



E-ISSN: 2774-1710  
P-ISSN: 2302-7851



**Volume 8 No. 1**  
**Februari - Juni 2021**

BERKALA  
ILMIAH  
MAHASISWA  
FARMASI  
INDONESIA

# BIMFI

INDONESIAN PHARMACY STUDENT JOURNAL

# Susunan Pengurus

## Penyunting

Prof. Dr. apt. Berna Elya, M.Si.  
*Universitas Indonesia*  
Dr. apt. Hadi Kuncoro, S.Farm.,  
M.Farm. *Universitas Mulawarman*

## Penanggung Jawab

Damas Raja Alvinu Fajri

## Pimpinan Umum

Syafura Az-Zahra *Universitas Indonesia*

## Wakil Pimpinan Umum

Annisa Nur Rahmadhani  
*Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka*

## Pimpinan Redaksi

Sekar Arum Ayu Firsanti  
*Universitas Diponegoro*

## Sekretaris

Nasal Auni Rabbina *Universitas Indonesia*  
Ulima Sani Lathifa *Universitas Gadjah Mada*

## Bendahara

Botefilia Maharani *Universitas Indonesia*  
Visca Nevianda *Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka*

## Mitra Bestari

Prof. Dr. apt. Anas Subarnas, M.Sc.  
*Universitas Padjajaran*  
Prof. Dr. Dra. apt. Fatimawali, M.Si.  
*Universitas Samratulangi*  
Prof. Drs. Bambang Kuswandi,  
M.Sc, Ph.D. *Universitas Negeri Jember*  
Prof. Dr. Sahidin, M.Si *Universitas Halu Oleo*  
Dr. apt. Maria Immaculata Iwo  
*Institut Teknologi Bandung*  
Dr. apt. Islamudin Ahmad S.Si.,  
M.Si. *Universitas Mulawarman*  
Dr. Khairul Anam, S.Si., M.Si.  
*Universitas Diponegoro*  
Dr. Prima Endang Susilowati, M.Si.  
*Universitas Halu Oleo*  
apt. Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm.,  
M.Farm. *Universitas Negeri Jember*

## Dewan Redaksi

Galuh Zhafirah Rahmita *Universitas Indonesia*  
Dannisya Alzura *Universitas Indonesia*  
Andhini Fajriaty *Universitas Lambung Mangkurat*  
Emmanuela Stefany Sugiarto  
*Institut Teknologi Bandung*  
Lika Ginanti Febriana *Universitas Padjajaran*  
Adinda Niki *Universitas Padjajaran*

## PSDM dan LITBANG

Karina Wan Azizah  
*Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka*  
Yola Yuwananda *Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka*  
Yasmin Zulfah *Universitas Airlangga*  
Suci Hasani *Universitas Andalas*  
Noer Luthfianeu Edsyah *Universitas Indonesia*  
Fathia Yusrina *Universitas Indonesia*

## Humas dan Promosi

Chrispinus Lingga Chondro Saputro  
*Universitas Sanata Dharma*  
Dinda Galuh Margaretnasari *Universitas Mulawarman*  
Abdul Fattah Farid *Universitas Airlangga*  
Nur Hidayah Saputri *Universitas Mandala Waluya Kendari*  
Muhammad Riyadz Aqsha *Universitas Perintis Indonesia*  
Axl L L Windah *Universitas Sam Ratulangi*

## Tata Letak dan Layout

Nahdiya Rahmah *Universitas Lambung Mangkurat*  
Nahdha *Universitas Lambung Mangkurat*  
Anita Nur Azizah *Universitas Lambung Mangkurat*  
Mega Silviana *Universitas Sumatera Utara*  
Denisa Alike Masyhud *Universitas Indonesia*  
Caroline Lieanto *Universitas Gadjah Mada*

Susunan Pengurus	ii
Daftar Isi	iii
Pedoman Penulisan	v
Setitik Ilmu	xii
Sambutan Pemimpin Umum	xiii

## Penelitian

REAKSI OBAT YANG TIDAK DIKEHENDAKI (ROTD) PADA PASIEN RAWAT JALAN PENYAKIT GINJAL KRONIS TAHAP AKHIR DI KOMUNITAS PASIEN CUCI DARAH INDONESIA CABANG JAWA TIMUR : METODE CROSS SECTIONAL <i>Martanty Aditya, Muhammad Hilmi Aftoni, Feliadewi Ruth</i>	1
STUDI PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA BIOAKTIF BIJI <i>HABBATUSSAUDA</i> ( <i>Nigella sativa</i> ) TERHADAP ER $\alpha$ SEBAGAI ALTERNATIF PENGobatan KANKER PAYUDARA DALAM UPAYA PEMBERIAN DATA ILMIAH <i>THIBBUN NABAWI</i> <i>Vega Mylanda, Norman Emil Ramadhan, Rafiqah Viviani</i>	13

## Tinjauan Pustaka

NARRATIVE REVIEW: EDIBLE FILM STRIP ANTIOKSIDAN DARI EKSTRAK HERBA KELINGKIT ( <i>Malpighia coccigera</i> L.) <i>Nur Hidayah Saputri, Febby Olivary Derajathun, Yuni Fadilah Husain, Selpirahmawati Saranani</i>	25
POTENSI PENGGUNAAN <i>ESSENTIAL OIL</i> DARI TUMBUHAN DI INDONESIA DALAM MENURUNKAN BERAT BADAN <i>Prilly Mutiara Sandy</i>	37
<i>REVIEW</i> : INTERAKSI ANTARA OBAT KONVENSIONAL DAN HERBAL UNTUK DIABETES MELITUS <i>Izzah Al Mukminah, Raden Bayu Indradi</i>	56
POLIMER-POLIMER UNTUK PATCH TRANSDERMAL YANG MENGANDUNG EKSTRAK ETANOL DAUN SELEDRI ( <i>Apium graveolens</i> ) BERKHASIAT ANTIHIPERTENSI <i>Ni Kadek Ayu Pramesti, I Putu Mas Arie Pradina Putri, Ni Putu Mas Arya Shinta, I Gusti Ngurah Jemmy Anton Prasetya</i>	71

POTENSI ALGA COKLAT (*Sargassum polycystum* c. agardh) SEBAGAI PRODUK TEH  
UNTUK MENINGKATKAN IMUNITAS TUBUH  
*Natasia, Agisna Abdul Jabar*

---

80

## Pedoman Penulisan Artikel Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI)

*Scientific Journal of Indonesian Pharmacy Students*

Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI) adalah publikasi tiap enam bulanan yang menggunakan sistem seleksi *peer-review* dan redaktur. Naskah diterima oleh redaksi, mendapat seleksi validitas oleh *peer-reviewer*, serta seleksi dan pengeditan oleh redaktur. BIMFI menerima artikel penelitian asli yang berhubungan dengan kelompok bidang ilmu farmakologi, farmasetika, teknologi sediaan farmasi, farmakognosi, fitokimia, kimia farmasi, bioteknologi farmasi, artikel tinjauan pustaka, laporan kasus, artikel penyegar ilmu kedokteran dan kesehatan, advertorial, petunjuk praktis, serta editorial. Tulisan merupakan tulisan asli (bukan plagiat) dan sesuai dengan kompetensi mahasiswa farmasi.

