subumbrans* (Hassk.) Merr) oleh masyarakat daerah Ciamis digunakan untuk pengobatan demam nifas pada wanita, mencegah keguguran, luka bagian dalam, sakit perut, pelancar ASI, pengencer dahak, antimalaria, antimikroba, dan antiinflamasi (5). Secara empiris dadap serep telah digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti antiinflamasi, antidiabetes, dan antioksidan (6). Pada penelitian sebelumnya *E. subumbrans* diketahui memiliki kandungan saponin, flavonoid, polifenol, tanin, dan alkaloid yang

dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan (7). Daun *E. subumbrans* juga memiliki aktivitas inhibisi enzim  $\alpha$ -amilase lebih besar terhadap standar acarbose yang berpotensi dapat digunakan sebagai pengobatan diabetes melitus (8). Sedangkan pada ranting dan akar *E. subumbrans* memiliki aktivitas antidiabetes dengan menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase, enzim  $\alpha$ -amilase, dan glikase (6). Berdasarkan latar belakang diatas sehingga penelitian ingin melakukan pengujian terhadap daun *E. subumbrans* sebagai inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase dan penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan galur wistar. Pemilihan daun berdasarkan pada ketersediaan bahan yang lebih banyak dan jika setelah dipanen akan tumbuh kembali sehingga dapat memproduksi kembali senyawa aktif dibandingkan dengan penggunaan akar atau batang yang dapat mengganggu habitat dari tanaman tersebut.

## Metode Penelitian

### Alat

Blender (Philips®), Rotary Evaporator, Moisture Balance (Radwag®), Neraca Analitik (Solid, US®), Mikropipet (Dragon Lab®), pH Meter (Ionix®), Inkubator, Glukometer (Easy Touch®), well plate, microplate reader (Thermo®)

### Bahan

Daun *E. subumbrans*, enzim  $\alpha$ -glukosidase *Saccharomyces cerevisiae recombinant* (Sigma Aldrich), Substrat pNPG (Sigma Aldrich), Dimetil sulfoksida (DMSO) (Merck, Jerman), Acarbose (Dexa Medica®), Natrium Karbonat (Merck, Jerman), Kalium Dihidrogen Fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) (Merck, Jerman), NaOH (Merck, Jerman), Etanol 96% (Brataco), Na-CMC, Magnesium (Merck, Jerman), HCl pekat, Pereaksi Dragendorff, Pereaksi Mayer, FeCl<sub>3</sub> (Merck, Jerman), Kloroform (Merck, Jerman), Asam Asetat Anhidrat (Merck, Jerman), Asam Sulfat Pekat (Merck, Jerman) dan Aquadest (Brataco).

### Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak 25 ekor dengan bobot sekitar  $\pm 150$ -200 gram. Perlakukan pada hewan uji telah mendapatkan persetujuan komisi

etik penelitian Universitas Padjajaran Bandung (No: 93/UN6.KEP/EC/2022).

### Pengolahan Bahan

Daun *E. subumbrans* diperoleh dari Desa Purwajaya, Kecamatan Purwadadi, Kabupaten Ciamis, Provinsi Jawa Barat. Metode ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Ekstrak cair yang diperoleh diuapkan menggunakan rotary evaporator hingga menjadi ekstrak pekat.

Tanaman terlebih dahulu sudah dilakukan determinasi di Herbarium Laboratorium Biologi Universitas Padjajaran Bandung (No.21/HB/11/2021).

### Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan pada ekstrak daun dadap serep yang meliputi pemeriksaan alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid/steroid.

### Penghambatan Enzim $\alpha$ -glukosidase

**Tabel 1.** Tahapan Uji Aktivitas Penghambatan Enzim  $\alpha$ -glukosidase

Reagen	Volume ( $\mu$ l)			
	B	KB	S	KS
Sampel (pembanding/ekstrak)	-	-	2	2
Enzim (0,1 unit/mL)	25	-	25	-
DMSO	2	2	-	-
Dapar Fosfat pH 6.8	48	73	48	73
Inkubasi (suhu 37°C, 15 menit)				
Substrat pNPG	25	25	25	25
Inkubasi (suhu 37°C, 15 menit)				
Na-Bikarbonat (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ) 0.2 M	100	100	100	100
Volume Total	175	175	175	175

Ukur absorbansi pada  $\lambda$  405 nm

Keterangan : B = Blanko; KB = Kontrol Blanko ; S = Sampel/Standar; KS = Kontrol Sampel

Pengujian penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase dilakukan dengan mencampurkan 25  $\mu$ l enzim  $\alpha$ -glukosidase (0,1 unit/ml) 48  $\mu$ l dapar fosfat pH 6.8, dan 2  $\mu$ l variasi konsentrasi ekstrak/standar yang di pre-inkubasi selama 5 menit. Variasi konsentrasi ekstrak/standar yang digunakan yaitu (ekstrak 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 dan 100  $\mu$ g/ml) dan (standar acarbose 10, 20, 30, 40, 50, dan 60  $\mu$ g/ml). Selanjutnya, untuk menginisiasi reaksi, ke dalam campuran ditambahkan 25  $\mu$ l pNPG (*4-Nitrophenyl  $\beta$ -D-glucopiranoside*) (5 mM) lalu diinkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C. Untuk menghentikan reaksi ditambahkan 100  $\mu$ l Natrium Bikarbonat (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 0,2 M. Warna kuning yang dilepaskan oleh pNPG diukur pada panjang gelombang 405 nm menggunakan microplate reader sebagai aktivitas dari enzim  $\alpha$ -glukosidase. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali dengan acarbose digunakan sebagai kontrol positif (9).

### Tes Toleransi Glukosa Oral Induksi *Amylum manihot*

Tikus dipuaskan selama 15-18 jam sebelum pengujian. Kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah normal tikus (T<sub>0</sub>). Selanjutnya 25 ekor tikus dibagi secara acak menjadi 5 kelompok yang terdiri dari 5 ekor tikus pada masing-masing kelompok, yaitu (K1) kelompok kontrol negatif diberi Na CMC 0.5 %, (K2) kelompok kontrol positif diberi acarbose 4.5 mg/KgBB, (K3, K4 dan K5) kelompok uji diberi ekstrak etanol daun dadap serep (EEDDS) dosis 100, 200, 400 mg/kgBB. Setelah 30 menit tikus diinduksi menggunakan *amylum manihot* 3 g/kgBB. Parameter yang diamati yaitu kadar glukosa darah pada T<sub>30</sub>, T<sub>60</sub>, T<sub>90</sub> dan T<sub>120</sub> (10,11).

### Hasil dan Diskusi

#### Karakterisasi Simplisia

Karakterisasi simplisia merupakan parameter standarisasi simplisia untuk menjamin

keseragaman mutu dari simplisia supaya memenuhi syarat.

**Tabel 2.** Hasil Karakterisasi Simplisia

Karakterisasi	Hasil
Kadar Sari Larut Etanol	30 %
Kadar Sari Larut Air	32,5 %
Kadar Abu Total	7,33 %
Kadar Abu Tidak Larut Asam	0,33 %
Susut Pengeringan	5,153 %

### Skrining fitokimia

Skrining fitokimia bertujuan untuk mengidentifikasi golongan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak atau simplisia sebagai penentu potensi aktivitasnya sebagai obat (12).

**Tabel 3.** Hasil Skrining Fitokimia

Skrining Fitokimia	Hasil
Alkaloid	+
Flavonoid	+
Tanin	+
Saponin	-
Steroid/Triterpenoid	-

### Pengujian Inhibisi Enzim $\alpha$ -glukosidase

Pengujian aktivitas inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase oleh ekstrak etanol daun dadap serep bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi sampel terhadap aktivitas penghambatan. Pengujian dilakukan secara *in vitro* menggunakan microplate reader pada  $\lambda$  405 nm. Enzim  $\alpha$ -glukosidase menghidrolisis substrat pNPG sehingga menghasilkan produk p-nitrophenol yang berwarna kuning. Substrat pNPG digunakan sebagai pengganti karbohidrat yang akan dipecah oleh enzim  $\alpha$ -glukosidase (13). Absorbansi p-nitrophenol yang berwarna kuning diukur sebagai aktivitas enzim (14). Semakin kuning intensitas warna yang dihasilkan menunjukkan semakin banyak produk p-nitrophenol yang dihasilkan. Adanya inhibitor

yang memiliki peran sebagai penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase akan membuat p-nitrophenol yang dihasilkan berkurang yang ditandai dengan berkurangnya intensitas warna kuning pada larutan (15).

Enzim  $\alpha$ -glukosidase merupakan enzim yang dikeluarkan oleh usus kecil yang bekerja dengan mengubah oligosakarida menjadi glukosa yang diserap oleh tubuh dengan cara menghidrolisis ikatan  $\alpha$  (1-4). Dengan menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase pemecahan karbohidrat kompleks akan terhambat, sehingga menurunkan penyerapan glukosa dan mengurangi kenaikan kadar glukosa dalam darah (4, 16).

Kekuatan dari suatu sampel dalam menghambat aktivitas enzim digambarkan dengan nilai IC<sub>50</sub>, yaitu konsentrasi yang menghambat 50% aktivitas enzim. Semakin kecil nilai IC<sub>50</sub>, maka semakin besar daya hambat sampel terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase. Nilai IC<sub>50</sub> sangat aktif jika kurang dari 11 ppm, aktif jika 11 - 100 ppm, dan kurang aktif jika lebih dari 100 ppm (17).

**Tabel 4.** Hasil Inhibisi Enzim  $\alpha$ -glukosidase Standar Acarbose

Acarbose		
Konsentrasi (ppm)	% Inhibisi	Nilai IC <sub>50</sub>
10	2,65	75,31
20	11,11	
30	16,62	
40	26,99	
50	30,43	
60	39,09	

Berdasarkan **Tabel 4**, % inhibisi standar acarbose naik seiring dengan bertambahnya konsentrasi. Aktivitas inhibisi terkecil dari standar acarbose pada konsentrasi 10 ppm yaitu 2,665%, dan aktivitas inhibisi terbesar pada konsentrasi 60 ppm yaitu 39,086%. Sedangkan nilai IC<sub>50</sub> inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase dari standar acarbose adalah 75,31  $\mu$ g/mL. Kemurnian dari zat yang diuji berpengaruh terhadap pembacaan panjang gelombang.

**Tabel 5.** Hasil Inhibisi Enzim  $\alpha$ -glukosidase EEDDS

Ekstrak		
Konsentrasi (ppm)	% Inhibisi	Nilai IC <sub>50</sub>
10	13,33	146,30
20	14,52	
30	14,76	
40	15,71	
50	19,29	
60	22,95	
70	27,05	
80	28,14	
90	32,62	
100	41,81	

Berdasarkan **Tabel 5**, EEDDS menunjukkan adanya aktivitas pada semua konsentrasi. Semakin menurun konsentrasi ekstrak, semakin kecil nilai persen inhibisinya. Aktivitas inhibisi enzim tertinggi sebesar 41,810% dengan konsentrasi 100 ppm, sedangkan aktivitas terkecil dengan konsentrasi 10 ppm dapat menghambat aktivitas enzim sebesar 13,33%. Dari hasil aktivitas inhibisi, diperoleh nilai IC<sub>50</sub> EEDDS sebesar 146,30  $\mu$ g/mL yang merupakan kategori lemah dalam menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase. IC<sub>50</sub>

pada daun tidak sebaik pada bagian ranting dan akar yang menyebutkan bahwa beberapa senyawa flavonoid dari isolasi dari ranting dan akar tanaman *E. subumbrans* (*eryvarin D*, *erycristagallin*, *erythribyssin N*, *1-methoxyerythrabyssin II*, *erythrabyssin II*, *5-hydroxysophoranone* dan *ryvarin E*) hasil memiliki nilai IC<sub>50</sub> sebesar 12,8 sampai 99,9 dalam menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dan 67,6 dalam menghambat enzim  $\alpha$ -amilase (8). Penelitian (7) juga menyebutkan Bahwa EEDDS memiliki nilai IC<sub>50</sub> sebesar 23,21 dalam menghambat enzim  $\alpha$ -amilase. Hal tersebut menunjukkan bahwa meskipun pada tanaman yang sama dengan bagain yang berbeda memiliki hasil yang berbeda, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap daun dadap serep baik dengan menggunakan ekstraksi pelarut yang berbeda dan dilakukan isolasi.

**Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) Induksi *Amylum manihot***

Kontrol positif yang digunakan pada TTGO dengan induksi amyllum manihot adalah acarbose 4,5 mg/KgBB. Acarbose bekerja dengan menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase yang berada di usus kecil secara kompetitif. Pengurangan penyerapan karbohidrat oleh usus merupakan pendekatan teraupetik bagi hiperglikemia postprandial. Polisakarida kompleks akan dihidrolisis oleh amilase menjadi desktrin dan dihidrolisis lebih lanjut menjadi glukosa oleh enzim  $\alpha$ -glukosidase sebelum memasuki sirkulasi darah melalui penyerapan epitelium, akibatnya kadar gukosa darah mengalami penurunan (16).

**Tabel 6.** Hasil TTGO Induksi *Amylum manihot*

Kelompok	T <sub>0</sub>	T <sub>30</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>90</sub>	T <sub>120</sub>
Kontrol Negatif	92,00 ± 21,89	163,40 ± 17,98 <sup>#</sup>	155,60 ± 16,21 <sup>#</sup>	146,80 ± 10,13 <sup>#</sup>	134,80 ± 18,30 <sup>#</sup>
Kontrol Positif	97,60 ± 11,88	121,40 ± 8,73 <sup>*</sup>	110,80 ± 14,65 <sup>*</sup>	108,40 ± 14,60 <sup>*</sup>	101,60 ± 12,80 <sup>*</sup>
Dosis 100	81,80 ± 15,07	145,40 ± 28,24	143,20 ± 23,12 <sup>#</sup>	160,00 ± 21,89 <sup>#</sup>	132,60 ± 23,29 <sup>#</sup>
Dosis 200	87,00 ± 11,14	133,80 ± 10,50 <sup>*</sup>	144,80 ± 18,59 <sup>#</sup>	133,80 ± 21,50	133,00 ± 22,42 <sup>#</sup>
Dosis 400	78,60 ± 15,32	135,80 ± 26,98 <sup>*</sup>	132,20 ± 37,60	129,00 ± 31,65	116,80 ± 29,25

Keterangan :

<sup>\*</sup>Berbeda bermakna  $p \leq 0.05$  dengan Kontrol Negatif

<sup>#</sup> Berbeda bermakna  $p \leq 0.05$  dengan Kontrol Positif

Kontrol Negatif: Na-CMC 0,5% + *Amylum manihot* 3 g/KgBB

Kontrol Positif: Akarbosa 4,5 mg/KgBB dalam Na-CMC + *Amylum manihot* 3 g/KgBB

Dosis 100 : EEDDS 100 mg/KgBB dalam Na-CMC 0.5% + *Amylum manihot* 3 g/KgBB

Dosis 200 : EEDDS 200 mg/KgBB dalam Na-CMC 0.5% + *Amylum manihot* 3 g/KgBB

Dosis 400 : EEDDS 400 mg/KgBB dalam Na-CMC 0.5% + *Amylum manihot* 3 g/KgBB

Berdasarkan **Tabel 6**, pada kontrol positif  $T_{30}$  sampai  $T_{120}$  berbeda bermakna dengan kontrol negatif, yang menunjukkan bahwa acarbose dapat mencegah peningkatan kadar glukosa darah. Pada EEDDS 200 mg/kgBB  $T_{30}$  berbeda bermakna dengan kelompok positif dan pada EEDDS 400 mg/kgBB  $T_{30}$  berbeda bermakna dengan kelompok pembanding dan pada  $T_{60}$  sampai  $T_{120}$  tidak terdapat perbedaan bermakna dengan pembanding. Hal ini menunjukkan EEDDS dosis 400 mg/kgBB memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada menit  $T_{60}$  sampai  $T_{120}$ .

### Kesimpulan

Ekstrak etanol daun dadap serep menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase dalam kategori lemah. Sedangkan pada metode TTGO induksi *amylum manihot* EEDDS dosis 400 mg/kgBB yang menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada menit  $T_{60}$  sampai  $T_{120}$ .

### Referensi

1. Perkeni. 2019. Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
2. Soelistijo S. 2021. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. Global Initiative for Asthma, 46. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
3. Atlas IDF. 2019. IDF Diabetes Atlas Ninth Edition. The Lancet (Suvi Karur, Vol. 266). International Diabetes Federation.
4. Dipiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. 2020. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach Eleventh Edition. McGraw Hill (Vol. 9).
5. Samson E, Ridwan WAH, Baszary CDU. 2019. Potensi Sedatif-Hipnotik Daun Kayu Galala (*Erythrina Lithosperma*) Sebagai Kandidat Obat Insomnia. Jurnal Matematika Sains dan Teknologi. 20(2): 84–94.
6. Phukhatmuen P, Meesakul P, Suthiphasilp V, Charoensup R, Maneerat T, Cheenpracha S, Limtharakul T, Pyne SG, Laphookhieo S. Antidiabetic and antimicrobial flavonoids from the twigs and roots of *Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr. Heliyon. 2021 Apr 28;7(4):e06904..
7. Kholidha AN, Putra IPWS, Hartati. 2016. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Dadap Serep (*Erythrina Lithosperma Miq*) sebagai Antibakteri terhadap Bakteri Salmonella typhi. Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo, Vol.4: 281–290.
8. Ganesh S, Aanandhi MV. 2020. Anti-diabetic activity of *Erythrina subumbrans* (Hassk.) Merr. International Journal Of Research In Pharmaceutical Sciences, 11: 1826–1831.
9. Susilowati A, Dewi CPY, Sari SLA. (2019). Isolation and identification of endophytic bacteria from Salak Pondoh (*Salacca edulis*) fruit as  $\alpha$ -glycosidase inhibitor producer. Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education, 11(3): 352–359.
10. Bai YH, Shi DX, Lu HY, Yang KB, Zhao HH, Lu BN, Pang ZR. Hypoglycemic effects of Tibetan medicine Huidouba in STZ-induced diabetic mice and db/db mice. Chin Herb Med. 2021 Feb 23;13(2):202-209.
11. Yashwant Kumar A, Nandakumar K, Handral M, Talwar S, Dhayabaran D. (2011). Hypoglycaemic and anti-diabetic activity of stem bark extracts *Erythrina indica* in normal and alloxan-induced diabetic rats. Saudi Pharmaceutical Journal, 19(1): 35–42.
12. Gurning K, Simanjuntak HA. 2020. Karakterisasi dan Skrining Fitokimia daun Pirdot (*Saurauia valcani Korth.*). EKSAKTA J. Penelit. dan Pembelajaran MIPA 5: 98–105.
13. Sugiawati S, Setiasih S, Afifah E. 2009. Antihyperglycemic Activity of The Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) Leaf Extracts as an Alpha-Glukosidase Inhibitor. Jurnal Makara Kesehatan 13(2): 74–78.
14. Pujiyanto S, FERNIAH RS, Sunarno S. 2016. Produksi Dan Ekstraksi Inhibitor Alfa Glukosidase Dari Isolat Aktinomiset Jp-3. Bioma : Berkala Ilmiah Biologi, 17(2): 123.
15. Cihan AC, Ozcan B, Cokmus C, Tekin N. (2012). Characterization of a thermostable  $\alpha$ -glucosidase from *Geobacillus* Characterization of a thermostable  $\alpha$ -glucosidase from *Geobacillus* thermodenitrificans F84a. Journal of Current

- Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology. September: 945-955
16. Feng J, Yang XW, Wang RF. 2011. Bio-assay guided isolation and identification of a-glucosidase inhibitors from the leaves of *Aquilaria sinensis*. *Phytochemistry* 72: 242-247.
  17. Lee DS, Lee HS. 2001. Genistein, A Soy Isolavone, is A Potent K-Glucosidase Inhibitor. *FEBS Letters*. 501: 84-86.

# Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Karamuntin (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*

Dewi Alfisyah Ramadhanty<sup>1</sup>, Yulianita Pratiwi Indah Lestari<sup>1</sup>, Siti Nashihah<sup>1\*</sup>

## Artikel Penelitian

**Abstract:** Indonesia has many medicinal plants that can be used to treat various diseases. One of the plants is the leaves of karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.). Traditionally, karamunting leaves are used as a treatment in dental caries, wound care, and scabies. This study was aimed to determine the antibacterial effect of karamunting leaves ethanol extract against *Streptococcus mutans* by the well method. The design of this study was experimental laboratory research. The sample was karamunting leaves ethanol extract. The extracts were evaluated for antibacterial activity against *Streptococcus mutans* using the well method with a concentration of 6,25%; 12,5%; 25%; and 50% w/v. The result showed karamunting leaves ethanol extract provided an antibacterial activity against *Streptococcus mutans* with inhibition zone diameters of 17,7±0,0577; 22,6±0,2516; 25,3±0,1527; and 28,3±0,0577 mm. at the concentration of 6,25% w/v, 12,5% w/v, 25% w/v, and 50% w/v, respectively. karamunting leaves ethanol extract had significant antibacterial activity against *Streptococcus mutans* at the concentration 50% w/v with inhibition zone diameters of 28,3 mm.

**Keywords:** *Rhodomyrtus tomentosa*, dental caries, antibacterial, *Streptococcus mutans*

**Abstrak:** Indonesia memiliki banyak tanaman obat-obatan yang bisa digunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Salah satu tumbuhan yang digunakan sebagai obat adalah daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.). Secara tradisional daun Karamunting digunakan di masyarakat untuk mengobati karies gigi, mengobati luka dan kudis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh efek antibakteri ekstrak etanol daun karamunting terhadap bakteri *Streptococcus mutans* dengan menggunakan metode sumuran. Penelitian ini menggunakan penelitian eksperimental laboratorium. Sampel penelitian adalah ekstrak etanol daun karamunting. Ekstrak diuji aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* menggunakan metode difusi sumuran dengan konsentrasi 6,25%; 12,5%; 25%; 50% b/v. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak Etanol daun karamunting mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* pada konsentrasi 6,25%; 12,5%; 25%; 50% b/v masing-masing dengan diameter zona hambat sebesar 17,7±0,0577, 22,6±0,2516, 25,3±0,1527, and 28,3±0,0577. Ekstrak etanol daun karamunting mempunyai daya antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* yang terbesar terdapat pada konsentrasi 50% dengan diameter 28,3 mm.