### Kriteria artikel

- 1. Penelitian asli:** hasil penelitian asli dalam ilmu farmasi, kesehatan masyarakat, dan ilmu dasar farmasi. Format terdiri dari judul penelitian, nama dan lembaga pengarang, abstrak, dan teks (pendahuluan, metode, hasil, pembahasan/diskusi, kesimpulan, dan saran).
- 2. Tinjauan pustaka:** tulisan artikel *review*/sebuah tinjauan terhadap suatu fenomena atau ilmu dalam dunia farmasi, ditulis dengan memperhatikan aspek aktual dan bermanfaat bagi pembaca.
- 3. Laporan kasus:** artikel tentang kasus yang menarik dan bermanfaat bagi pembaca. Artikel ini ditulis sesuai pemeriksaan, analisis, dan penatalaksanaan sesuai kompetensi farmasi. Format terdiri dari pendahuluan, laporan, pembahasan, dan kesimpulan.
- 4. Artikel penyegar ilmu farmasi:** artikel yang bersifat bebas ilmiah, mengangkat topik-topik yang sangat menarik dalam dunia farmasi atau kesehatan, memberikan *human interest* karena sifat keilmiahannya, serta ditulis secara baik. Artikel bersifat tinjauan serta mengingatkan pada hal-hal dasar atau farmasi yang perlu diketahui oleh pembaca.
- 5. Editorial:** artikel yang membahas berbagai hal dalam dunia farmasi dan kesehatan, mulai dari ilmu dasar farmasi, berbagai metode terbaru, organisasi, penelitian, penulisan di bidang farmasi, lapangan kerja sampai karir dalam dunia farmasi. Artikel ditulis sesuai kompetensi mahasiswa farmasi.

6. **Petunjuk praktis:** artikel berisi panduan analisis atau tatalaksana yang ditulis secara tajam, bersifat langsung (*to the point*) dan penting diketahui oleh pembaca (mahasiswa farmasi).
7. **Advertorial:** artikel singkat mengenai obat atau kombinasi obat terbaru, beserta penelitian, dan kesimpulannya. Penulisan berdasarkan metode studi pustaka.

### **Petunjuk Bagi Penulis**

1. BIMFI hanya akan memuat tulisan asli yang belum pernah diterbitkan baik pada jurnal cetak maupun online
2. Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia yang baik dan benar, jelas, lugas, serta ringkas. Naskah diketik di atas kertas A4 dengan 1.5 spasi, kecuali untuk abstrak 1 spasi. Ketikan tidak dibenarkan dibuat timbal balik. Ketikan diberi nomor halaman mulai dari halaman judul. Batas kiri, atas, bawah, dan kanan setiap halaman adalah 4 cm, 3 cm, 3 cm dan 3 cm.
3. Naskah harus diketik dengan komputer dan harus memakai program Microsoft Word. Naskah dikirimkan langsung ke web BIMFI yang telah bersistem OJS (*Open Journal System*). Lalu, penulis harus mengisi formulir yang berisi identitas dan mengunggah surat orisinalitas.
4. Untuk keseragaman penulisan, khusus naskah **Penelitian asli** harus mengikuti sistematika sebagai berikut:
  1. Judul karangan (Title)
  2. Nama dan Lembaga Pengarang (Authors and Institution)
  3. Abstrak (Abstract)
  4. Naskah (Text), yang terdiri atas:
    - Pendahuluan (Introduction)
    - Metode (Methods)
    - Hasil (Results)
    - Pembahasan (Discussion)
    - Kesimpulan
    - Saran
  5. Daftar Rujukan (Reference)
5. Untuk keseragaman penulisan, khusus naskah **Tinjauan pustaka** harus mengikuti sistematika sebagai berikut:
  1. Judul
  2. Nama penulis dan lembaga pengarang
  3. Abstrak
  4. Naskah (Text), yang terdiri atas:
    - Pendahuluan (termasuk masalah yang akan dibahas)
    - Pembahasan
    - Kesimpulan
    - Saran

## 5. Daftar Rujukan (Reference)

6. Judul ditulis dengan huruf besar, dan bila perlu dapat dilengkapi dengan anak judul. Naskah yang telah disajikan dalam pertemuan ilmiah nasional dibuat keterangan berupa catatan kaki.
7. Nama penulis yang dicantumkan paling banyak enam orang, dan bila lebih cukup diikuti dengan kata-kata: *dkk* atau *et al.* Nama penulis harus disertai dengan asal fakultas penulis. Alamat korespondensi ditulis lengkap dengan nomor telepon dan email.
8. Abstrak harus dibuat dalam bahasa Inggris serta bahasa Indonesia. Panjang abstrak tidak melebihi 200 kata dan diletakkan setelah judul makalah dan nama penulis.
9. Kata kunci (*key words*) yang menyertai abstrak ditulis dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Kata kunci diletakkan di bawah judul setelah abstrak. Tidak lebih dari 5 kata, dan sebaiknya bukan merupakan pengulangan kata-kata dalam judul.
10. Kata asing yang belum diubah ke dalam bahasa Indonesia ditulis dengan huruf miring (*italic*).
11. Tabel
12. Gambar
13. Metode statistik
14. Ucapan terima kasih
15. Daftar rujukan disusun menurut sistem *Vancouver*, diberi nomor sesuai dengan pemunculan dalam keseluruhan teks, bukan menurut abjad. Contoh cara penulisan dapat dilihat

### 1. Artikel dalam jurnal

#### i. Artikel standar

Vega Kj, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124(11):980-3.

atau

Vega Kj, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Penulis lebih dari enam orang

Parkin Dm, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br j Cancer* 1996;73:1006-12.

#### ii. Suatu organisasi sebagai penulis

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

#### iii. Tanpa nama penulis

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

- iv. **Artikel tidak dalam bahasa Inggris**  
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hos tidligere frisk kvinne. Tidsskr Nor Laegeforen 1996;116:41-2.
- v. **Volum dengan suplemen**  
Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994;102 Suppl 1:275-82.
- vi. **Edisi dengan suplemen**  
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women`s psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996;23(1 Suppl 2):89-97.
- vii. **Volum dengan bagian**  
Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem 1995;32(Pt 3):303-6.
- viii. **Edisi dengan bagian**  
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap laceration of the leg in ageing patients. N Z Med J 1990;107(986 Pt 1):377-8.
- ix. **Edisi tanpa volum**  
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. Clin Orthop 1995;(320):110-4.
- x. **Tanpa edisi atau volum**  
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. Curr Opin Gen Surg 1993;325-33.
- xi. **Nomor halaman dalam angka Romawi**  
Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. Hematol Oncol Clin North Am 1995 Apr;9(2):xi-xii.

## 2. Buku dan monograf lain

- i. **Penulis perseorangan**  
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.
- ii. **Editor, sebagai penulis**  
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- iii. **Organisasi dengan penulis**  
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington:

The Institute; 1992.

iv. **Bab dalam buku**

Philips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: patophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.

v. **Prosiding konferensi**

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

vi. **Makalah dalam konferensi**

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

vii. **Laporan ilmiah atau laporan teknis**

1. Diterbitkan oleh badan penyanggah dana/sponsor:

Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspection; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860.

2. Diterbitkan oleh unit pelaksana

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and education issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract no.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and research.

viii. **Disertasi**

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly/access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington univ.; 1995.

ix. **Artikel dalam Koran**

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21;Sect A:3 (col. 5).

x. **Materi audiovisual**

HIV + AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year book; 1995.