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi,  
Universitas Muhammadiyah  
Banjarmasin, Banjarmasin  
Kalimantan Selatan

### Korespondensi:

Siti Nashihah  
siti.nashihah@umbjm.ac.id

**Kata kunci:** *Rhodomyrtus tomentosa*, karies gigi, antibakteri, *Streptococcus mutans*



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

## Pendahuluan

Indonesia merupakan negara kepulauan yang kaya akan flora dan fauna. Kekayaan flora Indonesia ini, banyak termasuk ke dalam kategori tanaman obat. Di Indonesia terdapat sekitar 30.000 jenis tanaman, dimana 7.000 spesies diantaranya memiliki khasiat obat (1). Salah satu pusat dari keragaman tumbuh-tumbuhan di Indonesia adalah Kalimantan, di Kalimantan kurang lebih 10.000 sampai 15.000 jenis tumbuh-tumbuhan berbunga (2).

Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) digunakan sebagai antipiretik, antidiare dan antidisentri di Thailand. Tanaman karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) di Indonesia masih sangat jarang dimanfaatkan walaupun karamunting banyak tumbuh liar di berbagai daerah, tanaman ini memiliki potensi sebagai bahan baku obat cukup besar. Data yang diperoleh masih sedikit memberikan informasi mengenai bahwa tumbuhan karamunting dapat digunakan sebagai obat tradisional saat ini, padahal semua bagian tanaman karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) (daun, buah, akar dan bunga) telah digunakan secara tradisional di Vietnam, Cina dan Malaysia sebagai obat-obatan (3).

Karang gigi termasuk penyakit yang menyerang jaringan keras gigi yaitu terdiri dari dentin, enamel dan sementum (yang merupakan bagian nekrosis pada gigi). Akibat dari hal tersebut akan menyebabkan proses secara bertahap yang akan mengurai mineral didasar gigi dan akan berkembang di interna gigi. Langkah tersebut merupakan aktivitas karbohidrat yang dapat difregmentasikan. Tahap ini mempunyai ciri khas sebagai dimineralisasi

jaringan keras yang diiringi kerusakan zat organik sehingga akan membuat terjadi invasi yang lebih signifikan kebagian dalam gigi (4).

*Streptococcus mutans* ialah bakteri gram positif berbentuk bulat yang khas membentuk pasangan atau rantai selama masa pertumbuhannya. *Streptococcus* merupakan salah satu golongan bakteri yang heterogen. Beberapa diantaranya merupakan anggota flora normal pada manusia. *Streptococcus mutans* merupakan bakteri gram positif (+), bersifat *non motil* (tidak bergerak), berdiameter 1-2  $\mu\text{m}$ , bakteri *anaerob* fakultatif. *Streptococcus mutans* memiliki bentuk bulat atau bulat telur, tersusun seperti rantai dan tidak membentuk spora. Karies gigi merupakan penyakit infeksi dan merupakan suatu proses demineralisasi yang progresif pada jaringan keras permukaan gigi oleh asam organik yang berasal dari makanan yang mengandung gula (5).

Berdasarkan telaah dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, ekstrak Etanol daun *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. memiliki aktivitas yang signifikan sebagai agen antibakteri dimana hasil penelitian dari Limsuwan, *et al.*, (2009) menunjukkan tanaman obat yang mempunyai signifikansi ke bakteri yang patogen. Studi ilmiah ini dijalankan karena meluasnya penggunaan antibiotik yang menyebabkan kemunculan dan penyebaran bakteri yang resisten sehingga menjadi masalah klinis. Hasil dari analisis memberikan data bahwa ekstrak Etanol dari daun *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. memiliki aktivitas antibakteri yang sangat baik terhadap bakteri gram positif termasuk *Streptococcus mutans* dimana nilai *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC) sebesar 3,9  $\mu\text{g}/\text{mL}$  dan nilai *Minimal Bactericidal Concentration* (MBC) sebesar 125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .



**Gambar 1.** (A)tanaman karamunting, (B) Daun karamunting

Hasil dari penelitian tersebut dapat dilihat bahwa *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. memiliki aktivitas antibakteri yang tinggi terhadap bakteri gram positif (6).

Berdasarkan studi pendahuluan yang telah dikutip, peneliti ingin melakukan penelitian menguji aktivitas antibakteri ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) terhadap bakteri *Streptococcus mutans* karena sedikitnya informasi yang tersedia dalam literatur tentang daun karamunting khususnya di Indonesia, dan juga untuk mengetahui apakah daun karamunting dapat digunakan sebagai antibakteri *Streptococcus mutans* sebagai bakteri utama penyebab karies gigi yang mana di Indonesia sendiri belum ada penelitian yang melakukan uji aktivitas antibakteri ekstrak daun karamunting terhadap bakteri *Streptococcus mutans*.

## Bahan dan Metode

### Bahan

Daun karamunting yang dipetik langsung dari pohon karamunting yang terdapat di kampung Gumpel, Landasan Ulin, Isolat bakteri murni *Streptococcus mutans* yang diperoleh dari Universitas Gadjah Mada, media MHA (*Mueller Hinton Agar*) (Merck), pelarut Etanol 70% (ONEMED), Aquadest Steril (Merck) (kontrol negatif), Eritromisin Stearat Generik (kontrol positif), Klorheksidin Gluconate 0,2% (MINOSEP) (kontrol positif), Aquadest (Merck), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Merck) dan BaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (Merck).

### Alat

Alat-alat yang digunakan yaitu toples kaca, oven (Shellab®), timbangan digital (ADAM), autoklaf (Hirayama), tabung reaksi (Pyrex®Iwaki), labu ukur 50 mL (Pyrex®Iwaki), labu ukur 10 mL (Pyrex®Iwaki), erlenmeyer (Pyrex), gelas ukur 100 mL (IWAKI), jarum ose (Marsum Medica), pinset (ONEMED), lampu spiritus Merck, inkubator (Eyela®), jangka sorong (*Stream Line*), micropipet (SCOREX), *water bath* Merck, cawan petri (IWAKI), *aluminium foil* (Klin Pak).

### Metode

#### Determinasi Tanaman karamunting

Tanaman karamunting telah dideterminasi di Laboratorium Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Universitas Lambung Mangkurat.

#### Pembuatan Simplisia

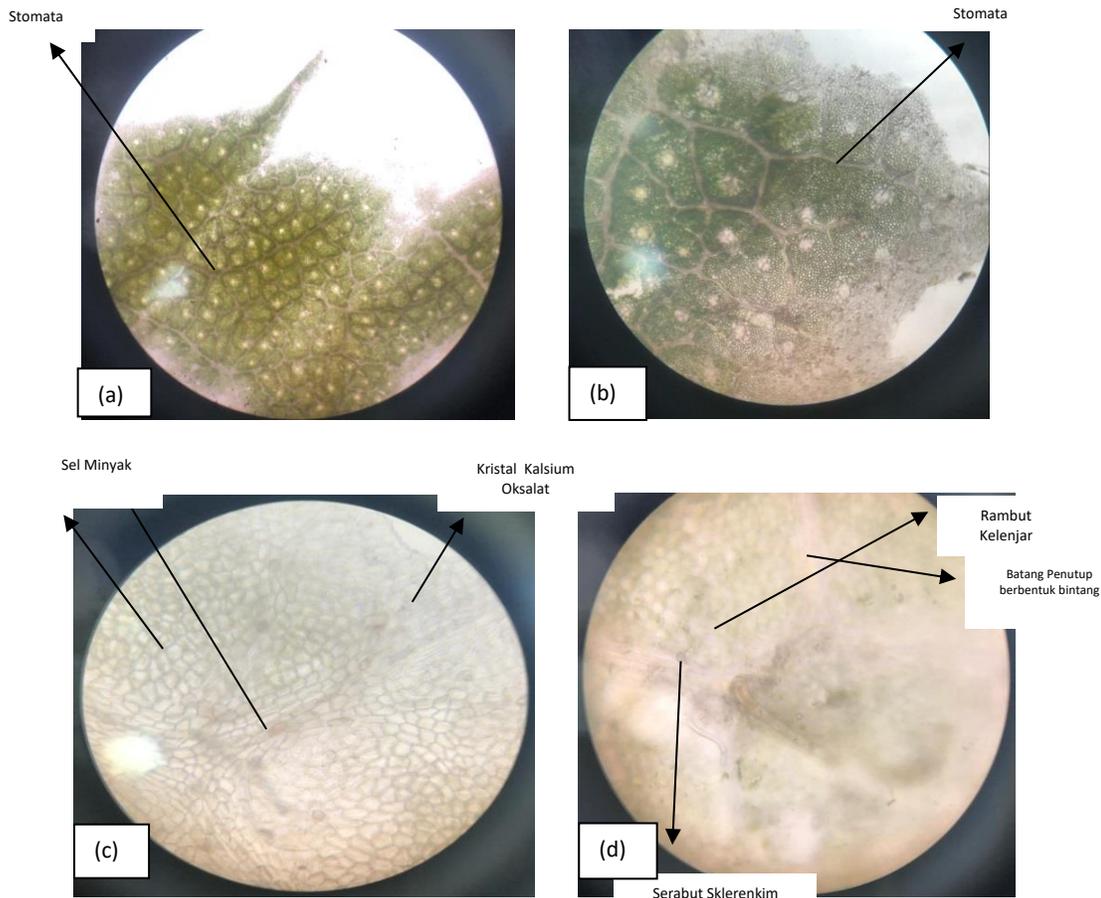
Tumbuhan diambil secara manual dengan cara memetik satu persatu daun muda dan daun tua dengan menggunakan tangan dari tumbuhan karamunting. Tumbuhan karamunting diambil di Kampung Gumpel, Landasan Ulin, Kalimantan Selatan. Bahan yang sudah dikumpulkan selanjutnya dilakukan sortasi basah. Sortasi basah ini dilakukan dengan cara membuang atau memisahkan bagian-bagian yang tidak penting sebelum dikeringkan, seperti daun bercak putih, daun berlubang, dan daun yang tidak layak pakai harus dipisahkan terlebih dahulu, yang dapat dilakukan secara manual dan visual. Setelah itu dilakukan proses pencucian untuk menghilangkan tanah dan pengotor lainnya yang melekat pada tumbuhan. Pencucian dilakukan dengan menggunakan air PDAM yang mengalir, lalu dilakukan perajangan untuk mempercepat proses pengeringan dengan menggunakan pisau dengan ukuran sampel sebesar 2 cm. Setelah itu Daun karamunting dikering anginkan selama kurang lebih 5 hari di suhu dingin dengan menggunakan alat AC pada suhu 16°C. Simplisia yang telah di sortasi kering dihaluskan dengan blender dan diayak dengan menggunakan ayakan 40 *mesh* guna mendapatkan serbuk simplisia yang seragam.

#### Uji Makroskopik

Uji makroskopik dilakukan dengan cara mengamati bentuk, bau, rasa serta warna. Uji makroskopik ini akan dilakukan pada serbuk simplisia daun karamunting.

#### Uji Mikroskopik

Uji mikroskopik dilakukan dengan cara meletakkan serbuk di atas gelas objek kemudian ditetesi kloralhidrat dan selanjutnya ditutup dengan *cover glass* lalu difiksasi di atas lampu spiritus, setelah difiksasi diamati dengan menggunakan mikroskop dan dilihat apakah ada butiran amilum isi sel dan melihat fragmen pengenal pada tumbuhan.



**Gambar 2.** Hasil pengamatan uji mikroskopik dengan menggunakan mikroskop (a) Perbesaran 4x (b) Perbesaran 10x (c) Perbesaran 40x (d) perbesaran 40x

### Pembuatan Ekstrak Daun karamunting

Serbuk simplisia daun karamunting sebanyak 3000 gram diekstraksi secara maserasi selama 5x24 jam menggunakan pelarut etanol 70%, dengan perbandingan serbuk:pelarut 1:10 (b/v) dan selama itu dilakukan pergantian pelarut yang sama dengan jumlah yang sama (7). Hasil dari maserasi tersebut disaring dengan kain flanel, hasil dari maserasi tersebut merupakan filtrat. Tahap berikutnya filtrat yang didapatkan kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* sampai etanol habis menguap dan hanya sisa ekstrak saja. Kandungan air yang ada dihilangkan dengan diletakkan pada suhu ruang dengan AC pada suhu 16°C. (8).

### Perhitungan randemen

Randemen dihitung menurut AOAC (1999) dalam Aristyanti *et al.*, 2017. Randemen merupakan hasil bagi dari berat produk yang dihasilkan dibagi dengan berat bahan baku dikali 100% (9).

### Skrining fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan dengan cara pemeriksaan terhadap senyawa kimia yang terkandung dalam daun yaitu meliputi golongan senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, steroid/triterpenoid dan saponin dengan menggunakan bahan-bahan pereaksi (10).

### Alkaloid.

Sebanyak 2 gram ekstrak sampel dalam tabung reaksi ditambahkan 5 ml HCl 2N, kemudian panaskan dan dinginkan. Siapkan 2

tabung reaksi dan masing-masing tabung berisi 1 ml larutan. Setiap tabung ditambahkan masing-masing pereaksi mayer dan dragendrof. Pada penambahan reaksi mayer positif alkaloid ditandai dengan endapan putih atau kuning, pereaksi dragendroft ditandai dengan endapan jingga (10).

#### *Flavanoid.*

Sebanyak 0,5 g ekstrak sampel dimasukan dalam tabung reaksi dan ditambahkan 5ml etanol, lalu panaskan selama kurang lebih 5 menit di atas penangas air dan tambahkan 10 tetes HCl pekat dan 0,2 g serbuk magnesium. Positif flavonoid (flavon, kalkon, dan auron) jika terbentuk warna hitam kemerahan, jingga atau kuning (10).

#### *Tanin.*

Sebanyak 1 gram ekstrak dalam tabung reaksi ditambahkan 10 ml air panas, didihkan selama 5 menit, kemudian filtrat ditambahkan FeCl<sub>3</sub> 3-4 tetes, positif tanin ditandai dengan terbentuknya warna hijau kehitaman atau biru kehitaman (10).

#### *Triterpenoid.*

Sebanyak 0,5g ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 2 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat, kocok perlahan dan dibiarkan beberapa menit. Positif triterpenoid jika warna menjadi coklat kemerahan (10).

#### *Saponin.*

Sebanyak 1 gram ekstrak dimasukkan dalam tabung reaksi, tambahkan 10 ml air panas, dinginkan kemudian kocok kuat-kuat selama 10 detik. Positif saponin jika terbentuk buih setinggi 1-10 cm selama tidak kurang 10 menit dan jika ditambahkan 1 tetes HCl 2N, buih tidak hilang

#### *Pembuatan kontrol positif eritromisin dan klorheksidin*

Eritromisin yang digunakan dalam penelitian ini adalah Eritromisin Stearat 500 mg. Eritromisin diberikan 15µg/5µL sesuai dengan dosis potensi Eritromisin. Untuk membuat *stock solution* Eritromisin dibutuhkan solvent/pelarut berupa Etanol 70%. Berdasarkan CLSI, Eritromisin potensinya 15 µg untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Sehingga dalam penelitian ini dibuat *stock solution* Eritromisin dengan konsentrasi 15 µg/5µL. Cara pembuatannya

sdengan menghaluskan satu setengah tablet Eritromisin (750 mg) lalu ditambahkan 10 mL Etanol 70% menghasilkan konsentrasi 75 mg/mL. Diambil 1 mL lalu ditambah 4 mL Etanol 70% sehingga konsentrasinya menjadi 15 mg/mL. Diambil lagi 1 mL lalu ditambahkan 4 mL Etanol 70% sehingga konsentrasi akhirnya menjadi 3 mg/mL. Konsentrasi 3mg/mL sama dengan 3µg/µL atau sama dengan 15µg/5µL (11).

#### *Klorheksidin (Minosep)*

Obat kumur Klorheksidin glutamate 0,2% sebanyak 20 µg/µL diteteskan ke dalam media MHA yang telah dioleskan bakteri dan dibuat sumuran (12).

#### *Pembuatan suspensi bakteri*

Bakteri yang digunakan untuk uji bakteri adalah bakteri yang telah diremajakan. Bakteri tersebut kemudian diambil dengan menggunakan jarum ose yang telah disterilkan kemudian disuspensikan ke dalam tabung yang telah ditambahkan 2 mL larutan NaCl 0,9% sampai didapatkan kekeruhan yang sama dengan standar kekeruhan *Mc.Farland* (13).

#### *Uji aktivitas antibakteri dengan metode Difusi Sumuran*

Metode pengujian yang digunakan dalam penelitian ini ialah metode modifikasi *Kirby-Bauer* dengan menggunakan sumuran. Media MHA disediakan sebanyak enam cawan petri masing-masing empat sumur. Setiap cawan petri yang pertama berisi empat sumur kelompok ekstrak daun karamunting, cawan petri yang kedua berisi satu sumur kelompok kontrol positif Eritromisin, satu sumur kelompok kontrol positif Klorheksidin, satu sumur berisi kelompok kontrol negatif Aquadest steril dan satu sumur kelompok kontrol pelarut. Semua cawan petri selanjutnya diinkubasi dalam inkubator pada suhu 37°C selama 24 jam. Pengamatan dilakukan setelah 24 jam masa inkubasi. Zona bening merupakan petunjuk kepekaan bakteri terhadap bahan antibakteri yang digunakan sebagai bahan uji dan dinyatakan dengan diameter zona hambat. Zona hambat yang terbentuk di sekitar sumur diukur diameter vertikal dan diameter horizontal dengan satuan millimeter (mm) dengan menggunakan jangka sorong dan penggaris. Observasi kelompok intervensi dilakukan sebanyak tiga kali

dan kelompok kontrol juga sebanyak tiga kali yaitu antibiotik Eritromisin dan antiseptik Klorheksidin sebagai kontrol positif dan Aquadest steril sebagai kontrol negatif (14).

*Analisis data*

Hasil data pengukuran diameter zona hambat dari setiap konsentrasi dan kelompok kontrol dianalisis menggunakan Ms. Excel.

**Hasil dan Diskusi**

***Determinasi tanaman karamunting***

Determinasi tanaman karamunting ini memiliki tujuan untuk mengenali ciri-ciri dari daun karamunting, apakah benar tanaman yang ingin diteliti, sehingga kesalahan dapat dikurangi. Daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) yang digunakan untuk penelitian ini dideterminasi di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lambung Mangkurat.

Berdasarkan hasil determinasi yang telah dilakukan dapat diperoleh bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah benar *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.).

***Uji makroskopik***

Uji makroskopik dilakukan dengan cara mengamati bentuk, bau, rasa serta warna. Uji makroskopik ini akan dilakukan pada serbuk simplisia daun karamunting. Penampakan daun saat dilihat dari depan dan daun dilihat dari sisi belakang (**Tabel 1**).

Secara Makroskopik, daun karamunting merupakan daun tunggal, berbentuk lonjong,

panjang daun 5-6 cm, lebar 2-3 cm, pinggirnya rata, permukaan daun sebelah atas berwarna hijau tua atau muda dengan permukaan yang licin, daun agak tebal, permukaan bawah daun berwarna coklat agak kasar, dan tulang daunnya menyirip. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu Sutomo, *et al.*, pada tahun 2010 menyatakan bahwa daun karamunting berwarna hijau, memiliki rasa kelat dan sepat, memiliki bau yang khas, bentuk daun berbentuk daun oval, ujung dan pangkal meruncing, tepi daun rata, permukaan atas daun mengkilap.

***Uji mikroskopik***

Berdasarkan hasil pengamatan uji mikroskopik, terdapat fragmen daun karamunting. Pada perbesaran 4 x dan memperbesar 10 x, stomata terlihat jelas. Pada perbesaran 40 x terdapat sel minyak, epidermis, serabut skleral, kristal kalsium oksalat, rambut kelenjar dan batang penutup berbentuk bintang. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Denny Salaki pada tahun 2011, daun Kamunting (Kamunting) memiliki fragmen pengenal yaitu rambut yang tertutup bintang dan stomata bersel tunggal.

***Ekstraksi***

Daun karamunting mempunyai kandungan saponin dan flavonoid yang merupakan senyawa polar atau mudah larut air dan dapat diekstraksi dengan Etanol 70%. Pelarut Etanol 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal, dimana bahan pengganggu hanya skala kecil yang turut ke dalam cairan pengekstraksi,

**Tabel 1.** Hasil pengamatan makroskopik daun karamunting

No	Uji Makroskopik	Hasil	Gambar Daun karamunting
1	Bau	Khas	
2	Rasa	Kelat	
3	Bentuk	daun karamunting adalah daun yang tunggal, berbentuk lonjong, panjang daun 5-6 cm, lebar 2-3 cm, daun agak tebal, permukaan bawah daun berwarna coklat agak kasar, dan tulang daunnya menyirip	
4	Warna	Permukaan daun sebelah atas berwarna hijau tua atau muda dan permukaan bawah daun berwarna coklat agak kasar	

Etanol merupakan pelarut yang bersifat universal sehingga dapat menyari lebih banyak dibandingkan dengan pelarut lain (16). Serbuk daun karamunting kemudian diekstraksi secara maserasi selama 4x24 jam menggunakan pelarut Etanol 70% dengan perbandingan serbuk:pelarut 1:10 (b/v) sehingga ditimbang serbuk sebanyak 500 gram kemudian ditambahkan Etanol 70% sebanyak 5000 mL. Perbandingan serbuk:pelarut 1:10 bertujuan untuk mengoptimalkan hasil ekstrak. Menurut Delazar, *et al.*, (2012) menyebutkan bahwa randemen akan meningkat seiring dengan peningkatan jumlah pelarut.