### 3. Materi elektronik

#### i. Artikel journal dalam format elektronik

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: HYPERLINK <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

#### ii. Monograf dalam format elektronik

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

#### iii. Arsip computer

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

## **Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI)**

*Scientific Journal of Indonesian Pharmaceutical Students*

### ***Satu-satunya jurnal mahasiswa farmasi Indonesia***

Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI) atau *Scientific Journal of Indonesian Pharmaceutical Students* merupakan berkala ilmiah yang diterbitkan oleh Ikatan Senat Mahasiswa Farmasi Seluruh Indonesia (ISMAFARSI) setiap enam bulan sekali. Publikasi naskah dilakukan setiap bulan Juni dan Desember. Berkala ilmiah ini merupakan langkah awal ISMAFARSI dalam memenuhi kebutuhan mahasiswa farmasi terhadap jurnal ilmiah dan media publikasi naskah penelitian dan artikel ilmiah terkait ilmu kefarmasian di Indonesia. BIMFI berasaskan dari, oleh, dan untuk mahasiswa.

Kriteria jenis tulisan yang tercantum dalam BIMFI adalah penelitian asli, tinjauan pustaka, laporan kasus, artikel penyegar, editorial, petunjuk praktis, dan advertorial yang dibuat oleh mahasiswa farmasi Indonesia. Karya ilmiah yang dipublikasikan merupakan artikel terbaik yang sudah menjalani tahap penyaringan, penilaian, dan penyuntingan. Karya ilmiah yang dimuat dalam BIMFI terbagi dalam kelompok bidang ilmu, seperti Farmakologi, Farmakoterapi, Farmasetika, Teknologi Sediaan Farmasi, Farmakognosi, Fitokimia, Kimia Farmasi, Analisis Farmasi, Mikrobiologi Farmasi, dan Bioteknologi Farmasi. Karya yang dipublikasikan adalah tulisan asli (bukan plagiat) dan sesuai dengan kompetensi mahasiswa farmasi Indonesia.

Naskah yang diterima oleh jurnal BIMFI akan dikirim kepada dua mitrabestari yang ahli di bidangnya. Setiap naskah yang diterima oleh anggota redaksi akan diperiksa untuk menyesuaikan dengan ketentuan penulisan artikel di jurnal BIMFI. Selanjutnya, naskah tersebut akan melalui tahap penilaian dan *review* oleh mitra bestari. Komentar dan saran dari mitra bestari akan dikirim ke penulis untuk menanggapi ulasan mitrabestari dan mengirim kembali naskah revisi dalam waktu yang telah ditentukan. Naskah yang telah lulus tahap *review* akan disunting oleh dewan penyunting. Naskah dipublikasikan merupakan naskah yang telah melalui proses penyuntingan dari aspek tata bahasa, tanda baca, gaya cetak, dan format. Naskah yang telah lulus tahap editing sesuai waktu yang ditentukan akan dipublikasikan di jurnal BIMFI. Seluruh proses pengajuan naskah, proses *review*, hingga penerbitan dilakukan secara *online*.

# Sambutan Pemimpin Umum

*Salam dari Pimpinan Umum,  
Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Puji syukur kehadirat Allah swt. atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga *e-journal* Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI) Volume 8 No.1 tahun 2021 dapat dipublikasikan dengan tepat waktu. *E-journal* BIMFI Volume 8 No.1 ini berisi naskah penelitian dan artikel ilmiah karya mahasiswa/i farmasi Indonesia yang telah lolos tahap *review* dan penilaian oleh para mitra bestari dan disunting oleh dewan penyunting.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. apt. Berna Elya, M.Si. (Universitas Indonesia) dan Dr. apt. Hadi Kuncoro, S.Farm., M.Farm., (Universitas Mulawarman) selaku dewan penyunting. Saya juga mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. apt. Anas Subarnas, M.Sc. (Universitas Padjajaran), Prof. Dr. Dra. apt. Fatimawali, M.Si. (Universitas Samratulangi), Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc, Ph.D. (Universitas Negeri Jember), Prof. Dr. Sahidin, M.Si. (Univeristas Halu Oleo), Dr. apt. Maria Immaculata Iwo (Institut Teknologi Bandung), Dr. apt. Islamudin Ahmad, S.Si., M.Si. (Universitas Mulawarman), Dr. Khairul Anam, S.Si., M.Si. (Universitas Diponegoro), Dr. Prima Endang Susilowati, M.Si. (Universitas Halu Oleo), dan apt. Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., M.Farm. (Universitas Negeri Jember) selaku mitra bestari.

Ucapan terimakasih saya sampaikan kepada seluruh pengurus BIMFI 2020—2022 yang terdiri atas tim redaksi, tim tata letak dan *layout*, tim humas dan promosi, tim PSDM dan litbang, serta divisi sekretaris dan bendahara yang telah memberikan kontribusi terbaik sehingga *e-journal* ini dapat terbit tepat waktu. Ucapan terimakasih pula saya sampaikan kepada Widia Tri Utami selaku Staff Ahli PSE Ismafarsi dan Damas Raja Alvinu Fajri selaku Sekretaris Jendral Ismafarsi beserta jajarannya yang telah memberikan dukungan morel dan materiel terhadap *e-journal* BIMFI. Semoga *e-journal* ini dapat memberi kebermanfaatan di bidang ilmu pengetahuan khususnya bidang kefarmasian.

#BIMFI2020-2022

#Goforthwrite

*Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Syafura Az-Zahra

## REAKSI OBAT YANG TIDAK DIKEHENDAKI (ROTD) PADA PASIEN RAWAT JALAN PENYAKIT GINJAL KRONIS TAHAP AKHIR DI KOMUNITAS PASIEN CUCI DARAH INDONESIA CABANG JAWA TIMUR : METODE CROSS SECTIONAL

Martanty Aditya<sup>1,a</sup>, Muhammad Hilmi Aftoni<sup>1</sup>, Feliadewi Ruth<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi  
Universitas Ma Chung, Malang, Indonesia

<sup>a</sup>Email Korespondensi: martanty.aditya@machung.ac.id

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki (ROTD) merupakan efek samping yang timbul dari penggunaan obat dengan dosis normal. ROTD dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup, peningkatan frekuensi ke dokter dan kematian. Kejadian ROTD pada penderita Penyakit Ginjal Kronis (PGK) tahap akhir terutama pada pasien rawat jalan belum banyak diteliti. Penderita PGK memiliki risiko lebih besar mengalami ROTD dikarenakan pada penderita PGK tahap akhir, ginjal mengalami penurunan fungsi ginjal dan obat yang dikonsumsi dapat terakumulasi dalam tubuh. Dilakukan penelitian untuk mengetahui kejadian ROTD pada pasien rawat jalan Pasien PGK tahap akhir.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan rancangan *cross sectional*. Data demografis dan status ROTD dikumpulkan melalui Lembar Pengumpul Data (LPD). Data penggunaan obat akan dikelompokkan menjadi obat yang berpotensi ROTD dan obat yang tidak berpotensi ROTD, kemudian dilakukan analisis dengan uji *Chi-square* untuk mengetahui ada tidaknya korelasi antara obat yang berpotensi ROTD dengan kejadian ROTD pada pasien rawat jalan PGK tahap akhir.

**Hasil:** Penelitian ini mendapatkan 62 responden yang memenuhi inklusi. Dari uji antara hasil karakteristik dan kejadian ROTD diketahui bahwa ada korelasi antara alergi dengan kejadian ROTD ( $p=0,018$ ). Berdasarkan hasil uji *Chi-square* antara penggunaan obat yang berpotensi ROTD dengan kejadian ROTD pada pasien rawat jalan tahap akhir tidak memiliki korelasi (nilai  $p=0,812$ ).

**Kesimpulan:** Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada korelasi antara obat yang berpotensi ROTD dengan kejadian ROTD pada pasien rawat jalan PGK tahap akhir (nilai  $p=0,812$ ).