Metode maserasi digunakan untuk mengekstrak daun karamunting. Alasan dari penggunaan metode ini adalah maserasi merupakan metode ekstraksi yang relatif sederhana dan cepat, tetapi dapat mengekstrak zat sederhana terbesar. Keuntungan utama dari metode ini adalah tidak dilakukan dengan pemanasan, sehingga bahan aktif yang tidak tahan pemanasan dapat dicegah agar tidak rusak atau hilang. Proses ekstraksi dimulai dengan proses pembasahan. Prinsip kerja dari maserasi adalah proses melarutnya zat aktif berdasarkan sifat kelarutannya dalam suatu pelarut (*like dissolved like*). Ekstraksi zat aktif dilakukan dengan cara merendam simplisia nabati dalam pelarut yang sesuai selama beberapa hari pada suhu kamar dan terlindung dari cahaya. Pelarut yang digunakan, akan menembus dinding sel dan kemudian masuk ke dalam sel tanaman yang penuh dengan zat aktif. Pertemuan antara zat aktif dan pelarut akan mengakibatkan terjadinya proses pelarutan dimana zat aktif akan terlarut dalam pelarut. Pelarut yang berada di dalam sel mengandung zat aktif sementara pelarut yang

berada di luar sel belum terisi zat aktif, sehingga terjadi ketidakseimbangan antara konsentrasi zat aktif di dalam dengan konsentrasi zat aktif yang berada di luar sel. Perbedaan konsentrasi ini akan mengakibatkan terjadinya proses difusi, dimana larutan dengan konsentrasi tinggi akan terdesak keluar sel dan digantikan oleh pelarut dengan konsentrasi rendah. Peristiwa ini terjadi berulang-ulang sampai didapat suatu kesetimbangan konsentrasi larutan antara di dalam sel dengan konsentrasi larutan di luar sel (15).

Dilakukan pengadukan secara berkala dalam proses ekstraksi bertujuan untuk mencapai keseimbangan konsentrasi bahan ekstraktif yang lebih cepat ke dalam cairan dan menghilangkan bahan pengeksrak maka dilakukan pemekatan dengan *rotary evaporator* (16). Setelah 4 hari, ekstraksi disaring dengan menggunakan kertas saring atau kain flannel bertujuan untuk memisahkan filtrat. Hasil ekstraksi dipekatkan dengan dimasukkan ke dalam mangkok-mangkok setelah itu didiamkan di suhu dingin pada suhu 16°C dengan menggunakan alat AC sampai menjadi ekstrak yang kental (17).

### Randemen

Nilai randemen simplisia kering dipengaruhi oleh cara pengeringan. Hal ini karena besarnya nilai randemen simplisia kering dapat dilihat dari berat simplisia kering yang didapat saat proses pengeringan. Hasil randemen simplisia daun karamunting dapat dilihat pada (Tabel 2).

Hasil ekstrak kental daun karamunting sebanyak 102 gram dari total serbuk simplisia sebanyak 500 gram. Randemen ekstrak kental yang didapat sebanyak 20,4 %.

Tabel 2. Hasil randemen simplisia

Bobot Simplisia (gram)		Randemen simplisia kering (%)
Simplisia Basah (gram)	Simplisia kering (gram)	
2000	520	26%

Tabel 3. Bobot Serbuk Simplisia, Ekstrak Kental dan Randemen dari Daun karamunting

Bobot (gram)		Randemen Ekstrak Kental (%)
Serbuk Simplisia (gram)	Ekstrak (gram)	
500	102	20,4 %

### Skrining fitokimia

Skrining fitokimia merupakan tahap awal yang dapat mengidentifikasi kandungan senyawa tertentu pada bahan alami yang akan dipelajari. Skrining fitokimia bertujuan untuk mengetahui metabolit sekunder yang terdapat pada daun karamunting. Hasil Skrining fitokimia daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.) dapat dilihat pada **Tabel 4**.

Pada uji alkaloid, sejumlah serbuk ditempatkan dalam tabung reaksi, dan ditambahkan HCl 2 N tetes demi tetes untuk menarik alkaloid dari sampel simplisia. Alkaloidnya bersifat basa, sehingga saat menambahkan HCl terbentuk garam, lalu dipanaskan untuk menghancurkan bentuk non-garam. Ikatan antara alkaloid kemudian didinginkan, dan kemudian tiga reagen digunakan untuk reaksi pengendapan. Untuk pereaksi Mayer, hasil positif diperoleh dengan terbentuknya endapan berwarna putih atau

kuning, dan hasil positif diperoleh dengan terbentuknya endapan berwarna coklat, sedangkan penambahan pereaksi Dragendorff memberikan hasil positif dengan terbentuknya endapan berwarna jingga. (17). Pada uji flavonoid, pemanasan dilakukan karena sebagian besar flavonoid dapat larut dalam air panas. (18).

Hasil uji tanin yang diperoleh pada serbuk daun karamunting berupa warna larutan hijau kehitaman yang menunjukkan bahwa terbentuk senyawa kompleks antara tanin dan Fe<sup>3+</sup> yang menunjukkan adanya perubahan hitam yang kuat. Berdasarkan hasil uji, serbuk daun karamunting mengandung metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan steroid. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Sutomo, *et al.*, pada tahun 2010 yang menguji daun karamunting dan memperoleh hasil positif terhadap alkaloid, flavonoid, tanin, triterpenoid dan saponin. (19).

**Tabel 4.** Skrining Fitokimia daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.)

Golongan Senyawa	Metode	Teoritis	Hasil	Keterangan	
				Sebelum	Sesudah
Alkaloid	Mayer	Endapan putih	+		
	Dragendorff	Endapan coklat muda	+		
	Bouchardat,	Endapan	+		
Flavonoid	Serbuk + Logam Mg+HCl	Merah atau orange	+		
				Sebelum dilakukan perlakuan berwarna coklat	Adanya perubahan dari warna awal coklat menjadi orange

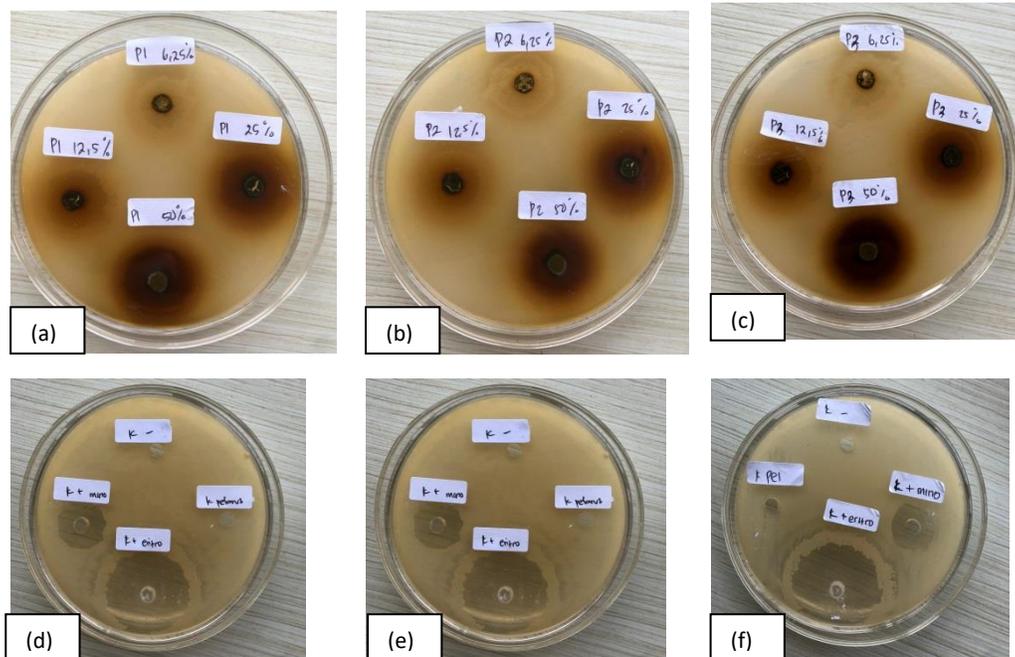
Golongan Senyawa	Metode	Teoritis	Hasil	Keterangan	
				Sebelum	Sesudah
Saponin	Serbuk + air panas + HCl	Berbusa	+	 <p>Sebelum dilakukan perlakuan</p>	 <p>Sesudah dilakukan perlakuan berbusa stabil</p>
Tanin	Serbuk + FeCl <sub>3</sub>	Biru tua atau kehitaman	+	 <p>Sebelum dilakukan perlakuan berwarna coklat</p>	 <p>Setelah ditetesi FeCl<sub>3</sub> mengalami perubahan warna yang awalnya coklat berubah menjadi biru tua atau kehitaman.</p>
Steroid	asam asetat anhidrat dan 1 tetes asam sulfat pekat	Hijau kebiruan	+	 <p>Berwarna hijau kekuningan</p>	 <p>Berubah menjadi hijau kebiruan</p>

### Uji aktivitas antibakteri

Uji daya hambat ekstrak daun karamunting terhadap pertumbuhan bakteri ini bertujuan untuk mengetahui efek penghambat ekstrak daun karamunting terhadap pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*. Pada penelitian ini menggunakan metode difusi, metode difusi merupakan salah satu metode yang sering digunakan. Pada penelitian ini menggunakan ekstrak daun karamunting dengan konsentrasi 6,25%, 12,5%, 25% dan 50%. Antibiotik Eritromisin dijadikan sebagai kontrol positif karena memiliki efek yang baik untuk melawan bakteri penyebab infeksi rongga mulut. Eritromisin merupakan antibiotik pilihan untuk infeksi rongga mulut pada pasien yang alergi terhadap penisilin. Efek terbesar Eritromisin terhadap kokus gram-positif, seperti *Streptococcus pyogenes* dan *Streptococcus pneumoniae*. *Streptococcus viridians* mempunyai kepekaan yang bervariasi terhadap Eritromisin (20).

Penelitian ini juga menggunakan kontrol positif yaitu Klorheksidin (Minosep) karena peneliti ingin membandingkan bagaimana

ekstrak daun karamunting memiliki daya hambat antibakteri, apakah mendekati sediaan antibiotik oral atau obat topikal (obat kumur). Uji daya hambat ekstrak daun karamunting ini dilakukan dengan beberapa tahap dimulai dengan pembuatan suspensi bakteri *Streptococcus mutans* dengan kekeruhan 0,5 unit McFarland, kemudian suspensi bakteri *Streptococcus mutans* dioleskan pada media MHA menggunakan swab kapas steril sehingga merata pada permukaan media. MHA digunakan karena memiliki kandungan nutrisi yang baik untuk pertumbuhan bakteri. Nutrisi yang terkandung di dalam media MHA adalah mengandung Starch (tepung pati) yang berfungsi untuk menyerap racun yang dikeluarkan bakteri, media MHA juga mengandung glukosa yang mana digunakan bakteri untuk fermentasi bakteri untuk membentuk energi, Casein dan Magnesium yang mana kandungan nutrisi ini merupakan nutrisi yang baik untuk pertumbuhan bakteri. MHA juga bersifat netral, sehingga tidak menimbulkan pengaruh terhadap prosedur uji antibakteri. Ketebalan media MHA dalam cawan petri juga diseragamkan dengan cara menyamakan volume yang digunakan (21).



**Gambar 3.** Hasil Zona Hambat Ekstrak Daun karamunting dan Kontrol Pemanding.

Keterangan: (a). Hasil Uji Ekstrak Replikasi Ke-1, (b) Hasil Uji Ekstrak Replikasi Ke-2, (c) Hasil Uji Ekstrak Replikasi Ke-3, (d) Hasil Uji Kontrol Pemanding Replikasi Ke-1 (e) Hasil Uji Kontrol Pemanding Replikasi Ke-2, (f) Hasil Uji Kontrol Pemanding Replikasi Ke-3

**Tabel 5.** Hasil uji Daya Hambat dan Standar Deviasi Ekstrak Daun karamunting Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans*.

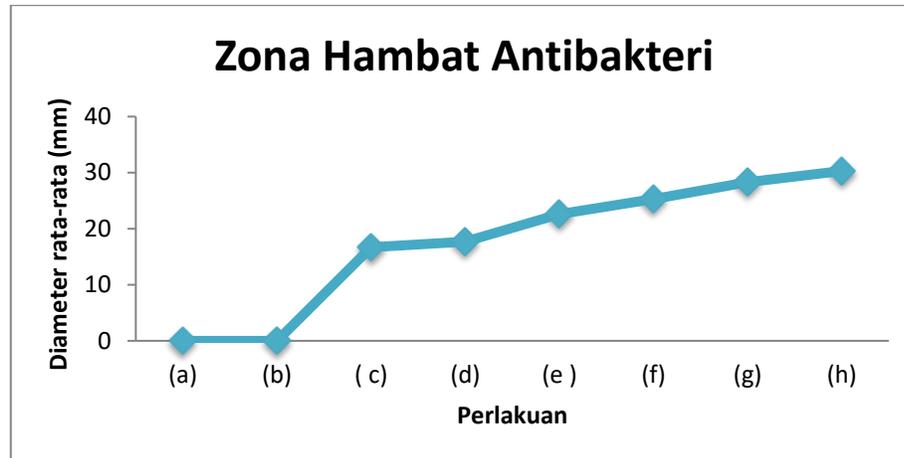
No	Perlakuan	Diameter zona Hambat (mm)			Rata-Rata	Kriteria Zona Hambat	Standar Deviasi
		Pengulangan ke-					
		1	2	3			
1	Ekstrak 6,25%	17	18	18	17,7	Kuat	0,0577
2	Ekstrak 12,5%	20	25	23	22,6	Sangat kuat	0,2516
3	Ekstrak 25%	27	25	24	25,3	Sangat kuat	0,1527
4	Ekstrak 50%	29	28	28	28,3	Sangat kuat	0,0577
5	Kontrol Negatif	0	0	0	0	Tidak Ada	0
6	Kontrol Pelarut	0	0	0	0	Tidak Ada	0
7	Kontrol Positif Eritromisin	30	30	31	30,3	Sangat Kuat	0,0577
8	Kontrol Positif Klorheksidin	17	18	15	16,7	Kuat	0,1527

Pada tahap selanjutnya, kontrol positif (Eritromisin) dan (Klorheksidin (Minosep)), kontrol pelarut (Etanol 70%) dan kontrol negatif (Aquadest Steril) dipipet sebanyak 15µL dengan menggunakan mikropipet dan tahap terakhir diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Suhu 37°C merupakan suhu optimum untuk pertumbuhan bakteri. Setelah diinkubasi ukur zona bening pada setiap perlakuan. Hasil dapat dilihat pada **Gambar 3**. Hasil perhitungan zona hambatan atau zona bening pada penelitian ini dapat dilihat pada (**Tabel 5**).

Berdasarkan hasil penelitian uji aktivitas antibakteri, didapatkan hasil bahwa ekstrak daun karamunting memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Streptococcus mutans*. Hal ini ditandai dengan adanya terbentuk zona bening disekitar sumuran yang telah diberi sampel ekstrak Etanol daun karamunting setelah diinkubasi dengan menggunakan alat inkubator selama 24 jam. Menurut Davis dan Stout pada tahun 1971, kriteria kekuatan daya antibakteri sebagai berikut: diameter zona hambat 5 mm atau kurang dikategorikan lemah, zona hambat 5-10 mm dikategorikan sedang, zona hambat 10-20 mm dikategorikan kuat dan zona hambat 20 mm atau lebih dikategorikan sangat kuat (22). Pada **Tabel 4.4** dapat dilihat bahwa konsentrasi 6,25% b/v memiliki diameter hambat sebesar 17,7±0,0577 mm termasuk kategori kuat,

konsentrasi 12,5% b/v memiliki diameter hambat sebesar 22,6±0,2516 mm termasuk kategori sangat kuat, konsentrasi 25% b/v memiliki diameter hambat sebesar 25,3±0,1527 mm termasuk kategori sangat kuat dan pada konsentrasi tertinggi yaitu 50% b/v memiliki diameter hambat sebesar 28,3±0,0577 mm termasuk kategori sangat kuat. Pada kontrol positif antibiotik Eritromisin memiliki diameter hambat sebesar 30,3 mm termasuk kategori sangat kuat. Kontrol positif Klorheksidin memiliki diameter hambat sebesar 16,7 mm termasuk kategori kuat. Pada kontrol negatif dan kontrol pelarut tidak ada diameter hambat dikarenakan tidak memiliki aktivitas antibakteri. Semakin besar konsentrasi ekstrak Etanol daun karamunting maka semakin besar pula daya hambat yang dihasilkan, dikarenakan jumlah komponen zat aktif di dalamnya juga semakin besar.

Metabolit sekunder yang terkandung di dalam tanaman menjadi faktor penting yang memiliki mekanisme terhadap bakteri. Mekanisme Flavonoid dengan membuat kerusakan permeabilitas dinding sel bakteri, mikrosom bakteri dan lisosom bakteri. Tanin memiliki aktivitas antibakteri yang berhubungan dengan kemampuannya untuk menginaktivasi adhesin sel bakteri, melalui enzim dan mengganggu transport protein pada lapisan dalam sel bakteri.



**Gambar 4.** Grafik Zona Hambat Antibakteri Ekstrak Daun karamunting

Keterangan: (a): Kontrol Negatif, (b): Kontrol Pelarut, (c): Kontrol Positif Klorheksidin (d): Konsentrasi 6,25%, (e) Konsentrasi 12,5%, (f): Konsentrasi 25%, (g): Konsentrasi 50%, (h): Kontrol Positif Eritromisin

Tanin juga mempunyai target pada polipeptida dinding sel bakteri sehingga pembentukan dinding sel bakteri menjadi kurang sempurna (23). Steroid sebagai antibakteri berhubungan dengan menghambat pertumbuhan bakteri berhubungan dengan membran lipid dan sensitivitas terhadap komponen steroid yang menyebabkan kebocoran pada liposom bakteri (24). Saponin berperan sebagai antibakteri dengan mekanisme merusak permeabilitas dinding sel sehingga dapat menimbulkan kematian sel (25)(26).

Senyawa aktif yang berhasil diisolasi dari tanaman karamunting berasal dari berbagai metabolit sekunder seperti floroglusinol, flavonoid, terpenoid, glikosida antrasena, tanin, dan senyawa lainnya. Dimana senyawa-senyawa aktif yang berhasil diisolasi tersebut memiliki berbagai aktivitas farmakologi salah satunya adalah aktivitas antibakteri. Metabolit sekunder yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri adalah golongan floroglusinol yaitu *Rhodomyrton*. *Rhodomyrton* berperan sebagai senyawa bioaktif terhadap bakteri gram positif termasuk bakteri *Streptococcus mutans* (27). *Rhodomyrton* ini memiliki gugus hidroksil senyawa fenol (OH) yang akan berperan sebagai aktivitas antibakteri dalam menghambat bakteri. Gugus hidroksil meningkatkan toksisitas terhadap mikroorganisme. Mekanisme hidroksil dalam menghambat bakteri adalah proses penghambatan enzim oleh senyawa yang

teroksidasi, adanya interaksi yang tidak spesifik dengan protein. Senyawa hidroksil juga dapat menyebabkan kerusakan protein melalui proses penyerapan yang melibatkan ikatan hidrogen (28) Mekanisme kerja dari senyawa bioaktif *Rhodomyrton* terhadap bakteri gram positif khususnya bakteri *Streptococcus mutans* masih belum jelas atau belum diketahui bagaimana mekanisme kerja secara lengkapnya (27). Ekstrak daun karamunting berpotensi digunakan menjadi obat alternatif herbal alami karena zat antibakteri yang dapat menghambat aktivitas enzim GTF *Streptococcus mutans*. Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dapat diketahui bahwa ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrton tomentosa* (Aiton) Hassk.) dapat digunakan sebagai antibakteri alami pengganti antibiotik untuk menyembuhkan penyakit karies gigi (29).

### Kesimpulan

Ekstrak daun karamunting (*Rhodomyrton tomentosa* (Aiton) Hassk.) memiliki potensi sebagai antibakteri ini dibuktikan dengan diameter zona hambat daun karamunting terhadap bakteri *Streptococcus mutans* dengan diameter rata-rata terkecilnya adalah  $17,7 \pm 0,0577$  mm pada konsentrasi 6,25% dan diameter rata-rata terbesarnya adalah  $28,3 \pm 0,0577$  mm pada konsentrasi 50% yang termasuk kategori sangat kuat sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin besar konsentrasi ekstrak daun karamunting maka akan semakin

besar pula diameter daya hambat bakteri *Streptococcus mutans*.

### Konflik Kepentingan

Data-data yang dipublikasikan pada naskah ini tidak ada konflik kepentingan terhadap pihak-pihak manapun.

### Referensi

1. Jumiarni W dan Komalasari O. Inventory of Medicinal Plants as Utilized by Muna Tribe in Kota Wuna Settlement. *Tradit Med J*. 2017; 22(1): 45-56.
2. Mackinon K, Hatta G, Halim H, dan Mangalik, A. 2000. Ekologi Kalimantan. Prenhallindo: Jakarta.
3. Sinaga E, Rahayu SE, Suprihatin, dan Yenisbar. 2019. Potensi Medisinal karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) (A. Arifah (ed.)). UNAS Press.
4. Widayanti, N. Faktor yang Berhubungan dengan Karies Gigi Anak pada Usia 4-6 Tahun. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2014; 2: 196-205.
5. Andries JR, Gunawan PN, dan Supit A. Uji Efek Antibakteri Ekstrak Bunga Cengkeh terhadap Bakteri *Streptococcus mutans* secara In Vitro. *Jurnal E-GiGi (EG)*, 2014; 2(2).
6. Limsuwan S, Subhadhirasakul S, dan Voravuthikunchai SP. Medicinal plants with significant activity against important pathogenic bacteria. *Pharmaceutical biology*. 2009; 47(8): 683-689.
7. Julianti WP, Ikrawan Y, dan Iwansyah AC. Pengaruh Jenis Pelarut terhadap Kandungan Total Fenolik, Aktivitas Antioksidan dan Toksisitas Ekstrak Buah Ciplukan (*Physalis angulata* L.) *Jurnal Riset Teknologi Industri*. 2019; 50: 70-79.
8. Wulandari S, Pranata C, Sihombing YR, dan Nasution MH. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Salmonella thypi*. *Jurnal FarmasiMed (JFM)*. 2020; 2(2): 102-108.
9. AOAC. 1999. Official Methods of Analysis of Association of Official Analytical Chemist. AOAC Inc: Wasshington.
10. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1985. Cara Pembuatan Simplisia. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
11. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). 2012. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement.
12. Sinaredi BR, Pradopo S, dan Wibowo TB. Daya Antibakteri Obat Kumur Chlorhexidine, Povidone iodine, Fluoride Suplementasi Zinc terhadap *Streptococcus mutans* dan *Porphyromonas gingivalis*. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*. 2014; 47(4): 211-214.
13. Suryani N, Nurjanah D, dan Indriatmoko D. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Batang Kecombrang (*Etilingera elatior* (Jack) R. M. Sm.) terhadap Bakteri Plak Gigi *Streptococcus mutans*. 2019;1: 23-29.
14. Kawengian SAF, Wuisan J, dan Leman MA. Uji daya hambat ekstrak daun serai (*Cymbopogon citratus* L.) terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*. *Jurnal E-GiGi (EG)*. 2017; 5: 1-5.
15. Marjoni R. 2016. Dasar-Dasar Fitokimia Untuk Diploma III Farmasi. Jakarta: Trans Info Media.
16. Kurniawati, E. Daya Antibakteri Ekstrak Etanol Tunas Bambu Apus Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro. *Jurnal Wiyata*. 2015; 2(2): 193-199.
17. Delazar, Nahar AL, Hamedeyaz S, Satyajit SD. Microwave-assisted extraction in natural products isolation natural products isolation, methods in molecular biology. Springer Science, New York. 2012; 864: 215-218.
18. Muthmainnah. 2017. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder dari Ekstrak Etanol Buah Delima (*Punica granatum* L.) dengan Metode Uji Warna. *Media Farmasi Poltekkes Makassar*, XIII(2).
19. Sutomo, Hernawati F, dan Yuwono M. Kajian Farmakognostik Simplisia Daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Asal Pelaihari Kalimantan Selatan. *Sains dan*

- Terapan Kimia. 2010; 4(1): 38–50.
20. Setiabudy, R. 2011. Farmakologi dan Terapi (5th ed.). Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
  21. Utomo SB, Fujiyanti M, Lestari WP, dan Mulyani S. Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa C-4-Metoksifenilkaliks [4] Resorsinarena Termodifikasi Hexadecyltrimethylammonium-Bromide terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. JKPK (Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia). 2018; 3(3): 201–209.
  22. Davis WW, Stout TR. Disc plate method of microbiological antibiotic assay. Applied and Environmental Microbiology. 1971; 22(4): 666-670.
  23. Egra S, Mardhiana, Rofin M, Adiwena M, Jannah N, Kuspradini H, dan Mitsunaga T. Aktivitas Antimikroba Ekstrak Bakau (*Rhizophora mucronata*) dalam Menghambat Pertumbuhan *Ralstonia Solanacearum* Penyebab Penyakit Layu. Agrovigor. 2019; 12(1): 26-31.
  24. Madduluri S, Rao KB, Sitaram B. In vitro evaluation of antibacterial activity of five indigenous plants extract against five bacterial pathogens of human. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science. 2013; 5(4): 679-84.
  25. Anggraini W, Nisa SC, Ria Ramadhani DA, Burhan Ma'arif ZA. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Buah Blewah (*Cucumis melo* L. var. *cantalupensis*) terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. Pharmaceutical Journal Of Indonesia. 2019; 5(1): 61-66.
  26. Wahyuni dan Karim SF. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kacaping (*Gardenia jasminoides* Ellis) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. Jurnal Sains dan Kesehatan. 2020; 2(4): 399–404.
  27. Hamid HA, Roziyahira Mutazah SSZ, dan Yusoff MM. *Rhodomyrtus tomentosa*: A Phytochemical and Pharmacological Review. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2017; 10(1): 10–16.
  28. Cowan MM. 1999. Clin. Microbiol. Rev. 12, 564.
  29. Fajar JF, Putri DKT, dan Sukmana BI. Effect of Karamunting Leaf Extract on Glucosyltransferase Enzyme of *Streptococcus mutans*. Dentino. 2020; 5(2): 110-114.

# Pengaruh Faktor Risiko terhadap Kejadian Peningkatan Kadar Enzim Transaminase pada Pasien Covid-19 dengan Terapi Tocilizumab

Izza Aulia Rizqika Nasution<sup>1</sup>, Retnosari Andrajati<sup>1,2\*</sup>, Nadia Farhanah Syafhan<sup>1,2</sup>, Rania Imaniar<sup>2</sup>

## Artikel Penelitian

**Abstract:** *Tocilizumab is an anti-IL-6 which is recommended as cytokine release syndrome therapy in the treatment of Covid-19. One of the side effects of tocilizumab that can occur is hepatotoxicity, from mild elevated transaminases to severe drug-induced liver injury (DILI). Currently, research related to tocilizumab hepatotoxicity and the risk factors affecting Covid-19 patients is limited and still needs to conduct. This research is an observational study with cross-sectional design. Data collection was carried out retrospectively using secondary data obtained from medical records department, patients with Covid-19 at Universitas Indonesia Hospital in 2020-2021. Patients confirmed with positive Covid-19 receiving Tocilizumab therapy in medical record were included in this study. Patient demographics, clinical diagnoses, laboratory examinations, history of others medication were also reviewed. Patients with less than 18 years old, incomplete medical record data, and referred to other hospitals were excluded. The sampling technique used was total sampling, namely all patients who met the inclusion criteria were taken as subject in this research. Chi-square test was used to analyze the relationship between each risk factors and the incidence of elevated transaminases. The results of Chi-square test showed that several risk factors significantly increased the incidence of elevated transaminases in patients given tocilizumab therapy, including age, obesity, diabetes mellitus, and ceftriaxone as antibiotic therapy.*

**Keywords:** *anti-IL-6, Covid-19, tocilizumab, transaminase enzyme*

<sup>1</sup> Graduate Program, Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Depok 16424, West Java, Indonesia

<sup>2</sup> Universitas Indonesia Hospital, Jl. Prof. DR. Bahder Djohan, Pondok Cina, Beji, Depok, West Java 16424, Indonesia

### Korespondensi:

Retnosari Andrajati  
andrajati@farmasi.ui.ac.id



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

**Abstrak:** Tocilizumab adalah anti IL-6 yang di rekomendasikan sebagai terapi badai sitokin pada pengobatan untuk Covid-19. Salah satu efek samping tocilizumab yang dapat muncul adalah hepatotoksitas, mulai dari peningkatan transaminase ringan hingga kejadian *severe drug-induced liver injury* (DILI). Saat ini, penelitian terkait hepatotoksitas tocilizumab dan faktor resiko yang mempengaruhi pada pasien Covid-19 sangat terbatas dan masih perlu untuk dilakukan. Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain *cross-sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien Covid-19 di RS Universitas Indonesia tahun 2020-2021. Pasien yang terkonfirmasi positif Covid-19 dengan terapi Tocilizumab yang tercatat di rekam medis dimasukkan dalam penelitian ini. demografi pasien, diagnosa klinis, pemeriksaan laboratorium, riwayat penggunaan obat juga ditinjau. Pasien dengan usia kurang dari 18 tahun, data rekam medis yang tidak lengkap, dan di rujuk ke rumah sakit lain di eksklusi. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling*, yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diambil sebagai sampel penelitian. Uji *Chi-square* digunakan untuk menganalisis hubungan antar masing-masing faktor risiko dan kejadian peningkatan transaminase. Hasil analisis Uji *Chi-square* menunjukkan bahwa beberapa faktor resiko secara signifikan meningkatkan kejadian peningkatan transaminase pada pasien yang di berikan terapi tocilizumab, diantaranya usia, obesitas, diabetes mellitus, dan terapi antibiotik ceftriaxone.

**Kata kunci:** anti-IL-6, Covid-19, enzim transaminase, tocilizumab

## Pendahuluan

Covid-19 adalah penyakit yang di sebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Hal ini di ketahui setelah para peneliti di China melakukan analisis RNA metagenomik dan isolasi virus dari sampel cairan bronkoalveolar pasien dengan pneumonia berat dan diidentifikasi bahwa agen penyebab penyakit pandemik ini adalah betacoronavirus yang belum pernah ada sebelumnya. Sebagai betacoronavirus baru, SARS-CoV-2 secara struktural memiliki 79% identitas urutan genom yang sama dengan SARS-CoV dan 50% dengan MERS-CoV (1).

Infeksi SARS-CoV-2 memiliki dampak yang signifikan terhadap dunia, pasien lanjut usia dan pasien dengan penyakit penyerta menjadi populasi yang sangat rentan terhadap perburukan prognosis pasien Covid-19 (2). Pasien Covid-19 dengan derajat berat dan kritis dapat mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), kegagalan multiorgan hingga kematian. Hal ini dapat terjadi karena sindrom pelepasan sitokin atau yang di kenal dengan istilah badai sitokin di tandai dengan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi secara agresif sebagai mekanisme pertahanan tubuh alami dalam melawan SARS-CoV-2. Sitokin pro-inflamasi yang berperan penting terhadap respon imun bawaan ini diantaranya adalah IL-6, IL-10, dan tumor necrosis factor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]. Dampak dari peningkatan respon imun alami secara berlebihan dapat menyebabkan efek destruktif pada sel dan jaringan sehingga menyebabkan kerusakan multiorgan (3)

Hal ini menjadi pertimbangan bagi para tenaga medis dan kesehatan untuk menambahkan terapi antisitokin pada pasien Covid-19 derajat berat dan kritis. *US Food and Drug Administration* telah menyetujui Tocilizumab sebagai salah satu antagonis reseptor IL-6 yang dapat digunakan pada pasien Covid-19 dengan badai sitokin (4).

Tocilizumab adalah obat antibodi monoklonal humanisasi immunosupresif. Obat ini umumnya digunakan untuk pengobatan Rheumatoid Arthritis (RA) dan arthritis juvenile idiopatik sistemik. Tocilizumab secara selektif dan secara kompetitif mengikat untuk mengekspresikan

reseptor IL-6 yang larut (IL-6) dan kemudian memblokir sinyal yang disebabkan oleh IL-6. Eliminasi Tocilizumab relatif lambat dan bergantung pada konsentrasi. Setelah menjenuhkan reseptor IL-6, klirens sangat tergantung dan dimulai oleh sistem fagosit mononuklear. Obat ini telah menunjukkan bahwa peningkatan dosis menyebabkan perpanjangan waktu paruh (5). Dosis Tocilizumab yang direkomendasikan adalah 4-8 mg/kg yang diberikan sebagai infus intravena tunggal selama 60 menit setiap 4 minggu. Obat ini harus disimpan dalam lemari es pada 2 – 8°C. Tidak ada penelitian yang memadai tentang Tocilizumab pada wanita hamil. Juga, tidak diketahui apakah Tocilizumab diekskresikan melalui ASI (5).

Konsentrasi serum tocilizumab menunjukkan farmakokinetik nonlinear dalam kisaran dosis 2-8 mg/kg intravena diberikan dengan tetes infus selama 2 jam. Waktu paruh dari tocilizumab ( $t_{1/2}$ ) tergantung dosis, dan mendekati waktu paruh IgG1 manusia ( $241,8 \pm 71,4$  jam) pada dosis ketiga sebesar 8 mg/kg. Area rata-rata di bawah kurva (AUC) untuk serum konsentrasi puncak tocilizumab sekitar  $10,66 \pm 4,07$  mg\*jam/ml (6).

Salah satu efek samping tocilizumab yang dapat muncul adalah hepatotoksitas, mulai dari peningkatan transaminase ringan hingga kejadian *severe drug-induced liver injury* (DILI) (7). Saat ini, penelitian terkait hepatotoksitas tocilizumab pada pasien Covid-19 sangat terbatas dan masih perlu untuk di lakukan.

## Metode

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain *cross-sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien Covid-19 di RS Universitas Indonesia tahun 2020-2021. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian RS Universitas Indonesia Nomor S-027/KETLIT/RSUI/VII/2022.

Pasien yang terkonfirmasi positif Covid-19 dengan terapi Tocilizumab yang tercatat di rekam medis dimasukkan dalam penelitian ini. demografi pasien, diagnosa klinis, pemeriksaan laboratorium, riwayat penggunaan obat juga ditinjau. Pasien dengan usia kurang dari 18 tahun,

data rekam medis yang tidak lengkap, dan di rujuk ke rumah sakit lain di eksklusikan. Pasien Covid-19 yang menerima terapi Tocilizumab di RS Universitas Indonesia dan sesuai dengan kriteria inklusi eksklusikan pada penelitian ini sebanyak 68 pasien.

Metode pengumpulan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling* yaitu semua subyek yang datang berurutan dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling*, yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diambil sebagai sampel penelitian. Uji *Chi-square* digunakan untuk menganalisis hubungan antar masing-masing faktor risiko dan kejadian peningkatan transaminase.

## Hasil dan Diskusi

Kejadian peningkatan transaminase pada penelitian ini didefinisikan sebagai hasil tes fungsi hati yang abnormal setelah pemberian tocilizumab.

Berdasarkan **Tabel 1** terdapat hubungan yang signifikan antara lansia ( $\geq 60$ ) dan kejadian peningkatan transaminase yang muncul (OR: 1.615, 95% CI: 0.552-4.729,  $P = 0.048$ ). Semakin bertambahnya usia umumnya disertai dengan penurunan metabolisme obat oleh tubuh dan eliminasi oleh hati yang dapat meningkatkan risiko kejadian DILI (*Drug Induced Liver Injury*). Berdasarkan penelitian data yang dilakukan di China terkait beberapa pengaruh usia terhadap DILI pada beberapa jenis golongan obat di tahun 2012 - 2016 membuktikan bahwa semakin bertambahnya usia hal ini menjadi faktor risiko potensial untuk kejadian DILI. Pada penelitian tersebut titik batas usia dengan kejadian DILI diperkirakan adalah usia 52 tahun. Penuaan menjadi faktor risiko yang signifikan untuk kategori obat tertentu, seperti obat-obat kardiovaskular dan hematologi (8). Studi prospektif yang dilakukan di Spanyol terkait kejadian DILI pada pasien dengan usia lebih dari 65 tahun juga menunjukkan persentase yang sangat tinggi, 458 kasus DILI pada 441 pasien yang teridentifikasi, 31,0% di antaranya mengakibatkan pasien harus dirawat inap dan 69,0% terjadi selama dirawat inap. Usia rata-rata

pasien yang mengalami kejadian DILI adalah 76,61 tahun (9).

Selain itu juga terdapat hubungan yang signifikan antara beberapa jenis komorbid dan kejadian peningkatan transaminase yang muncul di antaranya adalah obesitas (OR: 0.205, 95% CI: 0.045-0.942;  $P = 0.042$ ). Obesitas dapat meningkatkan risiko kejadian berbagai penyakit lain seperti diabetes tipe 2, penyakit jantung koroner, beberapa jenis kanker dan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Hal ini berdampak pada peningkatan terapi obat yang diterima oleh pasien obesitas dibandingkan pasien non-obesitas. Polifarmasi yang diterima oleh pasien obesitas menimbulkan masalah medis lain, karena banyak obat yang dapat menginduksi kejadian DILI. Dengan demikian, pasien obesitas lebih rentan mengalami kejadian DILI sebagai konsekuensi dari penggunaan berbagai macam obat (10). NAFLD sendiri mengacu pada seluruh spektrum lesi hati yang terkait dengan obesitas termasuk *non-alcoholic fatty liver* (NAFL) atau biasa disebut sebagai steatosis hati, *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) dan sirosis. Sebagian besar pasien obesitas menunjukkan kejadian NAFL sederhana tetapi lesi ini dapat berkembang dalam jangka panjang, NASH terjadi pada 10 sampai 20% pasien. Selain perlemakan hati, NASH ditandai dengan peradangan nekro, perbesaran hepatosit dan beberapa derajat fibrosis (11).

Sitokrom P450s (CYP450s) 2E1 dan 4A dapat diinduksi oleh diet tinggi lemak dan alkohol. Pada manusia, peningkatan risiko DILI akibat acetaminophen dikaitkan dengan CYP2E1 karena CYP menginduksi peningkatan pembentukan metabolit reaktif N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Sementara itu, peningkatan aktivitas CYPs (CYP2C9, CYP1A2, CYP2E1, dan CYP2D6) juga ditemukan pada pasien dengan obesitas. Peningkatan aktivitas CYP dapat menambah pembentukan metabolit toksik. Contohnya adalah hepatoksisitas halotan dan acetaminophen yang lebih besar pada pasien dengan obesitas dan NAFLD yang dapat dijelaskan dengan aktivitas CYP2E1 yang lebih tinggi. CYP ini mengubah obat menjadi metabolit trikloroasetil klorida yang sangat reaktif pada individu dengan obesitas dan menjadi NAPQI pada individu dengan NAFLD.

**Tabel 1.** Analisis terapi tocilizumab terhadap kejadian peningkatan enzim transaminase pada pasien Covid-19 di RS Universitas Indonesia

Faktor Risiko	Peningkatan Transaminase			
	n (%)	OR	95% CI	P value
<b>Golongan darah</b>				
A	12 (75)	1.457	0.409-5.195	0.759
B	14 (60.9)	0.566	0.195-1.644	0.406
AB	3 (50)	0.409	0.750-2.221	0.363
O	18 (78.3)	1.986	0.620-6.360	0.281
<b>Jenis Kelamin</b>				
Laki-laki	33 (75)	2.143	0.742-6.187	0.178
Perempuan	14 (58.3)	0.467	0.162-1.347	0.178
<b>Usia</b>				
Dewasa (18-59)	26 (65)	0.619	0.211-1.812	0.434
Lansia (≥ 60)	21 (75)	1.615	0.552-4.729	0.048
<b>Komorbid</b>				
Obesitas	13 (66.7)	0.205	0.045-0.942	0.042
Diabetes mellitus	18 (72)	0.224	0.052-0.962	0.044
Penyakit Kardiovaskular	7 (58.3)	0.277	0.055-1.409	0.122
Hipertensi	25 (78.1)	0.827	0.231-2.954	0.769
Penyakit Ginjal	6 (66.7)	0.598	0.181-1.969	0.397
Lain-lain	21 (65.6)	0.734	0.262-2.060	0.606
<b>Terapi Lain</b>				
Remdesivir	34 (72.3)	1.609	0.542-4.778	0.408
Kortikosteroid	28 (77.8)	2.395	0.833-6.884	0.121
Azitromisin	9 (81.8)	2.250	0.442-11.462	0.482
Levofloxacin	27 (81.8)	3.375	1.113-10.234	0.037
Ceftriaxone	17 (81)	0.145	0.031-0.683	0.015
Antibiotik golongan lain	5 (62.5)	0.714	0.154-3.312	0.695

Penurunan klirens obat, eliminasi obat yang lebih lambat, dan kadar obat yang lebih tinggi dalam plasma juga berhubungan dengan lemak tubuh yang tinggi (12).

Diabetes mellitus juga menjadi salah satu komorbid yang memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian peningkatan transaminase pada penelitian ini (OR: 0.224, 95% CI: 0.052-0.962;  $P = 0.044$ ). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Iryna et al terkait DILI pada pasien dengan diabetes mellitus yang menerima terapi metotreksat jangka panjang memaparkan jenis DILI yang ditentukan menurut derajatnya yaitu tipe sitolitik, kolestatik, dan campuran berdasarkan peningkatan SGOT dan SGPT. Hasilnya menunjukkan tipe sitolitik di

diagnosis lebih banyak terjadi pada penderita DM, terutama di kalangan wanita (77,3%). Korelasi dan analisis statistik mengungkapkan bahwa kadar glukosa puasa berkorelasi positif erat dengan ALT/SGPT ( $r = 0,837$ ) dan alkaline phosphatase (ALP) ( $r = 0,756$ ) dan tidak berkorelasi dengan tingkat AST/SGOT (13).

Terkait terapi lain yang memiliki hubungan yang signifikan adalah ceftriaxone (OR: 0.145, 95% CI: 0.031-0.683;  $P = 0.015$ ). Hal ini sejalan dengan penelitian retrospektif yang dilakukan di Qatar dengan melibatkan 634 pasien yang menerima terapi ceftriaxone. Hasilnya menunjukkan bahwa terapi ceftriaxone bersamaan dengan obat lain dikaitkan dengan peningkatan insiden DILI yang signifikan ( $P < 0.01$ ) (14).

Pada **Tabel 2** terlihat rerata peningkatan enzim transaminase pada pasien dewasa dan lansia tidak berbeda jauh. Terdapat perbedaan nilai rerata sebelum dan sesudah yang tinggi pada SGPT di kedua kelompok. Berdasarkan penelitian yang di lakukan di Sydney, Australia terhadap 1673 lansia berusia 70 tahun keatas menunjukkan penurunan nilai ALT/SGPT semakin bertambahnya usia (15). Hal ini juga terlihat sama pada penelitian yang di lakukan di Italia dengan 1434 subyek yang berusia 65 tahun

keatas. Rendahnya kadar Alanine Aminotransferase cenderung terjadi pada populasi dengan usia yang semakin tua (16). Hal ini mendasari perbedaan rerata pada peningkatan SGPT yang cukup tinggi tidak hanya terlihat pada faktor risiko usia namun juga pasien dengan diabetes mellitus, obesitas dan ceftriaxone dimana pasien umumnya memiliki rerata nilai SGPT yang rendah sebelum terjadi peningkatan karena mengalami DILI.