**Kata Kunci:** Hemodialisis, PGK, pasien rawat jalan, ROTD, alergi

### ABSTRACT

**Introduction:** Adverse Drug Reaction (ADR) is a side effect arising from the use of drugs with normal doses. ADR might decrease quality of life, increase frequency to doctor, and death. ADR in patients with End-Stage Renal Disease (ESRD) has not been much studied. ESRD have a greater risk of experiencing ADR because the kidneys have decreased and the drugs can accumulate in the body. Study was conducted to determine the incidence of ADR in outpatients in the final stage of ESRD.

**Methods:** This study use cross sectional method. Demographic data and ADR status were collected from members of the Indonesian Dialysis Patient Community in East Java. Drug data had grouped into drugs that potential and no potential for ADR, then an analysis with

a Chi-square test to find correlation of potential ROTD drugs and the incidence of ADR in outpatients in ESRD.

**Result:** There are 62 respondents in this study who fulfilled the inclusion. From the test between the characteristic and ADR is a correlation between allergies and ADR ( $p = 0.018$ ). Based on the results of the Chi-square test between the use of potential ADR drugs with the incidence of ADR in outpatients in the final stage of the patient did not have a correlation ( $p$  value = 0.812).

**Conclusion:** From this study it can be concluded that there is no correlation between potential ROTD drugs with the incidence of ROTD in end-stage CKD outpatients ( $p = 0.812$ ).

**Keywords:** ADR, ESRD, Hemodialysis, outpatients, allergies

## PENDAHULUAN

Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki (ROTD) adalah reaksi yang tidak diinginkan dari obat yang terjadi selama penggunaan klinis dengan dosis umum. ROTD memiliki dampak yang merugikan seperti penurunan kualitas hidup, meningkatkan frekuensi kunjungan ke dokter, memperpanjang perawatan di rumah sakit hingga kematian<sup>[1]</sup>. ROTD juga menyebabkan efek psikologis seperti menurunnya kepercayaan masyarakat pada dokter dan mencari pilihan pengobatan sendiri<sup>[2]</sup>. Sekitar 5% pemeriksaan di rumah sakit disebabkan oleh ROTD dan sekitar 10% - 20% dari pasien rawat inap mengalami minimal satu ROTD selama mereka tinggal di rumah sakit. Pasien rawat inap yang mengalami kematian akibat ROTD sebanyak 0,1%-0,3%<sup>[2]</sup>.

Dari segi biaya, ROTD bertanggung jawab 5%-10% biaya perawatan rumah sakit<sup>[1]</sup>. ROTD harus cepat diidentifikasi dan dikelola untuk membatasi efek dari ROTD pada pasien. Diagnosis klinis yang disebabkan oleh ROTD tidak mudah diidentifikasi dan memerlukan tes laboratorium atau prosedur tambahan untuk mendiagnosa ROTD yang

dialami<sup>[2]</sup>. Dalam beberapa penelitian, ditemukan adanya peningkatan ROTD pada pasien usia lanjut. Hal ini dikarenakan adanya rejimen multi obat, komplikasi penyakit, perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik yang berhubungan dengan usia<sup>[1]</sup>.

Penderita PGK umumnya disertai dengan komorbid atau penyakit penyerta dan pemberian terapi obat lebih dari satu obat yang dapat menyebabkan perubahan parameter farmakokinetik dan farmakodinamiknya terutama pasien diatas 60 tahun<sup>[3]</sup>. Oleh karena itu, diperlukannya tenaga kefarmasian untuk mengevaluasi penggunaan terapi obat sehingga pasien tidak mengalami ROTD. Dalam Pemantauan Terapi Obat (PTO), apoteker memastikan terapi obat yang aman, efektif, dan rasional bagi pasien serta meningkatkan efektivitas terapi dan meminimalkan risiko ROTD. Selain itu, apoteker juga mendeteksi adanya kejadian ESO dan ROTD, mengidentifikasi obat dan pasien yang mempunyai risiko tinggi mengalami ESO atau ROTD, mengevaluasi laporan ESO, mendiskusikan dan mendokumentasikan ESO atau ROTD<sup>[4]</sup>.



Dalam penelitian ini, diperlukan penelitian terdahulu yang berkaitan sebagai acuan dan landasan. Penelitian terdahulu juga berguna sebagai perbandingan. Penelitian mengenai ROTD pada PGK masih belum dilakukan di Indonesia. Namun, peneliti menemukan penelitian mengenai ROTD di Indonesia yang dapat dijadikan referensi. Landasan dari penelitian ini, peneliti menggunakan beberapa penelitian dari luar negeri yang membahas mengenai ROTD pada PGK.

## METODE

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah berusia di atas 30-79 tahun, dapat menjelaskan atau memiliki riwayat medis yang jelas, mengonsumsi obat dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah pasien tidak memenuhi kriteria inklusi. Teknik sampel yang dilakukan menggunakan non-probabilitas (*non-probability sampling*) yaitu sampling konveniens. Sampling konveniens (*convenience sampling*) adalah teknik sampling non-random yang sampel penelitiannya diambil berdasarkan kenyamanan sampel<sup>[5]</sup>.

Pengambilan data dilakukan menggunakan Lembar Pengumpul Data yang terdapat "Form Kesiediaan Penelitian" yang harus disetujui responden sebelum mengisi Lembar Pengumpul Data. Data karakteristik dianalisis secara deskriptif dan independen dan dependen dari

penelitian ini diuji menggunakan uji Chi-square dan uji Spearman Rank.

## HASIL PENELITIAN

Sebanyak 62 responden memenuhi kriteria inklusi. Data tersebut menampilkan data karakteristik, data penggunaan obat yang diuji korelasinya dengan data kejadian ROTD. Karakteristik responden penelitian direpresentasikan pada tabel 1. Responden yang didapatkan dalam penelitian ini tidak merata antara pria dan wanita dimana responden wanita lebih banyak dengan karakteristik umur paling banyak pada umur 40-49 tahun. Rata-rata responden telah melakukan hemodialisis selama 1-3 tahun dan sebagian besar melakukan aktivitas ringan pada sehari-harinya. Sebagian besar responden tidak merokok, tidak rutin mengonsumsi kopi, teh dan jamu. Semua responden tidak ada yang rutin mengonsumsi alkohol. Responden Sebagian besar memiliki waktu tidur 4-6 jam/hari. Sebagian besar masuk rumah sakit sebanyak 1-3 kali per tahun. Nilai IMT Sebagian besar responden sebesar 18,5-22,9 yang dikategorikan sebagai IMT normal. Responden yang ada dalam penelitian ini sebagian besar tidak mengalami alergi dan rutin mengonsumsi obat dan multivitamin 1-2 jenis.

Nilai sig. antara alergi dan kejadian ROTD adalah 0,018 ( $<0,05$ ) sehingga terdapat korelasi. Kategori alergi dibagi menjadi dua kelompok yaitu tidak mengalami alergi dan mengalami alergi. Kelompok yang paling banyak dalam



karakteristik adalah responden yang tidak mengalami alergi dan tidak mengalami ROTD sebanyak 60 orang dengan persentase 64,5%. Jika dilihat dari frekuensinya, responden yang tidak memiliki alergi tidak mengalami ROTD. Alergi yang dialami adalah ikan laut, makanan kemasan, udara dingin, debu, obat seperti antibiotik, obat penurun asam dan ibuprofen.

Pasien yang mengalami ROTD dalam responden berjumlah 18 orang. Kejadian ROTD yang paling banyak dialami oleh responden adalah gejala nyeri pada daerah persendian. Kejadian ROTD yang terjadi pada responden adalah kadang-kadang pusing, kadang-kadang gatal, rambut rontok, nyeri dada, diare, konstipasi, mudah lelah dan gampang kram.

Responden yang terdapat dalam penelitian ini terdapat 4 orang mengonsumsi jamu produksi pabrik dan 13 orang yang minum jamu racikan sendiri. Jamu produk pabrik yang dikonsumsi oleh responden antara lain VIP albumin dan sarikutuk. Sedangkan jamu racikan yang dikonsumsi responden adalah rebusan empon-empon, rendaman rempah-rempah, rebusan jahe dan serai. Responden mengonsumsi jamu paling sering 2 kali sehari dan paling jarang 1x sebulan.

Dalam kategori makanan yang dihindari, semua responden menghindari buah belimbing. Makanan lainnya yang dihindari adalah makanan kemasan,

buah berkalium tinggi, sayuran yang berkalium tinggi, makanan berlemak dan ikan laut.

Terdapat 38 responden yang memiliki penyakit penyerta atau komorbid. Penyakit penyerta yang dialami responden adalah hipertensi, diabetes, asam lambung, hipotensi, penyakit jantung, lever, asam urat, infeksi paru dan anemia. Jumlah responden yang mengalami hipertensi adalah 23 orang, penyakit diabetes 7 orang, asam lambung 4 orang, hipotensi 3 orang, penyakit jantung 2 orang, lever 2 orang, asam urat 1 orang, infeksi paru 1 orang, anemia 1 orang.

Untuk menganalisis ada tidaknya hubungan antara obat yang berpotensi ROTD dengan kejadian ROTD, dilakukan uji *Chi-square*. Hasil dari uji kontingensi *Chi-square* menunjukkan p value dari uji *Chi-square* ini 0,812 dimana  $> 0,05$ . Sehingga tidak ada korelasi antara obat berpotensi ROTD dengan kejadian ROTD dan obat lainnya yang tidak berpotensi ROTD juga dapat menyebabkan ROTD. Responden mengonsumsi obat yang berpotensi ROTD tidak selalu mengalami ROTD dan responden yang tidak mengonsumsi obat yang berpotensi ROTD tidak menjamin bahwa responden tersebut tidak akan mengalami ROTD.

Data penggunaan obat yang digunakan oleh responden dibagi menjadi 13 kelompok obat yaitu analgesik non opioid, anti-angina, antibiotik, anti-

epilepsi, anti-hipertensi, anti-histamin, anti-rematik, anti-tukak, elektrolit, mineral, insulin, penurun-lipid dan vitamin. Setiap kelompok obat akan dibagi lagi sesuai dengan farmakologi obat tersebut. Dari 13 golongan obat, kemudian dibagi menjadi golongan obat yang berpotensi ROTD dipresentasikan pada tabel 2 dan tidak berpotensi ROTD yang akan dipresentasikan pada tabel 3.

Dalam penelitian, hanya ada satu responden mengonsumsi antibiotik yaitu penisilin. Antibiotik penisilin dapat memberikan efek hipertensi. Dalam penelitian ini responden yang mengonsumsi penisilin mengalami efek ROTD berupa gatal-gatal. Obat golongan antihipertensi yang dikonsumsi responden dalam penelitian ini adalah golongan alfa-blocker, ACEi, ARA II, Beta Bloker, CCB dan agonis reseptor alfa sentral. Responden yang mengonsumsi alfa-blocker dan ACEi tidak mengalami kejadian ROTD. Sedangkan responden yang mengonsumsi ARA II mengalami kejadian ROTD berupa kadang-kadang nyeri bagian dada bawah, rambut rontok dan susah BAB. Untuk responden yang menggunakan beta-blocker mengalami efek ROTD berupa gatal-gatal dan kadang-kadang nyeri pada bagian dada bawah. Obat CCB terdapat tiga responden yang mengalami ROTD berupa rambut rontok, kadang-kadang timbul gatal dan diare. Efek ROTD yang ditimbulkan oleh agonis reseptor alfa sentral dalam penelitian ini adalah

rambut rontok. Dalam penelitian ini responden yang mengonsumsi obat golongan diuretik mengalami efek samping berupa nyeri pada bagian dada kiri, rambut rontok dan gatal-gatal. Hasil penelitian ini ada 5 orang yang mengonsumsi obat golongan PPI dan 3 diantaranya mengalami ROTD. Obat yang dikonsumsi oleh ketiga responden mengalami ROTD adalah omeprazole. Ketiga responden dalam penelitian ini mengalami efek ROTD berupa nyeri pada bagian persendian, gatal-gatal dan rambut rontok. Lalu pada penelitian ini, responden yang mengonsumsi mineral mengalami efek ROTD berupa sakit kepala, mudah lelah dan kadang-kadang muncul nyeri pada bagian dada.

Responden dalam penelitian ini mengonsumsi hematinic golongan ferro fumarat, vitamin B9 atau asam folat dan vitamin B12. Efek ROTD yang dialami responden yang mengonsumsi ferro fumarate adalah mudah lelah, efek ROTD akibat mengonsumsi vitamin B9 adalah diare, mudah lelah, rambut rontok. Efek samping yang dialami responden saat mengonsumsi vitamin B12 adalah gatal-gatal dan rambut rontok.

Terdapat jenis obat yang berpotensi menimbulkan ROTD dalam penelitian ini namun tidak menyebabkan ROTD yaitu jenis elektrolit dan anti-lipemika. Responden yang mengonsumsi kalium oral hanya 2 orang dan tidak mengalami ROTD. Efek ROTD yang dialami adalah petechiache dimana muncul bintik-bintik



kecil berwarna merah atau ungu pada kulit. Hal ini disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah kecil pada kulit. Dalam penelitian ini, responden yang mengonsumsi obat golongan statin hanya 1 orang dan tidak mengalami kejadian ROTD.

Terdapat beberapa obat yang tidak berpotensi menimbulkan ROTD namun menimbulkan efek ROTD pada responden. Obat-obat tersebut adalah obat anti-angina, antagonis reseptor H<sub>2</sub>, vitamin C dan vitamin neutropik. Dalam penelitian responden yang mengonsumsi obat anti-angina golongan nitrat mengalami efek ROTD berupa nyeri pada bagian dada dan konstipasi. Responden yang mengonsumsi obat golongan antagonis kalsium mengalami efek ROTD berupa nyeri pada bagian dada. Responden yang mengonsumsi anatgonis reseptor H<sub>2</sub> berjumlah 2 orang

dan keduanya mengalami efek ROTD berupa gatal-gatal dan rambut rontok. Responden yang mengonsumsi vitamin C mengalami efek ROTD berupa linu pada sendi. Sedangkan responden yang menggunakan vitamin neurotropik mengalami efek ROTD berupa mudah lelah.