**Tabel 2.** Rerata peningkatan enzim transaminase di setiap kelompok faktor risiko.

Faktor risiko	Klasifikasi pasien dengan peningkatan transaminase	Rerata peningkatan SGOT		Rerata peningkatan SGPT	
		Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah
Usia	Dewasa (18-59)	42.16	76.0	50.24	94.26
	Lansia (≥ 60)	67.73	75.82	51.54	96.72
Diabetes mellitus	Pasien diabetes mellitus	56.20	68.51	47.14	81.40
	Pasien non-diabetes mellitus	48.08	97.5	61.67	92.05
Obesitas	Pasien Obesitas	58.69	96.0	46.07	89.38
	Pasien non-obesitas	52.38	68.23	52.67	98.02
Ceftriaxone	Pasien dengan terapi ceftriaxone	57.41	63.82	52.71	64.71
	Pasien non-terapi ceftriaxone	52,27	94.10	49.8	83.16

## Kesimpulan

Pada penelitian ini beberapa faktor resiko secara signifikan meningkatkan kejadian peningkatan enzim transaminase pada pasien yang di berikan terapi tocilizumab, diantaranya usia, obesitas, diabetes mellitus, dan terapi antibiotik ceftriaxone. Selanjutnya, penelitian prospektif multisenter dengan subyek yang lebih banyak dengan desain penelitian kohort diperlukan untuk menentukan secara spesifik hubungan terkait faktor risiko dan keamanan terapi, khususnya peningkatan transaminase hingga kejadian *drug induced liver injury* (DILI) pada pasien Covid-19 dengan terapi tocilizumab.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis berterima kasih kepada pihak yang telah berkontribusi dan divisi rekam medis Rumah Sakit Universitas Indonesia atas dukungan dalam penelitian ini.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada kepentingan finansial yang dapat memengaruhi kinerja atau presentasi data yang dijelaskan dalam naskah ini.

## Referensi

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3): 141–54.
2. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol.* 2020;99(9):2113–8.
3. Pasaribu SMR. Badai Sitokin Covid-19. *Maj Ilm METHODODA.* 2021;11(3):224–30.
4. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. *Chest.* 2020; 158(1): 15–9.
5. Samaee H, Mohsenzadegan M, Ala S, Maroufi SS, Moradimajd P. Tocilizumab for treatment patients with COVID-19: Recommended medication for novel disease. *Int Immunopharmacol.* 2020; 89 (August): 107018.
6. Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol.* 2003; 30(7): 1426–35.
7. Sivandzadeh GR, Askari H, Safarpour AR, Ejtehadi F, Raeis-Abdollahi E, Lari AV, et al. COVID-19 infection and liver injury: Clinical features, biomarkers, potential mechanisms, treatment, and management challenges. *World J Clin Cases.* 2021; 9(22): 6178–200.
8. Han YZ, Guo YM, Xiong P, Ge FL, Jing J, Niu M, et al. Age-Associated Risk of Liver-Related Adverse Drug Reactions. *Front Med.* 2022;9(March):1–8.
9. Pedraza L, Laosa O, Rodríguez-Mañas L, Gutiérrez-Romero DF, Frías J, Carnicero JA, et al. Drug Induced Liver Injury in Geriatric Patients Detected by a Two-Hospital Prospective Pharmacovigilance Program: A Comprehensive Analysis Using the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. *Front Pharmacol.* 2021;11(February):1–18.
10. Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity. *J Hepatol.* 2013;58(4): 824–6.
11. Allard J, Le Guillou D, Begriche K, Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Pharmacol.* 2019;85:75–107.
12. Li X, Gao P, Niu J. Metabolic Comorbidities and Risk of Development and Severity of Drug-Induced Liver Injury. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
13. Iryna K, Helen M, Elena S. Drug-induced Liver Disease in Patients with Diabetes Mellitus. *J Hepato-Gastroenterol.* 2015;5(2):83–6.
14. Barman M, Al Hariri B, Mustafa AR, Ambra N, Amjed I, Alharafsheh AEN, et al. Ceftriaxone-induced hepatotoxicity in patients with common medical infections in Qatar: A retrospective study. *Qatar Med J.* 2022;2022(3):1–10.
15. Le Couteur DG, Blyth FM, Creasey HM, Handelsman DJ, Naganathan V, Sambrook PN, et al. The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2010;65 A(7):712–7.
16. Vespasiani-Gentilucci U, De Vincentis A, Ferrucci L, Bandinelli S, Antonelli Incalzi R, Picardi A. Low Alanine Aminotransferase Levels in the Elderly Population: Frailty, Disability, Sarcopenia, and Reduced Survival. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(7):925–30.

# Analisa Faktor Waktu Tunggu Pelayanan Resep di Rumah Sakit Pekanbaru Medical Center

Adrian Mulya<sup>1\*</sup>, Ennimay<sup>1</sup>, Yesica Devis<sup>1</sup>

## Artikel Penelitian

**Abstract:** The results of the Walk Through Audit (WTA) BPJS stated that the waiting time for talking out the drugs at the Pekanbaru Medical Center Hospital was one of the factors for the lateness of services to patients. After conducting a preliminary study, the data was found that the waiting time for taking out the drugs was over than minimum value of Standard Service. The purpose of this study was to analyze the factors that affected the waiting time for outpatient prescription drug services at Pekanbaru Medical Center Hospital. This study used a combination method (Mixed-Methods Sequential Explanatory Design), namely by combining quantitative and qualitative descriptive methods. From 70 samples obtained quantitative research data for type of patient, type of prescription, number of items in prescription, number of prescriptions in shifts and number of prescriptions based on drug availability which were not factors that affected the waiting time for outpatient drug prescription services, this was based on the test All Chi-Square values  $> 0.05$ , this meant that  $H_0$  was rejected or in other words it was not proved related to the waiting time of service. On the other hand the qualitative research with in-depth interviews and observations resulted in insufficient number of human resources, lack of human resource competence, unclear service process flow, inadequate facilities and infrastructure, especially the Sim-PEC network system and pharmacy installation room layout which haven't fulfilled the standard caused the lateness of services or the length duration of waiting time for outpatient drug service became longer.

**Keywords:** waiting time, drug services, prescription, outpatient

<sup>1</sup> Program Studi S2 Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Hang Tuah Pekanbaru

### Korespondensi:

Mulya A  
adrian.mulya.apt@gmail.com

**Abstrak:** Hasil Walk Through Audit (WTA) BPJS menyatakan layanan waktu tunggu obat di Rumah Sakit Pekanbaru Medical Center merupakan salah satu faktor keterlambatan layanan terhadap pasien. Setelah dilakukan studi pendahuluan didapatkan data waktu tunggu obat melebihi dari nilai Standar Pelayanan Minimum waktu tunggu obat. Tujuan penelitian ini menganalisa faktor-faktor yang mempengaruhi waktu tunggu pelayanan resep obat pasien rawat jalan di Rumah Sakit Pekanbaru Medical Center. Penelitian ini menggunakan *Mixed-Methods Sequential Explanatory Design* yakni dengan mengkombinasikan metode deskriptif kuantitatif dan kualitatif. Dari 70 sampel didapatkan data hasil penelitian kuantitatif untuk jenis pasien, jenis resep, jumlah item dalam resep, jumlah resep dalam shift dan jumlah resep berdasarkan ketersediaan obat bukan merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi waktu tunggu pelayanan resep obat pasien rawat jalan, hal ini berdasarkan Uji Chi-Square semua nilai  $> 0,05$ , ini berarti bahwa  $H_0$  ditolak atau dengan kata lain tidak terbukti berhubungan dengan waktu tunggu layanan. Sedangkan penelitian kualitatif dengan wawancara secara mendalam dan observasi dengan hasil jumlah SDM yang tidak mencukupi, kurangnya kompetensi SDM, belum jelasnya alur proses layanan, belum memadai sarana dan prasarana terutama sistem jaringan Sim-PEC dan Tata ruangan instalasi farmasi yang belum sesuai standar menyebabkan terjadinya delay layanan atau lamanya waktu tunggu pelayanan obat pasien rawat jalan.

**Kata kunci:** waktu tunggu, pelayanan obat, resep, pasien rawat jalan



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

## Pendahuluan

Ketersediaan obat yang berkelanjutan sangat penting bagi pasien dengan penyakit kronis agar menjaga kualitas hidup mereka dan mengurangi biaya perawatan kesehatan. Sejak tahun 2011, Kementerian Kesehatan di Malaysia telah menerapkan kebijakan dimana resep dengan durasi lebih dari satu bulan akan dipasok setiap bulan. Agar memungkinkan apoteker memantau kepatuhan pasien terhadap pengobatan dan mengurangi pemborosan obat. Namun hal ini menyebabkan peningkatan beban pasien di Apotek Rawat Jalan di karenakan terjadinya panjang waktu tunggu pasien (1).

Waktu tunggu pasien didefinisikan sebagai jangka waktu dari saat pasien menyerahkan resep ke Instalasi Farmasi Rawat Jalan sampai dengan waktu pasien menerima obat dan meninggalkan Instalasi Farmasi (2). Menurut survey yang dilakukan oleh *Health Services and Outcomes Research, National Healthcare Group Singapore*, selain akurasi resep dan keterjangkauan obat, waktu tunggu pelayanan obat sangat mempengaruhi kepuasan pasien yaitu kurang dari 30 menit. Pengalaman seorang pasien dalam menunggu pelayanan dapat mempengaruhi persepsinya tentang kualitas layanan (3).

Tercapainya pelayanan yang efisien, efektif dan bermutu ditetapkan melalui Keputusan Menteri Kesehatan (Kepmenkes) Republik Indonesia Nomor 129/Menkes/SKII/2008, diharapkan pelayanan yang dilakukan di rumah sakit mampu memenuhi Standar Pelayanan Minimal (SPM). Standar pelayanan minimal ini merupakan ketentuan tentang jenis dan mutu pelayanan dasar diberikan oleh rumah sakit kepada masyarakat. Salah satu pelayanan di rumah sakit yang diharapkan memenuhi standar pelayanan minimal adalah Standar Pelayanan Minimal dari Unit Farmasi. Pelayanan farmasi rumah sakit merupakan salah satu kegiatan yang menunjang tercapainya kesehatan yang bermutu. Pelayanan Minimal yang dilakukan di farmasi adalah tentang waktu tunggu. Waktu tunggu pelayanan obat jadi atau non racikan adalah waktu tunggu mulai pasien menyerahkan resep sampai dengan menerima obat jadi (non racikan) dengan standar minimal yang ditetapkan  $\leq 30$  menit dan sedangkan waktu tunggu racikan

adalah tenggang waktu mulai pasien menyerahkan resep sampai dengan menerima obat racikan yang ditetapkan  $\leq 60$  menit (4).

Lamanya waktu menunggu di instalasi farmasi rawat jalan merupakan salah satu aspek penting yang mempengaruhi kepuasan pasien, ada beberapa faktor yang dapat diatasi dalam waktu singkat untuk mengatasi waktu tunggu yaitu menganalisa lamanya waktu tunggu pelayanan obat rawat jalan di Instalasi rawat jalan dengan mengukur secara langsung lamanya pelayanan obat sebelum intervensi dibandingkan dengan SPM Instalasi Farmasi. Kemudian membuat SPO untuk tiap-tiap pos yang ada pada alur pelayanan resep umum atau perusahaan rawat jalan dan mensosialisasikan kepada seluruh staf instalasi rawat jalan. Pemberkasan yang banyak dan tidak sesuai dengan deskripsi tugas petugas instalasi farmasi diserahkan kepada petugas yang seharusnya atau bagian pelayanan asuransi dan melakukan penjadwalan ulang jam kerja petugas farmasi rawat jalan dan menambah tenaga tenaga teknis kefarmasian ataupun juru racik dari staf rawat inap pada hari penerimaan resep yang banyak, serta melakukan sosialisasi job deskripsi yang sesuai dengan pos-pos yang ada pada jalur pelayanan obat. Lalu dilakukan kembali pengukuran setelah adanya intervensi. Hasil memperlihatkan bahwa proporsi resep dengan waktu tunggu pelayanan obat jadi pre intervensi lebih lama dari SPM sebesar 79% sedangkan post intervensi hanya lebih lama sebesar 21% dari SPM. Begitu juga yang ditemukan pada waktu tunggu pelayanan obat racikan. Proporsi resep dengan waktu tunggu lebih lama dari SPM sebelum intervensi sebesar 78,9% sedangkan sesudah intervensi menurun menjadi sebesar 13,16% (5).

Ada empat faktor yang mempengaruhi waktu tunggu. Faktor yang pertama adalah Sumber Daya Manusia. Sumber daya manusia yang kurang terampil dan professional akan menyebabkan durasi layanan semakin lama. Sebaliknya ketersediaan sumber daya manusia yang cukup terampil, lama kerja, beban kerja dan pengetahuan pegawai mempengaruhi waktu tunggu. Pengalaman kerja mempengaruhi perilaku kinerja individu. Semakin lama pengalaman kerja seseorang, maka semakin terampil dan semakin lama masa kerja seseorang

akan menambah wawasan dan melaksanakan tugas (6). Faktor kedua adalah peralatan dan fasilitas atau sarana prasarana. Peralatan yang sering rusak sehingga cukup mengganggu dalam proses pelayanan dan selain itu luas ruangan dianggap terlalu sempit sehingga kurang optimal untuk melakukan pelayanan karena petugas kesulitan keluar masuk ketika banyak petugas berada didepan. Tata letak ruangan juga dianggap kurang sesuai dengan alur pelayanan, karena sejak awal pembuatan ruangan tidak disesuaikan dengan alur pelayanan resep (7). Faktor ketiga yaitu pasien. Perilaku pasien yang kurang tertib dan disiplin berpengaruh terhadap meningkatnya waktu tunggu. Faktor yang keempat adalah proses registrasi artinya proses bagaimana sistem resep masuk ke dalam instalasi farmasi untuk dilakukan layanan.

Untuk memperbaiki proses layanan waktu tunggu dapat juga dilakukan dengan salah satu metode untuk memperbaiki proses layanan yang efisiensi adalah manajemen *lean* atau jika dilakukan dirumah sakit disebut juga *lean hospital*. *Lean* bukanlah tentang “perampingan” atau pengurangan jumlah karyawan tetapi *lean* adalah sebuah alat, atau sistem manajemen dan filosofi yang merubah suatu organisasi rumah sakit lebih terorganisir dan teratur yang memungkinkan rumah sakit dapat meningkatkan kualitas pelayanan terhadap pasien dengan cara mengurangi kesalahan waktu tunggu dan efisiensi biaya (8).

Rumah Sakit Pekanbaru Medical Center (RS PMC) adalah rumah sakit Kelas C yang telah beroperasi sejak tahun 2005, yang melayani pasien umum, perusahaan, asuransi dan tahun 2014 melayani Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan (BPJS). Selama ini RS PMC belum ada dilakukan terkait layanan waktu tunggu, baik secara sistem maupun secara manual. Hanya saja pada saat dilakukan *Walk Through Audit* (WTA) oleh BPJS waktu tunggu obat menjadi salah satu faktor keterlambatan layanan terhadap pasien, dari 5 pasien rawat jalan yang dilakukan wawancara oleh petugas BPJS, hampir 85% menyatakan layanan kefarmasian lambat. Efek yang ditimbulkan dengan keterlambatan ini adanya beberapa pasien yang melakukan penundaan pengambilan obat di Instalasi Farmasi, mereka lebih memilih menyerahkan

resep dan melakukan pengambilan di sore hari atau kesesokan harinya.

Berdasarkan hasil studi pendahuluan yang dilakukan terhadap waktu tunggu obat pasien rawat jalan pada bulan Februari 2022 didapatkan data waktu tunggu untuk obat non racikan yang besar dari nilai SPM, terendah adalah 38,4 menit dan yang tertinggi adalah 57 menit dan untuk waktu tunggu obat racikan yang besar dari SPM yang terendah waktunya 65 menit dan waktu yang tertinggi adalah 81 menit.

## Metode

### *Jenis dan Desain Penelitian*

Penelitian ini mempergunakan mixed methods. Metode penelitian kombinasi (mixed methods) adalah suatu metode penelitian yang mengkombinasikan antara metode kuantitatif dan metode kualitatif untuk digunakan secara bersama-sama dalam suatu kegiatan penelitian sehingga diperoleh data yang lebih komprehensif, valid, reliabel dan objektif. Jenis penelitian yang digunakan adalah desain penelitian Mixed-Methods Sequential Explanatory Design dengan menggunakan 2 pendekatan yaitu Kuantitatif dan Kualitatif. Pendekatan Kuantitatif dilakukan pertama bertujuan mengetahui faktor penyebab, lalu dilanjutkan dengan menjelaskan temuan dari pendekatan kuantitatif yang telah dilakukan sebelumnya (9).

### *Populasi Sampel*

Dalam buku metode penelitian mengatakan bahwa populasi adalah wilayah generalisasi yang terdiri atas objek/subjek yang mempunyai kualitas dan karakteristik tertentu yang ditetapkan oleh penelitian untuk dipelajari dan kemudian ditarik kesimpulannya (10). Dalam penelitian ini, populasi yang akan diteliti adalah resep obat rawat jalan di rumah sakit Pekanbaru Medical Center periode April-Mei 2022.

### *Sampel Penelitian*

Berdasarkan data Instalasi Farmasi terhadap resep obat rawat jalan periode Januari-Desember 2021, terdapat jumlah resep obat yang dilayani 28.361, Untuk menentukan populasi penelitian kuantitatif dilakukan dengan menggunakan rumus dasar perhitungan sampel estimasi proporsi (Levy & Lemeshow). Dari rumus

tersebut , diperoleh jumlah sampel minimal 61 resep. Untuk Menjaga kemungkinan terjadinya kesalahan atau data tidak terpakai, maka jumlah resep ditambah 10%. Sehingga jumlah resep yang di ambil sebanyak 67,1 resep dan digenapkan menjadi 70 resep.

**Pengambilan Data**

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik simple random sampling. Pengambilan sampel ini dapat dilakukan dengan cara undian dan memilih bilangan dari daftar bilangan secara acak (11). Pengumpulan data primer dilakukan dengan pengumpulan lembar pengamatan dan alat bantu stopwatch dari setiap titik alur pelayanan resep pasien rawat jalan, kemudian data variabel lain yang dikumpulkan dengan lembar check list, faktor faktor jumlah SDM, jenis pasien, jenis resep, jumlah item, jumlah resep dalam shift dan ketersediaan obat, serta data kuesioner pasien. Lembar pengamatan digunakan untuk mencatat waktu tunggu pelayanan obat rawat jalan dengan jangka waktu dari saat pasien menyerahkan resep rawat jalan sampai dengan waktu menerima obat dan meninggalkan RS PMC. Data sekunder diperlukan melengkapi data primer, yaitu data penunjang yang dilakukan dengan menganalisis sumber-sumber berupa dokumen seperti jadwal dinas, lembaran resep, jumlah pasien yang diteliti disetiap shift pagi dan siang pasien rawat jalan Rumah Sakit Pekanbaru Medical Center. Peneliti menentukan kriteria responden berdasarkan inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah kriteria atau ciri- ciri yang perlu dipenuhi oleh setiap anggota populasi yang dapat diambil sebagai sampel. Sedangkan kriteria eksklusi adalah ciri- ciri anggota populasi yang tidak dapat diambil sebagai sampel (12).

**Analisa Data**

Data kuantitatif yang dikumpulkan diolah secara komputerisasi dengan menggunakan

program SPSS. Teknik analisis statistik yang digunakan dalam penelitian ini dimulai dari analisis univariat yakni dengan mendeskripsikan setiap variabel yang diteliti sehingga menggambarkan distribusi frekuensi masing-masing variabel penelitian, kemudian mencari hubungan signifikansi antara variabel independen dengan variabel dependen (analisis bivariate) yakni dengan melakukan uji chi square dimana variabel yang berhubungan signifikan memiliki p value < 0,05. Data kualitatif yang dikumpulkan diolah dengan metode wawancara mendalam dan observasi

**Hasil dan Diskusi**

Hasil penelitian kuantitatif dijabarkan tentang hubungan jenis pasien, jenis resep, jenis item dalam resep, jenis resep dalam shift dan ketersediaan obat dengan waktu tunggu, serta penelitian kualitatif berupa wawancara mendalam terkait jumlah SDM, jenis pasien, jenis resep, jumlah item, jumlah resep dalam shift dan ketersediaan obat, serta data kuesioner pasien sesuai dengan matriks wawancara.

Hasil penelitian terhadap 70 sampel yang diteliti selama periode penelitian terdapat 6 pasien pribadi dan 64 pasien perusahaan. Dengan kata lain dari sampel tersebut secara keseluruhan tidak dapat memenuhi standar waktu tunggu pelayanan obat dengan rata-rata waktu tunggu sebesar 88 menit dan dari 64 pasien perusahaan juga memiliki rata-rata tunggu yang tidak memenuhi standar yakni selama 64,84 menit. Data keterlambatan proses pelayanan memperlihatkan bahwa terjadi delay/keterlambatan proses pada pasien pribadi sebesar 53,9 menit dan pada pasien perusahaan/asuransi sebesar 37,7 menit. Keterlambatan proses layanan (*delay*) ini terjadi karena adanya penumpukan resep pada alur proses pelayanan obat (**Tabel 1**).

**Tabel 1.** Hubungan Jenis Pasien Resep dengan Waktu Tunggu Penyerahan Obat

Jenis Pasien	Jumlah Resep	Rata-rata Waktu Tunggu (Menit)	Rata-rata Waktu Delay (Menit)	P - Value
Pasien Umum/Pribadi	6	88	53.9	
Pasien Perusahaan/ Asuransi	64	64,8	37,7	0,325
Total	70	66,282	39,1	

**Tabel 2.** Hubungan Jenis Resep dengan Waktu Tunggu Penyerahaan Obat

Jenis Resep	Jumlah Resep	Rata-rata Waktu Tunggu (Menit)	Rata-rata Waktu Delay (Menit)	P - Value
Resep Non Racikan	43	58,95	35,62	
Resep Racikan	27	79,37	44,66	0,173
Total	70	66,28	39,1	

Dari hasil uji chi square dapat dilihat hubungan antara jenis resep dengan waktu tunggu penyerahan obat didapatkan hasil sebesar 0,325. Nilai tersebut > 0,05 sehingga dapat kita simpulkan tidak ada hubungan antara jenis pasien dengan lamanya waktu tunggu pelayanan obat rawat jalan di RS Pekanbaru Medical Center. Hal ini disebabkan karena tidak ada perbedaan layanan untuk pasien umum/pribadi dengan pasien perusahaan/asuransi/ BPJS, sehingga rumah sakit menerapkan penyerahan obat sesuai dengan nomor antrian pasien baik pasien tersebut adalah pasien umum/pribadi maupun pasien perusahaan/asuransi/BPJS, merupakan sebagai syarat bagi RS yang melakukan kerja sama dengan BPJS.