Hasil penelitian ini mengatakan bahwa tidak ada hubungan antara obat berpotensi ROTD dengan kejadian ROTD ( $p < 0,05$ ; nilai  $p = 0,812$ ). Namun dalam penelitian ditemukan bahwa ada hubungan antara golongan obat yang dikonsumsi dengan kejadian ROTD ( $p < 0,05$ ; nilai  $p = 0,025$ ). Hal ini dikarenakan dalam penelitian ini terdapat responden yang mengonsumsi obat yang berpotensi ROTD namun cenderung tidak mengalami ROTD dan sebaliknya. Dalam penelitian ini sebagian besar respondennya berada

**Tabel 1** Tabel karakteristik Responden dengan uji *Chi-square*

No	Karakteristik	ROTD (n=18)	Tidak ROTD (n=44)	<i>p value</i>
1.	<b>Jenis Kelamin</b>			0,526
	Pria	7 (11,3%)	21 (33,9%)	
	Wanita	11 (17,7%)	23 (37,1%)	
2.	<b>Mengonsumsi Jamu pabrik</b>			0,854
	Tidak Mengonsumsi	17 (27,4%)	41 (66,1%)	
	Mengonsumsi	1 (1,6%)	3 (4,8%)	
3.	<b>Mengonsumsi Jamu racikan</b>			0,400
	Tidak Mengonsumsi	13 (21,0%)	36 (58,1%)	
	Mengonsumsi	5 (8,1%)	8 (12,9%)	

4.	<b>Mengonsumsi Alkohol</b>			-
	Tidak Mengonsumsi	18 (29,0%)	44 (71,0%)	
	Mengonsumsi	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
5.	<b>Alergi</b>			0,018*
	Tidak mengalami alergi	12 (19,4%)	40 (64,5%)	
	Mengalami alergi	6 (9,7%)	4 (6,5%)	

(\*) = adanya hubungan antara alergi dan ROTD

**Tabel 2** Tabel karakteristik Responden dengan uji *Spearman Rank*

No	Karakteristik	ROTD (n=18)	Tidak ROTD (n=44)	Sig. value	Correlationn Coefficient
1.	<b>Usia</b>			0,296	-0,135
	30-39 Tahun	6 (9,7%)	18 (29,0%)		
	40-49 Tahun	6 (9,7%)	19 (30,6%)		
	50-59 Tahun	5 (8,1%)	5 (8,1%)		
	60-69 Tahun	1 (1,6%)	2 (3,2%)		
2.	<b>Lama Hemodialisa</b>			0,873	0,021
	1-3 Tahun				
	3,1-6 Tahun	11 (17,7%)	27 (43,5%)		
	6,1-9 Tahun	6 (9,7%)	11 (17,7%)		
	9,1-12 Tahun	0 (0,0%)	5 (8,1%)		
		1 (1,6%)	1 (1,6%)		
3.	<b>Aktivitas</b>			0,574	-0,073
	Ringan	4 (6,5%)	12 (19,4%)		
	Sedang	13(21,0%)	31 (50,0%)		
	Berat	1 (1,6%)	1 (1,6%)		
4.	<b>Merokok</b>			0,837	-0,027
	Tidak Merokok	17(27,4%)	42 (67,7%)		
	1-3 batang	0 (0,0%)	1 (1,6%)		
	4-6 batang	0 (0,0%)	1 (1,6%)		
	7-9 batang	1 (1,6%)	0 (0,0%)		
5.	<b>Mengonsumsi Kopi</b>			0,811	-0,031
	Tidak mengonsumsi				
	Kopi	16(25,8%)	40 (64,5%)		
	1-3 gelas	2 (3,2%)	4 (6,5%)		

6.	<b>Mengonsumsi Teh</b>			0,583	-0,071
	Tidak mengonsumsi teh 1-3 gelas	8 (12,9%)	23 (37,1%)		
		10(16,1%)	21 (33,9%)		
7.	<b>Waktu Tidur</b>			0,638	0,061
	0-3 jam	1 (1,6%)	4 (6,5%)		
	4-6 jam	12 (19,4%)	24 (38,7%)		
	7-9 jam	5 (8,1%)	14 (22,6%)		
	10-12 jam	0 (0,0%)	2 (3,2%)		
8.	<b>Frekuensi Rawat Inap</b>			0,404	-0,108
	0 kali/tahun	5 (8,1%)	19 (30,6%)		
	1-3 kali/tahun	10(16,1%)	18 (29,0%)		
	4-6 kali/tahun	3 (4,8%)	5 (8,1%)		
	10-12 kali/tahun	0 (0,0%)	2 (3,2%)		
9.	<b>Kategori IMT</b>			0,204	0,164
	< 18,5	4 (6,5%)	6 (9,7%)		
	18,5-22,9	10(16,1%)	21 (33,9%)		
	23-24,9	1 (1,6%)	6 (9,7%)		
	25-29,9	3 (4,8%)	9 (14,5%)		
	>30	0 (0,0%)	2 (3,2%)		
10.	<b>Jumlah Komorbid</b>			0,894	-0,017
	0				
	1	7 (11,3%)	17 (27,4%)		
	2	8 (12,9%)	21 (33,9%)		
	3	2 (3,2%)	5 (8,1%)		
		1 (1,6%)	1 (1,6%)		
11.	<b>Jumlah Obat dan multivitamin yang dikonsumsi</b>			0,810	0,031
	1-2				
	3-4	13(72,2%)	29 (65,9%)		
	5-6	1 (5,6%)	8 (18,2%)		
	7-8	3 (16,7%)	5 (11,4%)		
		1 (5,6%)	2 (4,5%)		

**Tabel 3** Karakteristik penggunaan obat tidak berpotensi ROTD yang dikonsumsi responden terhadap kejadian ROTD

<b>Golongan Obat</b>	<b>ROTD</b>	<b>Tidak ROTD</b>
<b>Analgesik</b>		
Asetaminofen	0 (0,0%)	2 (1,9 %)
NSAID	2 (4,4%)	0 (,0,0%)
<b>Antibiotik</b>		
Penisilin	1 (2,2%)	0 (0,0%)
<b>Antihipertensi</b>		
Alfa-blocker	0 (0,0%)	1 (1,0%)
ACE-inhibitor	0 (0,0%)	2 (1,9%)
ARA II	3 (6,7%)	2 (1,9%)
Beta Blocker	2 (4,4%)	3 (2,9%)
CCB	3 (6,7%)	22 (21,0%)
Agonis Reseptor Alfa sentral	1 (2,2%)	2 (1,9%)
Loop Diuretik	3 (6,7%)	0 (0,0%)
<b>Anti-lipemika</b>		
Statin	0 (0,0%)	1 (1,0%)
<b>Anti-tukak</b>		
PPI	3 (6,7%)	2 (1,9%)
<b>Elektrolit</b>		
Kalium Oral	0 (0,0%)	2 (1,9%)
<b>Vitamin</b>		
Ferro Fumarat	3 (6,7%)	11 (10,5%)
Vitamin b9	3 (6,7%)	12 (11,4%)
Vitamin b12	2 (4,4%)	2 (1,9%)

**Tabel.4** Karakteristik penggunaan obat tidak berpotensi ROTD yang dikonsumsi responden terhadap kejadian ROTD

<b>Golongan Obat</b>	<b>ROTD</b>	<b>Tidak ROTD</b>
<b>Anti-angina</b>		
Golongan Nitrat	2 (4,4%)	0 (0,0%)
Antagonis Kalsium	1 (2,2%)	0 (0,0%)
<b>Anti-epilepsi</b>		
Gabapentin	0 (0,0%)	1 (1,0%)
<b>Anti-Histamin</b>		

Antihistamin H1 generasi kedua	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Antihistamin H3	0 (0,0%)	1 (1,0%)
<b>Antirematik</b>		
Penghambat Xanthine-oxidase	0 (0,0%)	4 (3,8%)
<b>Anti-tukak</b>		
Antagonis reseptor H2	2 (4,4%)	0 (0,0%)
<b>Mineral</b>		
Pengikat Fosfat	7 (15,6%)	12 (11,4%)
<b>Insulin</b>		
Insulin kerja panjang	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Insulin kerja pendek	0 (0,0%)	2 (1,9%)
<b>Vitamin</b>		
Epoetin Alfa	0 (0,0%)	3 (2,9%)
<i>Recombinant Human Erythropoietin</i>	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Vitamin C	1 (2,2%)	1 (1,0%)
Vitamin neutropik	5 (11,1%)	12 (11,4%)
Vitamin neutropik injeksi	1 (2,2%)	4 (3,8%)

ROTD seperti golongan nitrat (1 responden), antagonis kalsium (1 responden), dan antagonis H2 (2 responden). Empat responden yang mengalami ROTD walaupun tidak mengonsumsi obat yang berpotensi mengalami ROTD karena keempat responden tersebut mengonsumsi dua sampai tujuh obat dan mengonsumsi obat yang berpotensi ROTD.

## PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini didapatkan 62 responden yang memenuhi inklusi. Setelah karakteristik responden dianalisis menggunakan uji deskriptif diketahui bahwa alergi mempengaruhi kejadian ROTD. Dimana pasien yang tidak mengalami alergi tidak mengalami kejadian ROTD ( $p=0,018$ ). Dalam penelitian ini, alergi yang dialami oleh

responden adalah ikan laut, makanan kemasan, udara dingin, debu, obat seperti antibiotik, obat penurun asam dan ibuprofen. Alergi merupakan salah satu faktor yang dapat memperbesar risiko kejadian ROTD<sup>[6]</sup>.

Alergi atau yang biasa disebut dengan hipersensitivitas adalah reaksi yang timbul saat sistem kekebalan tubuh berusaha melindungi jaringan tubuh yang normal yang mengalami cedera namun hal ini justru menimbulkan reaksi yang berlebihan. Reaksi ini melibatkan antibodi, limfosit dan sel lainnya. Reaksi alergi dapat dipicu oleh alergen atau antigen tertentu<sup>[7]</sup>. Apabila suatu alergen masuk ke dalam tubuh yang memiliki alergi maka limfosit-B akan membentuk antibodi dari tipe IgE (regain) dan berikatan dengan sel mast tanpa

menimbulkan gejala. Ketika ada antigen yang memiliki struktur yang mirip memasuki peredaran maka IgE akan mengenali dan berikatan dengan antigen tersebut. Sehingga membran sel mast pecah dan menimbulkan reaksi alergi. Alergi yang terjadi akibat makanan dapat terjadi akibat protein yang terkandung pada makanan berlangsung melalui IgE dan pelepasan mediator [8]. Alergi yang terjadi pada obat melibatkan IgE atau reaksi hipersensitivitas cepat dengan berbagai mekanisme. Reaksi dari alergi obat dapat menghilang sendiri setelah penghentian obat namun apabila sudah terbentuk kompleks imun maka dapat diberikan obat antihistamin (jika terdapat urtikaria, angioedema dan pruritus) dan dipertimbangkan untuk pemberian kortikosteroid [9]. Sehingga responden yang memiliki alergi memiliki kemungkinan untuk mengalami ROTD.

## KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada korelasi antara penggunaan obat yang berpotensi ROTD dengan kejadian ROTD (nilai  $p=0,812$ ). Peneliti menyarankan apabila terdapat penelitian lanjutan mengenai kejadian ROTD pada penyakit gagal ginjal kronis, pengambilan data penelitian dilakukan di rumah sakit agar mencocokkan data dengan rekam medis. Agar dapat membandingkan kejadian ROTD pada PGK berdasarkan jenis kelamin, dibutuhkan penelitian lanjutan untuk mengklarifikasi pasien berdasarkan jenis kelamin, kelompok mana yang lebih

sering mengalami kejadian ROTD. Sehingga dapat diketahui apakah ada korelasi antara jenis kelamin dengan kejadian ROTD.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ariani, S. Stop Gagal Ginjal dan Gangguan Ginjal Lainnya. Yogyakarta: Istana Media; 2016
2. Christianie, M., Setiati, S., Trisna, Y. dan Andrajati, R. Kejadian Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki yang Menyebabkan Pasien Usia Lanjut Dirawat di Ruang Perawatan Penyakit Dalam Instalasi Rawat Inap B Rumah Sakit DR. Cipto Mangunkusumo. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Osa/vuosikerta V.2008; 139; 2008
3. Danial, M., Hassali, M. A., Ong, L. M. dan Khan, A. H. Survivability of hospitalized chronic kidney disease (CKD) patients with moderate to severe estimated glomerular filtration rate (eGFR) after experiencing adverse drug reactions (ADRs) in a public healthcare center: a retrospective 3 year study. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2018; 19(52): 1-12.  
<https://bmcpharmacoltoxcol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40360-018-0243-0>
4. Gallieni, M. dan Cancarini, G. Drugs in the elderly with chronic kidney disease: beware of potentially inappropriate medications. *Nephrol Dial*



- Transplant, Osa/vuosikerta. 2014; 30: 342-244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24923769/>
5. Harlan, J. dan Sutjiati, R. Metodologi Penelitian Kesehatan. 2. Jakarta: Penerbit Gunadarma.2018.
  6. Hassan, Y., Al Ramahi, R. J., Aziz, N. A. dan Ghazali, R. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2010; 48(9): 571-576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860910/>
  7. Henry Ford Health System. Chronic Kidney Disease. 7.0 toim. AS Michigan: Dinamic Marketing, LLC; 2017.
  8. Herawati, F. dan Utomo, A. Analisis Risiko Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki pada Pasien Lanjut. Jurnal Farmasi Klinik Indonesia.2006; 5(2); 98-105. <http://repository.ubaya.ac.id/27943/>
  9. Kareem, S. A., Sridhar, S. B. dan Shetty, M. S. Intensive Monitoring of Adverse Drug Reactions in Nephrology Unit of Tertiary Care Teaching Hospital. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2019; 30(5); 1075-1083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31696846/>
  10. Pengurus Ikatan Apoteker Indonesia, Peraturan Organisasi Tentang Standar Pratik Apoteker Indonesia, Jakarta: Ikatan Apoteker Indonesia. 2014.
  11. Robbins. Buku Ajar Patofisiologi Edisi 9. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2014.
  12. Schatz, S. dan Weber, R. Adverse Drug Reactions. PSAP. 2015; 229-267 5. <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B2.SampleChapter.pdf>.
  13. Sharif-Askari, F., Sulaiman, S., Sharif-Askari, N. dan Hussain, A. Development of an Adverse Drug Reaction Risk Assessment Score among Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease. PLOS ONE. 2014; 9(4); 1-8. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0095991>
  14. WHO. The use of the WHO- UMC system for standardised case causality assessment. [Internet]; 2018. Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf)

## STUDI PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA BIOAKTIF BIJI *HABBATUSSAUDA (Nigella sativa)* TERHADAP ER $\alpha$ SEBAGAI ALTERNATIF PENGOBATAN KANKER PAYUDARA DALAM UPAYA PEMBERIAN DATA ILMIAH *THIBBUN NABAWI*

Vega Mylanda<sup>1a</sup>, Norman Emil Ramadhan<sup>1</sup>, Rafiqah Nur Viviani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok

<sup>a</sup>Email Korespondensi: vegamyland@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Reseptor Estrogen  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) merupakan salah satu target reseptor utama dari pengobatan kanker payudara, sehingga penghambat ER $\alpha$  adalah salah satu obat yang paling potensial dalam pengobatan kanker payudara. Pencarian terhadap molekul penghambat ER $\alpha$  dapat ditemukan pada senyawa dari tanaman tradisional, seperti misalnya *habbatussauda (Nigella sativa)*. *Habbatussauda* telah dijelaskan pada *Thibbun Nabawi* sebagai tumbuhan yang dapat mengobati segala penyakit, namun masih belum ada penelitian yang menjelaskan senyawa dalam *habbatussauda* sebagai penghambat ER $\alpha$ . *Habbatussauda* diketahui memiliki beberapa kandungan senyawa yang memiliki aktivitas farmakologis, seperti antioksidan dan antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi dan interaksi dari senyawa yang terkandung dalam *habbatussauda* sebagai pengobatan baru kanker payudara dengan target ER $\alpha$ .