Untuk pasien asuransi harus menunggu konfirmasi jaminan, konfirmasi dengan asuransi jika ada batas plafon, petugas farmasi perlu melihat atau mencari obat-obatan yang ditanggung berdasarkan jaminannya karena obat-obatan yang ditanggung berbeda antara pasien jaminan yang satu dengan yang lainnya, perlu konfirmasi dengan dokter jika obat yang diresepkan dokter tidak ditanggung, serta konfirmasi dengan pasien jika obat tidak ditanggung dan tidak ada penggantinya (13).

Jenis resep dikategorikan menjadi 2 kategori yakni Resep Non Racikan dan Resep Racikan, bahwa dari 70 sampel resep yang diambil, terdiri dari 43 resep non racikan didapat rata-rata waktu tunggu sebesar 58,95 menit per resep dan dari 27 resep racikan didapat rata-rata waktu tunggu sebesar 79,37 menit per resep. Untuk waktu keterlambatan layanan (*Delay*)nya sendiri menunjukan bahwa pada resep non racikan, rata-rata keterlambatan yang terjadi adalah 35,62 menit, hal tersebut lebih rendah dari rata-rata keterlambatan yang terjadi pada resep racikan yakni mencapai 44,66 menit (**Tabel 2**). Namun kedua data keterlambatan layanan tersebut cukup mempengaruhi dari total waktu tunggu

rata-rata resep. Hasil uji Chi Square p-value yang didapatkan 0.173 hal tersebut > 0.05 sehingga tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis resep dengan lamanya waktu tunggu pelayanan obat rawat jalan di RS Pekanbaru Medical Center.

Terbatasnya jumlah SDM pada tiga titik alur pelayanan resep sehingga resep menumpuk untuk dapat diproses dan akan menimbulkan keterlambatan layanan, begitu juga terkait jenis resep obat racikan mempunyai pelayanan yang lebih lama karena harus menghitung, menimbang, dan mengambil berapa banyak obat yang diperlukan sesuai dengan dosis yang diperlukan serta harus memperhatikan dalam mencampur sifat dan jenis bahan obat. Bagian ini memerlukan tenaga yang memiliki latar belakang pendidikan farmasi kecuali dengan pengalaman kerja yang lama dapat mengerjakan jenis resep obat racikan yang telah sering dilihat dan dikerjakan oleh petugas. Selain itu harus menghitung berapa banyak obat yang diperlukan, membuat sediaan bungkus, kapsul dan salep, memerlukan ketelitian dalam menghitung dosis maksimum yang diperbolehkan (14). Faktor yang memberikan kontribusi terhadap waktu tunggu pelayanan jenis resep adalah sumber daya manusia yang cukup dan terampil (15).

Dari total 70 sampel didapat data bahwa sebagian besar resep memiliki jumlah item obat yang cukup banyak. Kategori jumlah item dalam resep dibagi atas 3 kategori, yaitu 1-2 item obat merupakan kategori jumlah item dalam resep sedikit, jika 3-5 item obat per resep disebut juga kategori jumlah item sedang, kemudian jika lebih dari 5 item per resep dikategorikan jumlah item banyak.

Terkait hubungan jumlah item dalam resep bahwa resep dengan kategori jumlah item sedikit hanya 7,1 % dari 70 sampel atau hanya 5 resep, untuk kategori jumlah item sedang berjumlah 32 resep (45,7%) dan yang masuk kategori jumlah

item banyak adalah sebanyak 33 resep (47,1%). Namun untuk waktu tunggu rata-rata resep hampir sama yakni berkisar antara 65 s/d 74 menit per resep (**Tabel 3**).

Untuk resep dengan jumlah item sedikit memiliki keterlambatan layanan (waktu *delay*) paling tinggi, yakni sebesar 51,08 menit. Sedangkan untuk resep normal dan item banyak, memiliki waktu *delay* sebesar 36,71 menit dan 39,62 menit. Hal ini terjadi karena resep dengan jumlah item sedikit hanya berjumlah 5 resep, sehingga penumpukan resep yang terjadi, membawa efek lebih besar pada resep dengan jumlah item sedikit tersebut.

Dari hasil nilai pearson chi squarenya tetap > 0,05 yakni sebesar 0,061. Hal ini membuktikan bahwa tetap tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah item dalam resep dengan waktu tunggu pelayanan obat. Jumlah item tidak berpengaruh terhadap lamanya waktu tunggu dalam pelayanan resep obat pasien. Lamanya waktu tunggu layanan disebabkan volume resep dokter yang masuk pada saat jam-jam sibuk atau *peak hour* menyebabkan adanya peningkatan waktu tunggu sehingga memerlukan waktu yang lebih di banding jumlah sedikit (16). Akan tetapi pada penelitian ini lamanya waktu tunggu resep non racikan lebih disebabkan peningkatan volume resep yang datang pada jam sibuk atau

*peak hour* (6). Penelitian di Rumah Sakit Raja Perempuan Zainab II (HPRZII) Kota Bharu, Kelantan, Malaysia, waktu tunggu dipengaruhi beberapa 4 faktor yaitu jumlah obat dalam resep, jumlah staf, resep yang memerlukan intervensi dan proses pengambilan obat (17).

Untuk hasil penelitian sampel berdasarkan jumlah resep dalam shift (**Tabel 4**). Resep dibagi jumlah resep dalam shift sedikit dan jumlah resep dalam shift banyak, dari proporsi resepnya hampir sama antara jumlah resep dalam shift sedikit dengan jumlah resep dalam shift banyak, dan rata-rata waktu tunggu juga sama-sama tidak sesuai standar waktu tunggu pelayanan obat. Untuk jumlah resep dalam shift sedikit memiliki rata-rata waktu tunggu sebesar 67,88 menit, namun rata-rata waktu keterlambatan proses layanan (*delay*) yang terjadi adalah sebesar 46,27 menit, begitu juga untuk resep dengan jumlah resep dalam shift banyak, terlambat rata-rata keterlambatan proses layanan (*delay*) sebesar 32,34 menit dari rata-rata waktu tunggu total yang sebesar 65,8 menit.

Hasil uji chi square didapat hasil sebesar 0,678 berarti p-value tersebut > 0,05 dengan kata lain bahwa tidak ada hubungan jumlah resep dalam shift dengan waktu tunggu pelayanan obat di RS Pekanbaru Medical Center.

**Tabel 3.** Hubungan Jumlah Item Dalam Resep dengan Waktu Tunggu Penyerahan Obat

Jenis Resep	Jumlah Resep	Rata-rata Waktu Tunggu (Menit)	Rata-rata Waktu Delay (Menit)	P -Value
Jumlah Item Sedikit	5	73,4	51,08	0,061
Jumlah Item Normal/Sedang	32	65,28	36,71	
Jumlah Item Banyak	33	67,33	39,62	
Total	70	66,28	39,1	

**Tabel 4.** Hubungan Jumlah Resep Dalam Shift dengan Waktu Tunggu Penyerahan Obat

Jenis Resep	Jumlah Resep	Rata-rata Waktu Tunggu (Menit)	Rata-rata Waktu Delay (Menit)	P -Value
Jumlah Resep Dalam Shift Sedikit	34	67,88	46,27	0,678
Jumlah Resep Dalam Shift Banyak	36	65,8	32,34	
Total	70	66,28	39,10	

**Tabel 5.** Hubungan Ketersediaan Obat dengan Waktu Tunggu Penyerahan Obat

Jenis Resep	Jumlah Resep	Rata-rata Waktu Tunggu (Menit)	Rata-rata Waktu Delay (Menit)	P-Value
Ketersediaan Obat Terpenuhi	48	70,2	41,76	1,000
Ketersediaan Obat Tidak Terpenuhi	22	59,31	33,32	
Total	70	66,28	39,1	

Semakin banyak jumlah resep obat yang diresepkan, semakin tinggi persentase jumlah resep yang waktu tunggu tidak memenuhi standar yang telah ditetapkan, perbandingan persentase yang diperoleh pada shift pagi dan shift sore hampir sama antara yang sesuai dengan standar dan yang tidak sesuai dengan standar artinya tidak ada pengaruh shift kerja terhadap waktu tunggu pelayanan resep (16).

Dalam memenuhi resep obat, terkadang terdapat beberapa kendala ketersediaan obat. Hal ini terjadi lebih sering pada obat-obat yang telah ditentukan oleh beberapa perusahaan/asuransi. Untuk melihat hubungan antara ketersediaan obat dengan waktu tunggu, berikut disajikan proporsi jumlah obat berdasarkan ketersediaannya sebagaimana ditunjukkan (**Tabel 5**).

Sebagian besar dari resep yang di jadikan sampel, terpenuhi dalam ketersediaan obatnya, dapat di lihat sebanyak 48 resep dapat dipenuhi seluruh item resepnya, namun tetap ada sebanyak 22 resep yang tidak tercapai dalam pemenuhan ketersediaan obatnya. Sedangkan untuk waktu tunggu pelayanan obat resep yang ketersediaan obatnya terpenuhi adalah 70,2 menit dengan rata-rata waktu keterlambatan pelayanannya sebesar 41,76 menit kemudian untuk resep yang ketersediaan obatnya tidak terpenuhi, memiliki rata-rata waktu tunggu pelayanan obatnya sebesar 59,31 menit dengan rata-rata waktu keterlambatan layanan sebesar 33,32 menit. Tingginya kontribusi waktu delay pada waktu tunggu total merupakan hal yang perlu dicermati dengan lebih mendalam.

Pada uji chi square didapatkan hasil yakni sebesar 1,000 sehingga p-value > 0,05 sehingga tidak ada hubungan antara ketersediaan obat dengan waktu tunggu pelayanan obat. Dalam ketentuan Pasal 15 ayat (3) Undang-Undang

Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit menyatakan bahwa Pengelolaan Alat Kesehatan, Sediaan Farmasi, dan Bahan Medis Habis Pakai di Rumah Sakit harus dilakukan oleh Instalasi Farmasi sistem satu pintu. Sediaan Farmasi, Alat Kesehatan, dan Bahan Medis Habis Pakai harus dikelola secara multidisiplin, terkoordinir dan efektif. Hal tersebut dapat menjamin kendali mutu dan kendali biaya. Alat Kesehatan yang dikelola oleh Instalasi Farmasi sistem satu pintu berupa alat medis habis pakai/peralatan non elektromedik, antara lain alat kontrasepsi (IUD), alat pacu jantung, implan, dan stent (18). Beberapa Rumah Sakit mengalami ketersediaan obat yang habis maka petugas akan menelpon dokter untuk mengganti obat tersebut dengan obat lain atau isi yang sama dan jika tidak dapat diganti, petugas dapat membuat copy resep dan obat ditebus diluar rumah sakit (13).

Hasil penelitian Kualitatif berdasarkan wawancara mendalam faktor-faktor yang mempengaruhi lama waktu tunggu pelayanan resep obat rawat jalan antara lain jumlah sumber daya manusia (SDM), dalam pelayanan masih banyak membutuhkan SDM terutama pada saat awal penyerahan resep, pelayanan resep, penyiapan obat, pelayanan konseling dan juga untuk pelayanan rawat inap dan rawat jalan hanya satu penanggungjawab, sehingga masih ada resep yang menumpuk dan penyerahan obat ke pasien memerlukan waktu yang lama. Sehingga membutuhkan penambahan tenaga. Dengan kekurangan jumlah SDM menyebabkan waktu tunggu pelayanan resep obat pasien rawat jalan menjadi lama. Pengamatan yang dilakukan di lapangan terkait dengan jumlah SDM, saat penerimaan resep sering terjadi keterlambatan layanan, petugas yang sudah menerima resep belum bisa menyerahkan nomor antrian karena petugas masih mengerjakan input obat atau penyerahan obat pasien rawat jalan atau

kadangkala petugas melayani obat pulang pasien rawat inap. Petugas yang sudah mengambil resep kadangkala tidak melakukan verifikasi terhadap resep yang ada, tetapi langsung melakukan penyerahan kepada petugas yang mengambil resep atau kadangkala petugas yang menerima resep tersebut setelah memberikan nomor antrian langsung melakukan pengambilan resep. Hal ini terjadi karena jumlah SDM yang tidak sesuai standar sehingga tidak ada petugas khusus yang melayani penerimaan resep dan petugas khusus yang menyerahkan sekaligus memberikan edukasi kepada pasien.

Kekurangan tenaga mengakibatkan proses pelayanan kepada pasien tidak optimal karena banyak resep sehingga pegawai cenderung terburu-buru dalam melayani pasien, hal ini menyebabkan keterlambatan terutama pada tahap verifikasi resep (7). Di apotek rawat jalan Rumah Sakit Queen Elizabet, jumlah tenaga teknis yang tidak memadai menyebabkan pengaruh terhadap waktu tunggu layanan obat resep non racikan dan racikan. Untuk mengurangnya dibutuhkan aktifitas tenaga kerja yang bekerja memberikan nilai atau mengurangi kegiatan SDM yang tidak memberikan *Value added services* (VAS) (1).

Pengetahuan SDM sangat mempengaruhi dalam pelayanan resep obat, karena petugas harus menguasai, paham terhadap penggunaan obat sehingga akan mempercepat pelayanan obat. Dan jika terjadi permasalahan terkait obat seperti obat kosong, obat paten yang harus di konfirmasi ke dokter untuk penggantian, tentu diperlukan kompetensi dari petugas tentang pengetahuan akan obat. Hasil pengamatan dilapangan terkait kompetensi SDM berkaitan dengan pengetahuan, belum semua SDM yang dinas baik shift pagi atau shift siang yang mampu menyelesaikan permasalahan yang muncul disetiap dinas yang mereka lakukan, sehingga masih banyak yang bertanya dengan tenaga yang sudah lama bekerja, karena untuk pengetahuan obat ini memerlukan waktu yang cukup lama. Dan juga keberanian setiap petugas untuk konfirmasi ke dokter belum semuanya petugas dapat melakukannya sehingga masih menunggu petugas yang memiliki pengalaman untuk konfirmasi ke dokter, jika petugas tersebut melakukan aktifitas layanan terhadap pasien lainnya tentu pengambilan resep

yang bermasalah tersebut akan lama waktu pengambilan, tentu akan memperlama waktu tunggu pasien.

Akar masalah dalam pelayanan resep obat dengan tidak bisanya tenaga kefarmasian dalam berkomunikasi secara efektif kepada dokter khususnya dalam menyelesaikan masalah obat yang tidak sesuai formularium atau obat yang kosong sehingga memperlambat layanan. Kurangnya pengetahuan SDM terkait *update* perkembangan layanan seperti untuk layanan pasien JKN dalam pemakaian obat satu minggu atau satu bulan sehingga diperlukan konfirmasi langsung dengan dokter atau tidak melalui telepon tetapi harus menemui dokter, hal ini mengakibatkan terjadi lama waktu layanan pasien, petugas entry melakukan konfirmasi hasil telaah resep kepada dokter, menjawab pertanyaan dan memberikan penjelasan kepada pasien yang mengambil obat membutuhkan persyaratan khusus dengan menyesuaikan resep agar sesuai dengan plafon Indonesia Case Bae Group's (INA CBG's) (19). Beberapa strategi yang harus dilakukan untuk mengurangi waktu tunggu, misalnya, penggunaan berbasis komputer sistem antrian dan peningkatan kualitas dan kuantitas SDM di apotek rumah sakit (20).

Alur proses pelayanan obat pasien rawat jalan sudah sesuai Standar Prosedur Operasional (SPO). Telaah dokumen terkait alur proses layanan pasien rawat jalan, alur proses rawat jalan sudah ada dalam bentuk SPO, tapi prosedur ini belum menerangkan bagaimana proses pelayanan menerima resep dan nomor antrian, proses pengkajian resep, proses pengambilan obat, proses penyiapan untuk meracik obat, proses pemeriksaan obat jika obat tersebut ada ketentuan yang berkaitan syarat obat dapat di klaim kalau obat tersebut merupakan obat kronis yang harus diberikan untuk pemakaian 1 bulan, serta prosedur pemberian obat serta pemantauan obat setelah pasien menerima obat. Penelusuran peneliti di lapangan masih banyak pekerjaan yang dilakukan oleh tenaga kefarmasian yang belum sesuai dengan SPO, seperti kekonsistenan penerapan alur proses layanan karena masing-masing petugas tidak sama cara mengerjakan resep obat, mulai dari penerimaan resep, proses verifikasi, proses pengambilan obat dan proses entry obat yang membuat sering terjadi

penumpukan resep sehingga menimbulkan waktu keterlambatan di setiap proses layanan dan menjadikan lama waktu tunggu. Selain itu, belum dilakukannya revisi pada SPO dalam rangka menyesuaikan atas perubahan keadaan/peraturan yang terjadi saat ini, berdampak kepada ketidakefektifan SPO tersebut.

Belum lengkapnya SPO pelayanan resep obat rawat jalan di Instalasi Farmasi, akibat kurangnya sosialisasi dan ketidakjelasan *Jobs disk*, sehingga menyebabkan alur menjadi lambat. Perlu dilakukan evaluasi SPO yang terkait dengan pelayanan pasien rawat jalan, apakah telah sesuai petugas mengerjakan dengan yang SPO telah ditetapkan kemudian dilakukan sosialisasi secara berkala dan dilakukan revisi jika terjadi perubahan alur layanan yang disebabkan adanya perubahan regulasi Rumah Sakit atau pihak eksternal Rumah Sakit (5),(21). Beberapa faktor utama akar masalah yang menjadi penyebab lamanya waktu tunggu yaitu belum adanya target waktu untuk tiap tahap alur pelayanan yang ditentukan oleh pihak manajemen, belum lengkapnya SPO (Standar Prosedur Operasional) serta belum adanya alur pelayanan sesuai dengan pelaksanaan di lapangan (22).

Terjadinya masalah kala lampu mati sehingga petugas yang melakukan entry obat secara berulang, sistem verifikasi klaim yang kadangkala error dan sistem internet SIM RS yang lambat sehingga entry obat lama, entry pemanggilan pasien yang error dan bermasalah, peralatan etiket yang masih manual belum secara komputerisasi, hal ini dapat memperlambat layanan obat pasien rawat jalan. Hasil pengamatan Sarana Prasarana Instalasi Farmasi RS PMC terdapat 4 set fasilitas komputer yang tersambung dengan SIM-RS (SiM-pec), 1 set komputer terdapat pada loket penerimaan resep yang berfungsi entry obat di Sim-pec dan entry nomor antrian dan aplikasi pemanggilan nomor antrian, 1 komputer terdapat pada loket penyerahan obat yang berfungsi untuk entry obat rawat jalan dan rawat inap di SiM-pec. Dibagian penyiapan obat terdapat juga 1 set komputer untuk melakukan cek penggunaan obat di sistem SiM-pec untuk penggunaan obat kronis yang digunakan pasien sudah memenuhi syarat ketentuan Verifikasi Klaim (V-klaim), dan juga

berfungsi sebagai cek penggunaan obat kronis Dan 1 set komputer lainnya terdapat di meja Kepala Instalasi Farmasi yang berfungsi untuk kegiatan pemesanan obat dan alkes, juga dapat digunakan sebagai entry data obat kronis, entry obat ke SiM-pec dan cek V-claim.

Keterbatasan fasilitas dan sarana dan prasarana sebagai contoh program komputer yang belum sempurna akan mengakibatkan beberapa pekerjaan dikerjakan secara manual sehingga mempengaruhi lama waktu pelayanan dan lama waktu tunggu obat (23). Studi pada Medical City yang terletak di Riyadh Arab Saudi, dengan penelitian bertujuan untuk meningkatkan efisiensi waktu tunggu apotek rawat jalan berdasarkan masalah yang telah diamati dengan menggunakan alat dan teknik kualitas manajemen, hasil penelitian untuk mempercepat layanan waktu tunggu dengan cara mengusulkan sistem tunggu otomatis dan resep yang dibuat oleh dokter secara otomatis yang langsung dapat dilihat oleh petugas farmasi (24).

Kenyamanan kerja yang berhubungan dengan bangunan tempat kerja seluruh informan mengatakan agar ruangan farmasi harus lebih besar sehingga dalam pengerjaan sesama karyawan tidak mengalami saling berselisih karena sempit atau sangat minimalisnya ruangan. Dan efek tata ruang dan jarak yang mengharuskan petugas bolak-balik sehingga memerlukan waktu dalam pengerjaan pengambilan obat dan juga ruangan farmasi yang tergabung dengan unit lainnya seperti kasir. Berdasarkan pengamatan Instalasi Farmasi RS. Pekanbaru Medical Center berada di lantai 1 berdampingan dengan bagian kasir, dengan ruang yang berdekatan dengan area ruang tunggu pendaftaran pasien.

Dari wawancara mendalam yang berhubungan dengan posisi letak obat untuk pelayanan resep semua informan menyatakan sudah memenuhi persyaratan, karena obat telah disimpan sesuai dengan ketentuan yaitu berdasarkan urutan abjad dan sesuai dengan tata letak obat yang membedakan obat generik, obat paten dan obat injeksi sehingga mempercepat petugas mendapatkan obatnya. Berdasarkan hasil wawancara mendalam yang berhubungan dengan kendala yang terjadi berkaitan dengan ruangan dalam pelayanan resep obat pasien, semua

informan menyatakan ruangan kecil atau sempit sehingga untuk petugas bolak-balik membutuhkan waktu atau mobilisasi petugas terhambat dan mengakibatkan waktu pengambilan obat menjadi lama.

Pemantauan peneliti dilapangan memang terjadi kendala dengan ruangan yang terlalu sempit dan tidak sesuai dengan tata letak atau ukuran ruangan farmasi, dan juga jika *loading* kerja yang cukup tinggi menyebabkan antara satu petugas dengan petugas yang lain harus bolak balik karena tidak bisa berpapasan saat pengambilan obat sehingga hal ini dapat menyebabkan lambatnya waktu layanan.

Tata ruang juga dianggap kurang sesuai dengan alur layanan, dipertegas dengan adanya *door close* pada pintu yang menghubungkan bagian depan dan belakang depo cukup sulit dibuka, sehingga petugas verifikasi yang berada di depan menumpuk resep yang telah selesai diverifikasi yang berada di depan menumpuk resep yang telah selesai diverifikasi sampai banyak, baru menyerahkan ke belakang. Begitu juga keranjang obat yang telah selesai diberi etiket ditunggu menumpuk sampai banyak, baru diserahkan ke depan untuk penyerahan obat kepada pasien (7).

Menurut penelitian di Medical City yang terletak di Riyadh, Arab Saudi, rumah sakit ini melayani pasien dari seluruh Arab Saudi. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan efisiensi waktu tunggu apotek rawat jalan berdasarkan permasalahan yang telah diamati dengan menggunakan alat dan teknik manajemen mutu, dari hasil penelitian salah satu cara yang harus dilakukan adalah memodifikasi ruangan apotek akan membantu dalam mengurangi waktu tunggu serta meningkatkan kepuasan pasien yang akan mengarah pada peningkatan efisiensi apotek (24).

## Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan pada jenis pasien, sistem nomor antrian tidak membedakan pasien umum dengan pasien perusahaan atau asuransi membuat keterlambatan layanan pada satu resep memiliki pengaruh pada resep selanjutnya, sehingga tidak terjadi perbedaan waktu tunggu yang signifikan antara jenis pasien tersebut. Jenis resep racikan

dan non racikan tidak dikerjakan berdasarkan nomor antrian dan tidak dilakukan pemisahan berdasarkan jenis resep, sehingga baik resep racikan maupun non racikan memiliki waktu tunggu yang hampir sama dan delay yang terjadi pada satu resep akan mempengaruhi resep selanjutnya. Pada jumlah item dalam resep, baik itu sedikit, sedang dan banyak tidak mempengaruhi waktu tunggu secara signifikan, hal ini disebabkan keterlambatan layanan (*delay*) yang terjadi sangat mempengaruhi waktu tunggu total. Banyaknya jumlah resep dalam shift yang datang bersamaan juga berdampak pada keterlambatan proses layanan pengambilan obat. Sehingga baik jumlah resep dalam shift sedikit maupun saat jumlah resep dalam shift banyak, memiliki waktu tunggu yang tidak berbeda jauh. Penulisan resep obat yang tidak memenuhi standar formularium dan tidak diketahuinya aturan kerjasama pemberian obat menyebabkan ketersediaan obat pasien tersebut harus dikonfirmasi ke dokter sehingga terjadinya keterlambatan proses layanan.

Jumlah Sumber daya manusia (SDM) yang masih jauh dari standar, perlu dilakukan langkah-langkah yang dapat mengoptimalkan kinerja SDM berupa evaluasi dan memberikan perhatian khusus terhadap uraian tugas serta perhitungan beban kerja setiap petugas di instalasi farmasi yang berkaitan dengan proses layanan. Kurangnya kompetensi SDM yang berpengalaman, sulitnya melakukan penyelesaian masalah dan tidak adanya pelatihan internal mempengaruhi standar waktu tunggu pasien rawat jalan. Belum dilakukan revisi alur proses layanan saat ini menyebabkan ketidaksesuaian alur layanan dengan kebutuhan sehingga terjadi penumpukan resep yang menambah waktu keterlambatan layanan (*delay*) dalam proses layanan obat. SIMRS yang menjadi sarana prasarana pendukung yang belum memadai dan belum sesuai proses layanan juga menambah waktu layanan. Letak tata ruang tidak sesuai standar, menyebabkan keterbatasan gerak dan menambah waktu keterlambatan layanan waktu tunggu obat pasien rawat jalan.

## Referensi

1. Loh BC, Wah KF, Teo CA, Khairuddin NM, Fairuz FB, Liew JE. Impact of value added

- services on patient waiting time at the ambulatory pharmacy Queen Elizabeth Hospital. *Pharm. Pract. (Granada)*, vol. 15, no. 1, pp. 1–7, 2017.
2. Tan WS, Chua SL, Yong KW, Wu TS. Impact of pharmacy automation on patient waiting time: An application of computer simulation. *Ann. Acad. Med. Singapore*, vol. 38, no. 6, pp. 501–507, 2009.
  3. Slowiak JM, Huitema BE. “Reducing Pharmacy Wait Time to Promote Customer Service: A Follow-up Study,” *Qual. Manag. Health Care*, vol. 24, no. 1, pp. 9–20, 2015.
  4. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2008. Standar Pelayanan Minimal Rumah Sakit.
  5. Megawati L, Hakim, Irbantoro D. Penurunan Waktu Tunggu Pelayanan Obat Rawat Jalan Instalasi Farmasi Rumah Sakit Baptis Batu Waiting Time Shortening on Outpatient Medicine Services at Pharmacy Departement of Baptis Hospital Batu. *J. Kedokt. Brawijaya*, vol. 28, no. 2, pp. 163–168, 2015.
  6. Puspitasari A. Analisis Waktu Tunggu Pelayanan Resep Pasien Umum di Depo Farmasi Rawat Jalan Rs. Karya Bhakti Tahun 2011. Universitas Indonesia, 2011.
  7. Purwandari NK, Suryoputro A, Arso SP, Analisis Waktu Tunggu Pelayanan Resep Pasien Rawat Jalan Di Depo Farmasi Gedung Mceb Rs Islam Sultan Agung Semarang. *J. Kesehat. Masy.*, vol. 5, no. 1, pp. 103–110, 2017.
  8. Setianto B, Adriansyah AA, Asih AYP. Implementasi Manajemen Lean di Unit Farmasi Rumah Sakit Islam Surabaya A. Yani. *J. Manaj. Kesehat. Indones.*, vol. 8, no. 2, pp. 81–87, 2020.
  9. Creswell JW. *Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches*, Third. United States of America: SAGE Publications Inc., 2009.
  10. Sugiyono PD. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*, no. 17. Bandung: Alfabeta, 2017.
  11. Sugiyono PD. *Metode Penelitian Pendidikan (Kuantitatif, Kualitatif, Kombinasi, R&D dan Penelitian Pendidikan)*. Bandung: Alfabeta, 2019.
  12. Notoatmodjo S. *Promosi Kesehatan dan Perilaku Kesehatan Edisi Revisi 2012*. PT. Rineka Cipta. 2012.
  13. Wijaya H. 2012. Analisis Pelaksanaan Standar Pelayanan Minimal (SPM) Rumah Sakit Bidang Farmasi Di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Tugu Ibu Depok tahun 2012, Universitas Indonesia.
  14. Septini R. 2012. Analisis Waktu Tunggu Pelayanan Resep Pasien Askes Rawat Jalan Di Yanmasum Farmasi Rspad Gatot Soebroto Tahun 2011. Universitas Indonesia.
  15. Miftahudin. Analisis Waktu Tunggu Pelayanan Resep Rawat Jalan Di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia Jakarta Tahun 2016. *Inform. Kedokt. J. Ilm.*, vol. 2, no. 1, pp. 16–26, 2019.
  16. Alam DR, Girsang E, Nasution SLR. Identification of Influence Factors on Waiting Time of Prescription Services for Outpatient. *In Proceedings of the International Conference on Health Informatics, Medical, Biological Engineering, and Pharmaceutical (HIMBEP 2020)*, 2021, no. Himbep 2020, pp. 23–29.
  17. Fahrurazi FE, Ibrahim NH, Mafauzy NM, Wan Ismail WNA, Mohamed Rusli SS. Factors affecting waiting time in Outpatient Pharmacy at Hospital Raja Perempuan Zainab II (HRPZ II). *J. Pharm.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–7, 2022.
  18. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Standar Pelayanan Kefarmasian Di Rumah Sakit. Jakarta.
  19. Fitriah N, Ika Faramita N, Wiyanto S. Penyebab dan Solusi Lama Waktu Tunggu Pelayanan Obat di Instalasi Farmasi Rawat Jalan Rumah Sakit. *J. Kedokt. Brawijaya*, vol. 29, no. 3, pp. 245–251, 2016.
  20. Fauzia U, Setiawati EP, Surahman ES. Analysis of Waiting Time for Filing Prescriptions in Hospital Pharmacy. *Pharmacol. Clin. Pharm. Res.*, vol. 2, no. 3, pp. 1–4, 2017.
  21. Faulin DS, Hartono B, Wahyudi A. Analisis

- Waktu Tunggu Pelayanan Resep Pasien Jkn Rawat Jalan Di Unit Farmasi Rs Prof. Dr. Tabrani Pekanbaru Tahun 2018. *J. AKRAB JUARA*, vol. 4, no. 3, pp. 47–64, 2019.
22. Sabatina S, Hariyanti T, Lelonowati D, Sujiono S. Overcoming the Length of Waiting Time of Inpatient Drug Service in Pharmaceutical Installation in Hospital X. *J. Medicoeticolegal dan Manaj. Rumah Sakit*, vol. 9, no. 1, pp. 53–60, 2020.
  23. Karuniawati H, Hapsari IG, Arum M, Aurora AT, Wahyono NA. Evaluasi Pelaksanaan Standar Pelayanan Minimal (Spm) Farmasi Kategori Lama Waktu Tunggu Pelayanan Resep Pasien Rawat Jalan Di Rsud Kota Salatiga. *Kartika J. Ilm. Farm.*, vol. 4, no. 1, 2016.
  24. Alodan A, Alalshaikh G, Alqasabi H, Alomran S, Abdelhadi A, Alkhayyal B. Studying the Efficiency of Waiting Time in Outpatient Pharmacy. *MethodsX*, vol. 7, p. 100913, 2020.

# Kajian Sistematis tentang Peptida Parenteral: Instabilitas, Mekanisme Degradasi, dan Strategi Formulasinya

Primawan Putra Nugrahadi<sup>1</sup>, Christina Avanti<sup>1\*</sup>

## Artikel Review

**Abstract:** *The trend of using peptides, short chains of amino acids, as therapeutic agents has been increasing in recent decades. Therapeutic peptides usually use the parenteral route as systemic delivery system, requiring an aqueous formulation. However, in aqueous formulation, peptides are often unstable. The most stable form of therapeutic peptide is a lyophilized powder. Unfortunately, for tropical and developing countries such as Indonesia, as well as from pharmaco-economic point of view, if stable, peptide formulations in aqueous solution are preferred. This systematic literature review provides the various degradation pathways potentially experienced by therapeutic peptides available in Indonesia in aqueous solution. Then present various known strategies to prevent peptide degradation based on recent research. Article were searched on the PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, and Google Scholar databases. Search results with keywords: therapeutic peptide OR peptide drug AND stability OR stabilization AND degradation OR degradation pathway found 20 articles that met the inclusion and exclusion criteria. Results showed that aggregation is the most common degradation pathway, followed by deamidation, hydrolysis,  $\beta$ -elimination, and disulphide exchange. The main strategies to improve peptide stability in solution are buffer selection and/or pH adjustment, addition of antioxidants/preservatives, combination of buffer with divalent metal ions, avoiding light exposure, and storage in cold temperature.*

**Keywords:** *therapeutic peptides, degradation pathways, stabilization, systematic review.*

<sup>1</sup> Departemen Farmasetika,  
Fakultas Farmasi,  
Universitas Surabaya

### Korespondensi:

Christina Avanti  
[christina.avanti@gmail.com](mailto:christina.avanti@gmail.com)



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

**Abstrak:** Tren pemanfaatan peptida, suatu rantai pendek asam amino, sebagai terapi pengobatan terus meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Peptida terapeutik biasanya menggunakan rute parenteral sebagai sistem penghantaran sistemik, sehingga dibutuhkan formulasi larutan. Akan tetapi, dalam formulasi larutan, peptida sering tidak stabil. Bentuk paling stabil dari peptida terapeutik adalah serbuk liofilisasi. Namun, untuk negara tropis dan berkembang seperti Indonesia, serta dari sudut pandang farmako-ekonomi, jika stabil, formulasi peptida dalam bentuk larutan lebih dipilih. Kajian pustaka sistematis ini mengulas berbagai jalur degradasi yang berpotensi dialami oleh peptida terapeutik yang beredar di Indonesia dalam formulasi larutan. Kemudian disajikan berbagai strategi yang diketahui untuk menghambat degradasi peptida berdasarkan penelitian terbaru. Penelusuran artikel dilakukan pada basis data *PubMed*, *ScienceDirect*, *Wiley Online Library*, dan *Google Scholar*. Hasil penelusuran dengan kata kunci *Therapeutic peptide OR peptide drug AND stability OR stabilization AND degradation OR degradation pathway* didapatkan 20 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari hasil kajian pustaka, dapat disimpulkan bahwa agregasi merupakan jalur degradasi yang paling sering terjadi, diikuti deamidasi, oksidasi, hidrolisis,  $\beta$ -eliminasi, dan pertukaran disulfida. Strategi utama untuk meningkatkan stabilitas peptida di dalam larutan yaitu pemilihan *buffer* dan/atau penyesuaian pH, penambahan antioksidan/pengawet, kombinasi *buffer* dengan ion logam divalen, menghindari paparan cahaya, serta penyimpanan pada suhu dingin.

**Kata kunci:** peptida terapeutik, jalur degradasi, stabilisasi, kajian sistematis.

## Pendahuluan

Tren pemanfaatan peptida terapeutik sebagai terapi pengobatan terus meningkat seiring kemajuan di bidang bioteknologi. Sejak berhasilnya isolasi insulin oleh Dr. Frederick G. Banting (1) dan sintesis oksitosin oleh du Vigneaud (2), beberapa dekade berikutnya banyak sekali penemuan-penemuan peptida sebagai bahan aktif farmasi. Sampai dengan saat ini, pengembangan peptida terapeutik menjadi suatu strategi yang inovatif dalam mengembangkan obat baru. Tren ini diprediksi akan terus berlanjut dan meningkat di masa depan.

Meningkatnya tren penggunaan peptida sebagai terapi pengobatan dapat dilihat dari banyaknya produk peptida terapeutik yang telah beredar di pasaran maupun yang masih dalam tahap pengembangan. Saat ini terdapat lebih dari 70 bahan aktif peptida terapeutik telah disetujui di Amerika Serikat, Eropa, dan Jepang (3,4). Hampir sebanyak 5000 peptida sedang dalam pengujian klinis, 468 diantaranya telah memasuki uji klinis fase tiga (5). Di Indonesia, terdapat 19 jenis produk peptida terapeutik yang terdaftar di Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia dan telah beredar di pasaran dalam berbagai merek dagang dan bentuk sediaan (6). Dari segi nilai di pasaran, penjualan peptida terapeutik secara global diprediksi meningkat pesat dari US\$ 39,3 milyar pada tahun 2021 menjadi US\$ 91,3 milyar pada tahun 2031 (7).

Suatu peptida disusun oleh beberapa rangkaian asam amino sebagai komponen utamanya. Berbeda dengan protein, peptida memiliki rangkaian asam amino yang lebih pendek dan umumnya tidak memiliki struktur tersier dan kuaterner (struktur tiga dimensi). Secara fungsional, protein memiliki peran struktural dalam tubuh (sebagai enzim, hormon, dan lain-lain), sedangkan peptida memiliki peran fisiologis yang lebih luas, termasuk mengatur peran protein. Perbedaan yang jelas terkait panjang rantai asam amino antara peptida dan protein sulit dibuat, terdapat beberapa definisi tentang peptida. United States Food Drug Administration (US FDA) mendefinisikan peptida sebagai polimer asam amino dengan panjang tidak lebih dari 40 asam amino (8). Banga (9) menyebutkan bahwa peptida mengandung

kurang dari 20 asam amino. Sedangkan Lee (10) berpendapat bahwa peptida terbentuk dari asam amino yang berikatan bersama membentuk rangkaian kurang dari 50 asam amino.

Peptida terapeutik memiliki sejumlah tantangan bagi para ilmuwan farmasi terkait formulasi dan penghantarannya. Sensitivitas terhadap enzim pemecah (misalnya yang ada di saluran pencernaan) (11) dan buruknya kemampuan untuk menembus membran sering menghasilkan bioavailabilitas yang buruk setelah pemberian non-parenteral (12). Selain itu, rendahnya stabilitas fisika dan kimia dapat menyebabkan degradasi yang signifikan selama pemrosesan dan penyimpanan formula (larutan). Kurangnya efikasi produk oral peptida mendorong dilakukannya study pemberian produk peptida melalui rute lainnya. Beberapa rute sedang diteliti efisiensinya, diantaranya: rute bukal (13), rektal (14), vaginal (15), perkutan (16), ocular (17), transdermal (18), nasal (19), dan rute pulmonary (20).

Karena ketidakstabilannya, banyak produk peptida yang harus disimpan dan dikirimkan dalam suhu rendah. Hal ini berdampak besar terhadap ketersediaan produk peptida, terutama di daerah pedesaan dan daerah beriklim tropis yang tidak memiliki rantai dingin (cold chain) (21, 22). Indonesia merupakan negara tropis yang memiliki luas hampir 2 juta km<sup>2</sup> dengan lebih dari 16.000 pulau yang tersebar (23). Sebagai sebuah negara kepulauan dengan wilayah yang begitu luas, pemerataan persebaran produk peptida terapeutik di Indonesia sangatlah diperlukan.

Rendahnya tingkat penerapan Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB) (24,25), ditambah dengan tingginya angka prevalensi penyakit dimana terapi produk peptida digunakan seperti hipertensi (8,36%), jantung (1,50%), maupun kanker (1,79%) di Indonesia (26), maka dibutuhkan segera suatu strategi rasional untuk mengatasi masalah ketidak stabilan peptida, terutama untuk formula larutan injeksi yang lebih dipilih daripada formula liofilisasi. Walaupun liofilisasi dilaporkan sebagai strategi yang ideal untuk menjaga integritas struktur peptida (27), akan tetapi dari sudut pandang farmako-ekonomi, proses dari liofilisasi memerlukan waktu yang lama dan biaya yang besar. Terlebih

untuk negara-negara berkembang, produk liofilisasi mungkin berharga terlalu mahal. Selain itu, volume dan massa dari produk liofilisasi, termasuk botol/vial yang berisi serbuk hasil liofilisasi dan air steril untuk rekonstitusinya, berukuran hingga dua kali lebih besar jika dibandingkan dengan produk formula larutan, sehingga tentu memerlukan lebih banyak biaya untuk pengemasan, penyimpanan dan transportasi produk. Oleh karena itu, produk peptida dalam formulasi larutan, jika lebih stabil akan lebih diminati.

Stabilitas peptida dalam formulasi larutan merupakan faktor terpenting yang harus diperhatikan dalam membuat desain formulasi parenteral. Berkurangnya potensi dari suatu peptida dapat disebabkan oleh jalur degradasi kimia dan/atau degradasi fisika. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam tentang mekanisme yang mendasari ketidakstabilan peptida tertentu sangat penting untuk merancang strategi rasional yang dapat diselidiki selama proses pengembangan untuk mengoptimalkan stabilitas peptida dalam formulasi akhir. Dalam kajian ini akan dibahas berbagai jalur degradasi yang mungkin terjadi pada peptida terapan yang beredar di Indonesia dalam formula larutan dan strategi terbaru yang telah terbukti dapat meningkatkan stabilitas. Laporan dirangkum dan disajikan dalam suatu artikel hasil kajian pustaka.

### Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *systematic review* yang dimulai dengan merencanakan review, melakukan review, dan kemudian menyajikan hasil review terhadap beberapa hasil penelitian primer yang terkait mekanisme degradasi peptida terapan dalam formula larutan dan strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan stabilitasnya.

Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah: (i) Artikel merupakan penelitian primer berbahasa Inggris yang telah terbit di jurnal internasional; (ii) Artikel merupakan jurnal internasional bereputasi (terindeks Scopus minimal *quartile* tiga atau *Web of Science* dengan faktor dampak minimal 0,5); (iii) Artikel penelitian untuk mengetahui stabilitas dan/atau jalur degradasi peptida

terapan dalam formula larutan; (iv) Artikel diterbitkan dalam kurun waktu tahun 2012-2021. Adapun kriteria eksklusi yang digunakan, yaitu: (i) Artikel penelitian dengan data yang tidak lengkap / tidak sesuai dengan yang diharapkan.

Pada penelitian ini, sebanyak 71 artikel berhasil didapatkan dari basis data seperti: PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, Google Scholar dengan kata kunci pencarian: "Therapeutic peptide OR peptide drug AND stability OR stabilization AND degradation OR degradation pathway", serta penelusuran pada daftar referensi artikel terpilih. Semua artikel tersebut dibaca secara lengkap atau parsial, kemudian dilakukan seleksi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi hingga didapatkan 20 artikel yang memenuhi kriteria.

### Hasil dan Diskusi

Berdasarkan hasil penelusuran, terdapat 19 jenis produk peptida terapan yang beredar di Indonesia (**Tabel 1**). Dari 19 jenis produk tersebut, 12 produk peptida (63%) tersedia dalam bentuk larutan injeksi, yaitu: Vasopressin, Oksitosin, Calcitonin (Salmon), Triptorelin, Goserelin, Octreotide, Atosiban, Carbetocin, Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide, dan Dulaglutide.

Jalur-jalur degradasi yang berpotensi dialami oleh suatu produk peptida di dalam formula larutan yang diperoleh dari hasil kajian pustaka diantaranya oksidasi, hidrolisis, deamidasi,  $\beta$ -eliminasi, pertukaran disulfida, dan agregasi, dimerisasi/oligomerisasi (**Tabel 2**). Agregasi merupakan jalur degradasi yang paling sering muncul pada laporan, sebanyak 12 pustaka (60%) menyebutkan terbentuknya agregasi pada peptida yang diteliti. Agregasi dapat terjadi karena faktor intrinsik yang berkaitan dengan struktur, maupun karena faktor ekstrinsik terkait proses dan perubahan lingkungan (28). Agregasi dapat diinduksi oleh beberapa kondisi stress seperti pemanasan, pembekuan, atau pengadukan. Agregat dapat terbentuk baik melalui ikatan kovalen seperti ikatan disulfida, pembentukan dityrosine, ester, atau ikatan amida, atau ikatan non-kovalen yang terjadi melalui interaksi hidrofobik atau kompleksasi muatan (29).

**Tabel 1.** Daftar peptida terapeutik yang memiliki izin edar di Indonesia (6)

<b>Nama Peptida</b>	<b>Nama Dagang</b>	<b>Pabrikan</b>	<b>Bentuk Sediaan</b>	<b>Suhu Penyimpanan</b>
Vasopressin	Farpresin	Pratapa Nirmala	Larutan injeksi	<25°C
Oxytocin	Induxin	Kalbe Farma	Larutan injeksi	2-8°C
	Protocin	Meprofarm	Larutan injeksi	2-8°C
	Decatosin	Harsen	Larutan injeksi	2-8°C
	Oxyta	Novell Pharmaceutical Lab	Larutan injeksi	2-8°C
	Pitogin	Ethica Industri Farmasi	Larutan injeksi	2-8°C
	Syntocinon	Novartis Indonesia	Larutan injeksi	2-8°C
	Tiacinon	Tunggal Idaman Abadi	Larutan injeksi	2-8°C
	Santocyn	Sanbe Farma	Larutan injeksi	2-8°C
Somatostatin	Cyntocin	Sunthi Sepuri	Larutan injeksi	2-8°C
	Stilamin 3000	Merck Tbk	Serbuk injeksi	<25°C
	Somanovell	Novell Pharmaceutical Lab	Serbuk dan pelarut injeksi	<25°C
Calcitonin (salmon)	Somatostatin-Lyomark	Combiphar	Serbuk injeksi	<25°C
	Miacalcic	Pyridam Farma Tbk	Larutan <i>spray</i> nasal	2-8°C
	Miacalcic	Novartis Indonesia	Larutan injeksi	2-8°C
Desmopressin	Miacalcic	Novartis Indonesia	Larutan <i>spray</i> nasal	2-8°C
	Minirin Melt	Abbott Indonesia	Oral lyophilisate tablet	<30°C
	Minirin Melt	Ferring Pharmaceutical	Oral lyophilisate tablet	<30°C
	Minirin	Abbott Indonesia	Larutan <i>spray</i> nasal	<25°C
	Minirin	Ferring Pharmaceutical	Larutan <i>spray</i> nasal	<25°C
	Minirin	Abbott Indonesia	Oral tablet	<30°C
Terlipressin	Minirin	Ferring Pharmaceutical	Oral tablet	<30°C
	Terlipin	Dexa Medica	Serbuk injeksi	2-8°C
	Glypressin	Abbott Indonesia	Serbuk dan pelarut injeksi	2-8°C

<b>Nama Peptida</b>	<b>Nama Dagang</b>	<b>Pabrikan</b>	<b>Bentuk Sediaan</b>	<b>Suhu Penyimpanan</b>
	Glypressin	Ferring Pharmaceutical	Serbuk dan pelarut injeksi	2-8°C
Leuprorelin	Endrolin	Kalbe Farma	Serbuk dan pelarut injeksi	<25°C
	Divalin	Darya Varia	Serbuk dan pelarut injeksi	<25°C
	Eligard	Meprofarm	Serbuk dan pelarut injeksi	2-8°C
	Tapros	Takeda Indonesia	Serbuk dan pelarut injeksi	<25°C
	Tapros	Takeda Indonesia	Serbuk injeksi	<25°C
	Tapros 3M Depot	Takeda Indonesia	Serbuk dan pelarut injeksi	<25°C
	Tapros 3M Depot	Takeda Indonesia	Serbuk injeksi	<25°C
Enalapril	Tenaten	Coronet Crown	Oral tablet	<25°C
	Tenazide	Combiphar	Oral tablet	<25°C
	Tenace	Combiphar	Oral tablet	<25°C
Triptorelin	Decapeptyl	Dipa Pharmalab Intersains	Larutan injeksi	<25°C
	Pamorelin	Dexa Medica	Serbuk dan pelarut injeksi	<30°C
	Pamorelin	Dexa Medica	Serbuk injeksi	<30°C
Goserelin	Zoladex LA	Astra Zeneca	Larutan injeksi	<30°C
	Zoladex	Astra Zeneca	Larutan injeksi	<25°C
Lisinopril	Lipril	Otto Pharm Industries	Oral tablet	<30°C
	Noperten	Dexa Medica	Oral tablet	<30°C
	Inhitril	Bernofarm	Oral tablet	<30°C
	Tensinop	Sanbe Farma	Oral tablet	<30°C
	Odace	Darya Varia	Oral tablet	<30°C
	Tensiphar	Actavis	Oral tablet	<30°C
	Interpril	Interbat	Oral tablet	<30°C
Octreotide	Sandostatin	Novartis Indonesia	Larutan injeksi	2-8°C
	Sandostatin LAR	Novartis Indonesia	Serbuk dan pelarut injeksi	2-8°C

<b>Nama Peptida</b>	<b>Nama Dagang</b>	<b>Pabrikan</b>	<b>Bentuk Sediaan</b>	<b>Suhu Penyimpanan</b>
	Octide	Pratapa Nirmala	Larutan injeksi	2-8°C
Cetrorelix	Cetrotide	Merck Tbk	Serbuk dan pelarut injeksi	2-8°C
Atosiban	Tractocile	Abbott Indonesia	Larutan injeksi	2-8°C
	Tractocile	Abbott Indonesia	Larutan konsentrat	2-8°C
Carbetocin	Pabal	Abbott Indonesia	Larutan injeksi	<30°C
Exenatide	Byetta	Astra Zeneca	Larutan injeksi	2-8°C
	Byetta Long	Astra Zeneca	Serbuk injeksi	2-8°C
Liraglutide	Saxenda	Beta Pharmacon	Larutan injeksi	2-8°C
	Xultophy*	Beta Pharmacon	Larutan injeksi	2-8°C
	Victoza	Beta Pharmacon	Larutan injeksi	2-8°C
Lixisenatide	Lyxumia	Aventis Pharma	Larutan injeksi	2-8°C
	Soliqua*	Aventis Pharma	Larutan injeksi	2-8°C
Dulaglutide	Trulicity	Pyridam Farma Tbk	Larutan injeksi	2-8°C

\*kombinasi dengan insulin

Tabel 2. Jalur degradasi peptida dalam formulasi larutan

Jalur Degradasi	Parameter Kritis	Referensi
<b>Ketidakstabilan Kimia</b>		
Hidrolisis	pH, Suhu	(30, 31, 32)
Deamidasi	pH, Suhu	(30, 31, 33, 34, 35, 36, 37)
$\beta$ -eliminasi	Stres panas, pH	(30, 32, 38, 39)
Oksidasi	Suhu, Oksigen	(31, 32, 33, 37, 40, 41)
Pertukaran Disulfida	Oksigen Cahaya Ion logam	(34, 39)
<b>Ketidakstabilan Fisik</b>		
Aggregasi / Dimerisasi / Oligomerisasi	Stress mekanik Konsentrasi pH Ion logam ( $\text{Cu}^{2+}$ , $\text{Zn}^{2+}$ , $\text{Al}^{3+}$ )	(32, 33, 35, 37, 38, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48)

Tabel 3. Jalur degradasi peptida terapeutik di Indonesia dan strategi stabilisasinya

Peptida	Jumlah A.A.	Jalur Degradasi	Strategi Stabilisasi	A.A. terlibat	Pustaka
Oxytocin	9	Oksidasi $\beta$ -eliminasi Agregasi Deamidasi Hidrolisis Dimerisasi	pH 4,5 Buffer Asetat Buffer Citrat Buffer Aspartat Ion logam divalen Hindari cahaya	Tyr Cys Cys-Cys	(30, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 51)
Exenatide	39	Agregasi Oksidasi Deamidasi Dimerisasi Oligomerisasi	pH 4,5 Eksipien	Gly Met Asp Trp	(37, 43)
Liraglutide	30	Aggregasi Oligomerisasi	pH >7	N/A	(47)
Calcitonin (Salmon)	32	Agregasi	pH 3,3 Suhu Hindari ion logam	Cys-Cys Cys-Ser	(42)
Carbetocin	9	Agregasi Deamidasi Oksidasi Rasemisasi	pH 5,5 Antioksidan Buffer Succinate Minimalkan interaksi permukaan	Glu Gly Tyr Asn	(32, 44)

Berbagai strategi dapat digunakan untuk meningkatkan stabilitas peptida terapeutik dalam formula larutan yang beredar di Indonesia (Tabel 3). Pemilihan jenis *buffer* dan/atau penyesuaian pH larutan menjadi strategi paling utama dalam meningkatkan stabilitas peptida terapeutik dalam formulasi larutan. Jenis *buffer* dan nilai pH yang kurang tepat dapat mengkatalisis terjadinya degradasi produk. Formulasi larutan dengan pH 3 sampai 5 dilaporkan dapat meminimalkan deamidasi (49,50). Berbagai strategi lain yang dilaporkan diantaranya: kombinasi *buffer* dengan ion logam divalen, penambahan eksipien seperti antioksidan dan pengawet, menghindari paparan cahaya, serta penyimpanan pada suhu dingin. Urutan asam amino penyusun suatu peptida terapeutik juga dapat mempengaruhi terjadinya

degradasi. Pada oksitosin misalnya, jembatan disulfida Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>6</sup> rentan mengalami oksidasi yang dikatalisis oleh adanya oksigen, cahaya, dan transisi ion logam (51).

### Kesimpulan

Peptida lebih rentan mengalami degradasi dalam formulasi larutan karena memiliki ukuran yang lebih kecil dan struktur yang kurang kompleks dibandingkan dengan protein. Berbagai jalur degradasi berpotensi dialami oleh peptida terapeutik dalam formulasi larutan, diantaranya: agregasi, oksidasi, hidrolisis, deamidasi,  $\beta$ -eliminasi, pertukaran disulfida, dan dimerisasi/oligomerisasi. Agregasi menjadi jalur degradasi yang paling sering dilaporkan, sebanyak 12 pustaka (60%) menyebutkan

terbentuknya agregasi pada peptida yang diteliti. Berdasarkan pengetahuan terhadap struktur dan pemahaman jalur degradasi utama pada peptida, strategi dapat dikembangkan agar tercapai stabilisasi peptida yang memadai.

Hal terpenting dalam mendesain formulasi peptida terapeutik adalah memiliki pemahaman yang mendalam tentang urutan asam aminonya. Urutan asam amino penyusun suatu peptida dapat menggambarkan karakter dari peptida tersebut, sehingga potensi degradasi yang mungkin terjadi dapat diprediksi. Karena stabilitas peptida sangat dipengaruhi oleh nilai pH, strategi umum untuk menurunkan kecepatan degradasi peptida pada formulasi larutan bergantung pada pemilihan *buffer* untuk menjaga pH larutan yang dikehendaki. Secara umum, pH 3 sampai 5 paling optimal dalam menjaga stabilitas peptida. Strategi lain yang dapat digunakan untuk menurunkan tingkat degradasi peptida dalam formula larutan adalah dengan penambahan eksipien seperti antioksidan dan pengawet, kombinasi *buffer* dengan ion logam divalen, menghindari paparan cahaya, dan menyimpan pada suhu dingin.

Formulasi optimal untuk setiap peptida terapeutik harus dievaluasi dan disesuaikan dengan stres yang mungkin akan dihadapi peptida terapeutik saat proses produksi, distribusi dan penyimpanan. Dengan kemampuan para formulator dalam memprediksi jalur degradasi dan menyusun strategi meningkatkan stabilitas peptida terapeutik dalam formula larutan, diharapkan peptida terapeutik yang beredar di Indonesia dapat lebih stabil selama distribusi dan penyimpanan, hingga sampai kepada pasien.

### Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

### Referensi

1. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;7(5).
2. Du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG. The Synthesis of Oxytocin. *J Am Chem Soc.* 1954;76(12).
3. Lau JL, Dunn MK. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorganic Med Chem.* 2018;26(10):2700-2707.
4. Wang L, Wang N, Zhang W, et al. Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):48.
5. D'Aloisio V, Dognini P, Hutcheon GA, Coxon CR. PepTherDia: database and structural composition analysis of approved peptide therapeutics and diagnostics. *Drug Discov Today.* 2021;26(6):1409-1419.
6. BPOM. Cek Produk BPOM - BPOM RI. Accessed January 22, 2023. <http://cekbpom.pom.go.id/>
7. TMR. Peptide Therapeutics Market: Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2019-2027. Transparency Market Research. Published 2022. Accessed January 16, 2023. [www.transparencymarketresearch.com/peptide-therapeutics-market.html](http://www.transparencymarketresearch.com/peptide-therapeutics-market.html)
8. US FDA. ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin: Guidance. Published online 2021. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andas-certain-highly-purified-synthetic-peptide-drug-products-refer-listed-drugs-rdna-origin>
9. Banga AK. Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery Systems, Third Edition.; 2015.
10. Lee VHL. Peptide and Protein Drug Delivery. Marcel Dekker, Inc.; 1991.
11. Kremsmayr T, Aljnabi A, Blanco-Canosa JB, Tran HN, Emidio NB, Muttenthaler M. On the Utility of Chemical Strategies to Improve Peptide Gut Stability. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2022;65(8):6191-6206.
12. Papini AM. Peptide chemistry revolution. *Chimica Oggi/Chemistry Today.* 2012.
13. Jin L, Boyd BJ, White PJ, Pennington MW, Norton RS, Nicolazzo JA. Buccal mucosal delivery of a potent peptide leads to therapeutically-relevant plasma concentrations for the treatment of

- autoimmune diseases. *J Control Release*. 2015;199:37-44.
14. Chaudhuri P, Banerjee GB, Mandal A. Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during cesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. *Int J Gynecol Obstet*. 2010;109(1):25-29.
  15. Marciello M, Rossi S, Caramella C, Remuñán-López C. Freeze-dried cylinders carrying chitosan nanoparticles for vaginal peptide delivery. *Carbohydr Polym*. 2017;170:43-51.
  16. Fujiyama T, Oze I, Yagi H, et al. Induction of cytotoxic T cells as a novel independent survival factor in malignant melanoma with percutaneous peptide immunization. *J Dermatol Sci*. 2014;75(1):43-48.
  17. Shankar S, Shah SG, Yadav S, Chugh A. Novel corneal targeting cell penetrating peptide as an efficient nanocarrier with an effective antimicrobial activity. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021;166:216-226.
  18. Dillon C, Hughes H, O'Reilly NJ, McLoughlin P. Formulation and characterisation of dissolving microneedles for the transdermal delivery of therapeutic peptides. *Int J Pharm*. 2017;526(1-2):125-136.
  19. Kim Y, Hwang S, Khalmuratova R, et al.  $\alpha$ -Helical cell-penetrating peptide-mediated nasal delivery of resveratrol for inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Control Release*. 2020;317:181-194.
  20. Andrade F, Neves J das, Gener P, et al. Biological assessment of self-assembled polymeric micelles for pulmonary administration of insulin. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2015;11(7):1621-1631.
  21. US FDA. Lyophilization of Parenteral. 2014. Accessed December 16, 2022. <https://bit.ly/3HTGOLx>
  22. Hawe A, Poole R, Romeijn S, Kasper P, Van Der Heijden R, Jiskoot W. Towards heat-stable oxytocin formulations: Analysis of degradation kinetics and identification of degradation products. *Pharmaceutical Research*. 2009;26(7):1679-1688.
  23. BPS. Luas Daerah dan Jumlah Pulau Menurut Provinsi, 2019. Badan Pusat Statistik. Published 2019. Accessed October 24, 2020. [https://www.bps.go.id/indikator/indikator/view\\_data\\_pub/0000/api\\_pub/38/da\\_01/1](https://www.bps.go.id/indikator/indikator/view_data_pub/0000/api_pub/38/da_01/1)
  24. Putra AAP, Hartini YS. Implementasi Cara Distribusi Obat Yang Baik Pada Pedagang Besar Farmasi Di Yogyakarta. *J Farm Indones*. 2012;6(1):148-154.
  25. Agustini V, Utami W, Sumaryono W, Athiyah U, Rahem A. Evaluation of CDOB Implementation as Quality Assurance System at PBF in Surabaya. *J ILMU KEFARMASIAN Indones*. 2017;15:70-76.
  26. BPPK. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta. 2019. ISBN 978-602-373-118-3
  27. Hovgaard L, Frokjaer S, Van De Weert M. Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins. Second Edi. CRC Press; 2012.
  28. Wang W, Nema S, Teagarden D. Protein Aggregation Pathways and Influencing Factors. *Int J Pharm*. 2010.
  29. Kamberi M, Chung P, Devas R, et al. Analysis of Non-Covalent Aggregation of Synthetic hPTH (1-34) by Size-Exclusion Chromatography and The Importance of Suppression of Non-Specific Interactions for a Precise Quantitation. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2004;810(1):151-155.
  30. Wiśniewski K, Finnman J, Flipo M, Galyean R, Schteingart CD. On the Mechanism of Degradation of Oxytocin and Its Analogues in Aqueous Solution. *Pept Sci*. 2013;100(4):408-421.
  31. Pace AL, Wong RL, Zhang YT, Kao YH, Wang YJ. Asparagine Deamidation Dependence on Buffer Type, pH, and Temperature. *J Pharm Sci*. 2013;102(6):1712-1723.
  32. Malm M, Madsen I, Kjellström J. Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries. *J Pept Sci*.

- 2018;24(6):e3082.
33. Avanti C, Permentier HP, Dam A van, et al. A new strategy to stabilize oxytocin in aqueous solutions: II. Suppression of cysteine-mediated intermolecular reactions by a combination of divalent metal ions and citrate. *Mol Pharm.* 2012;9(3):554-562.
  34. Avanti C, Oktaviani NA, Hinrichs WLJ, Frijlink HW, Mulder FAA. Aspartate buffer and divalent metal ions affect oxytocin in aqueous solution and protect it from degradation. *Int J Pharm.* 2013;444(1-2):139-145.
  35. Zhu HJ, Liu D, Tran VP, et al. N-Linked Glycosylation Prevents Deamidation of Glycopeptide and Glycoprotein. *ACS Chem Biol.* 2020;15(12):3197-3205.
  36. Hagen N, Bizimana T, Kayumba PC, Khuluza F, Heide L. Stability of Oxytocin Preparations in Malawi and Rwanda: Stabilizing Effect of Chlorobutanol. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(5):2129-2141.
  37. Benet A, Halseth T, Kang J, et al. The Effects of pH and Excipients on Exenatide Stability in Solution. *Pharmaceutics.* 2021;13(8):1263.
  38. Beard R, Stucki A, Schmitt M, et al. Building bridges for highly selective, potent and stable oxytocin and vasopressin analogs. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(11):3039-3045.
  39. Ghasemisarabbadiéh M, Gizurarson S, Sveinbjörnsson BR. The effect of trehalose, antioxidants, and acetate buffer concentration on oxytocin stability. *J Pept Sci.* 2021;27(7):e3324.
  40. Ghasemisarabbadiéh M, Gizurarson S, Sveinbjörnsson BR. Effect of 18-Crown-6 on Oxytocin Stability in Aqueous Buffer Solutions. *ACS Omega.* 2021;6(8):5805-5811.
  41. Ghasemisarabbadiéh M, Sigurdsson SJ, Dong F V, Gizurarson S, Sveinbjörnsson BR. The effect of D-(+)-glucosamine, N-acetyl-D-glucosamine and tetraethylene glycol on the stability of oxytocin in aqueous solution. *Die Pharm Int J Pharm Sci.* 2021;76(10):480-483.
  42. Rastogi N, Mitra K, Kumar D, Roy R. Metal Ions as Cofactors for Aggregation of Therapeutic Peptide Salmon Calcitonin. *Inorg Chem.* 2012;51(10):5642-5650.
  43. Liang R, Zhang R, Li X, et al. Stability of exenatide in poly(D,L-lactide-co-glycolide) solutions: A simplified investigation on the peptide degradation by the polymer. *Eur J Pharm Sci.* 2013;50(3-4):502-510.
  44. Høgstædt UB, Østergaard J, Weiss T, Sjögren H, van de Weert M. Manipulating Aggregation Behavior of the Uncharged Peptide Carbetocin. *J Pharm Sci.* 2018;107(3):838-847.
  45. Ambrosio E, Podmore A, Gomes dos Santos AL, et al. Control of Peptide Aggregation and Fibrillation by Physical PEGylation. *Biomacromolecules.* 2018;19(10):3958-3969.
  46. Zhang J, Mao X, Xu W. Fibril Nucleation Kinetics of a Pharmaceutical Peptide: The Role of Conformation Stability, Formulation Factors, and Temperature Effect. *Mol Pharm.* 2018;15(12):5591-5601.
  47. Bothe JR, Andrews A, Smith KJ, Joyce LA, Krishnamachari Y, Kashi S. Peptide Oligomerization Memory Effects and Their Impact on the Physical Stability of the GLP-1 Agonist Liraglutide. *Mol Pharm.* 2019;16(5):2153-2161.
  48. Korang-Yeboah M, Ketcham S, Shih M, et al. Effect of formulation and peptide folding on the fibrillar aggregation, gelation, and oxidation of a therapeutic peptide. *Int J Pharm.* 2021;604:120677.
  49. Wang W, Martin-Moe S, Pan C, Musza L, Wang YJ. Stabilization of a polypeptide in non-aqueous solvents. *Int J Pharm.* 2008;351(1-2):1-7.
  50. Ohtake S, Kita Y, Payne R, Manning M, Arakawa T. Structural characteristics of short peptides in solution. *Protein Pept Lett.* 2013;20(12):1308-1323.
  51. Avanti C, Hinrichs WLJ, Casini A, et al. The formation of oxytocin dimers is suppressed by the zinc-aspartate-oxytocin complex. *J Pharm Sci.* 2013;102(6):1734-1741.