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode penambatan molekuler dengan peranti lunak AutoDock 4.2 dengan metode pencarian *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA). Penambatan molekuler dikenal ilmuwan sebagai metode yang cepat dan hemat biaya.

**Hasil:** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa stigmasterol dalam *habbatussauda* berpotensi sebagai inhibitor ER $\alpha$  dengan nilai  $\Delta G$  sebesar -10,14 kkal/mol dan  $K_i$  sebesar 36,99 nM.

**Kesimpulan:** Penelitian ini menunjukkan bahwa stigmasterol merupakan kandidat potensial sebagai inhibitor ER $\alpha$  yang baru. Selain itu, penelitian ini mendapatkan beberapa residu asam amino yang diduga penting dalam aktivitas penghambatan ER $\alpha$ , yaitu Leu346, Glu353, Leu387, dan Arg394, serta memberikan bukti ilmiah bahwa senyawa kimia dalam *Nigella sativa* memiliki potensi sebagai obat kanker payudara.

**Kata kunci:** *habbatussauda*, *Nigella sativa*, ER $\alpha$ , penambatan molekuler, *stigmasterol*, *thibbun nabawi*

### Abstract

**Introduction:** Estrogen receptor (ER $\alpha$ ) is one of the main receptor targets of breast cancer treatment, so ER $\alpha$  inhibitors are one of the most potential drugs in the treatment of breast cancer. Searches for ER $\alpha$  inhibitory molecules can be found in compounds from traditional plants, such as Black Seed (*Nigella sativa*). Black Seed has been described by *Thibbun Nabawi* as a plant that can treat all diseases, but there is still no research that explains the compounds in Black Seed as an ER $\alpha$  inhibitor. Black Seed is known to contain several

compounds that have pharmacological activities, such as antioxidants and anticancer. This study aims to determine the potential and interactions of natural compounds in Black Seed as a new treatment for breast cancer with ER $\alpha$  targets.

**Methods:** This research uses molecular docking method with AutoDock 4.2 software with Lamarckian Genetic Algorithm (LGA) search method. Molecular docking is known as a fast and cost-effective research method.

**Results:** The results of this study shows that the stigmasterol compound in Black Seed has the potential as an ER $\alpha$  inhibitor with an  $\Delta G$  value of -10.14 kcal/mol and Ki 36.99 nM.

**Conclusions:** This study shows that stigmasterol is a potential candidate as a new ER $\alpha$  inhibitor. In addition, this study obtained several amino acid residues that were thought to be important in ER $\alpha$  inhibitory activity, Leu346, Glu353, Leu387, and Arg394, as well as providing scientific evidence that the chemical compounds in *Nigella sativa* have potential as breast cancer drugs.

**Keywords:** *habbatussauda*, *Nigella sativa*, ER $\alpha$ , molecular docking, stigmasterol, *thibbun nabawi*

## PENDAHULUAN

Prevalensi tumor atau kanker di Indonesia mengalami peningkatan sebesar 0.39% dari tahun 2013-2018. Saat ini, kejadian penyakit kanker di Indonesia menempati urutan ke-8 di Asia Tenggara dan ke-23 di Asia. Kanker yang paling banyak diderita adalah kanker payudara yaitu sebesar 42.1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk<sup>[1]</sup>.

Sekitar 70% dari penderita kanker payudara telah terdeteksi ER $\alpha$ -positif (*estrogen receptor  $\alpha$* ), menjadikan inhibitor ER $\alpha$  merupakan salah satu fokus pengobatan kanker payudara. ER $\alpha$  merupakan subtype ER utama dalam epitel mamal dan memainkan peran penting dalam biologis kelenjar mammae, serta dalam pengembangan dan pengobatan kanker payudara<sup>[2]</sup>. Pengobatan kanker payudara biasanya dilakukan dengan *selective estrogen receptor modulators* (SERMs), seperti tamoksifen yang sudah digunakan sejak 30 tahun yang lalu<sup>[2],[3]</sup>.

Di Indonesia, sebesar 31.4% memilih untuk mengobati penyakitnya melalui pengobatan tradisional<sup>[4]</sup>. Alasan pasien kanker payudara memilih pengobatan tradisional diantaranya karena lebih merasakan adanya manfaat setelah menjalani pengobatan tradisional dibanding pengobatan medis kanker, lebih memercayai terapis pengobatan tradisional, dan pengobatan tradisional dianggap mempercepat proses penyembuhan<sup>[5]</sup>. Selain itu, kondisi masyarakat Indonesia yang mayoritas beragama Islam, cenderung untuk menjalankan syariat Islam dalam kehidupan sehari-hari. Menurut Syekh Abdul Aziz, dalam beberapa hadis dianjurkan agar umat Islam menggunakan obat-obatan syar'i untuk mengatasi penyakit tertentu, seperti *habbatussauda* (*Nigella sativa*)<sup>[6]</sup>. Sistem pengobatan syar'i yang diadopsi dari Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam* ini dikenal dengan *thibbun nabawi*<sup>[7]</sup>. Beberapa studi telah



menunjukkan bahwa biji *Habbatussauda* diketahui mengandung senyawa yang memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, antihelmintik, antikanker dan antimikroba<sup>[8],[9],[10]</sup>. Beberapa senyawa kimia dalam *Habbatussauda* yang telah diketahui memiliki aktivitas farmakologis diantaranya yaitu *D-Glucose*, *6-O-a D galactopyranosil*; *Terpinen-4-ol*; *a-D-Glucopyranoside*, *O-a-D-glucopyranosil-b-D-fructose*; *Thymoquinone*; *Longifolene*; *2-(4-Nitrobutyryl)cyclooctanone*; *Phenol*, *4-methoxy-2,3,6-trimethyl*; dan *Stigmasterol*<sup>[10]</sup>. Namun, belum ada penelitian yang menjelaskan potensi senyawa *Habbatussauda* sebagai inhibitor ER $\alpha$ .

Oleh sebab itu, peneliti ingin memberikan bukti ilmiah bahwa *habbatussauda* dapat berpotensi sebagai alternatif pengobatan kanker payudara melalui penghambatan ER $\alpha$  menggunakan metode *in silico* penambatan molekuler 8 senyawa *Habbatussauda* yang memiliki aktivitas antikanker dan torsi di bawah 32. Metode *in silico* penambatan molekuler dipilih karena dapat menggambarkan interaksi senyawa kandidat obat dengan target reseptor, hemat waktu, serta hemat biaya.

## METODE PENELITIAN

### Preparasi Makromolekul

Struktur tiga dimensi makromolekul *Estrogen Receptor  $\alpha$*  (ER $\alpha$ ) yang berikatan dengan ligan 4-Hidroksitamoxifen diunduh dari RCSB (PDB ID: 3ERT) dalam format

\*.pdb. Makromolekul dihapus molekul air dan residu yang tidak pentingnya, dipisahkan dari ligan kokristal, dan keduanya disimpan dalam format \*.pdb dengan ditambahkan atom hidrogen pada bagian polarnya menggunakan peranti lunak AutoDockTools 1.5.6.

### Preparasi Ligan Uji

Struktur ligan yang digunakan adalah 8 ligan uji yang memiliki aktivitas antikanker dan torsi di bawah 32, yaitu (1) *D-Glucose*, *6-O-a D galactopyranosil*; (2) *Terpinen-4-ol*; (3) *a-D-Glucopyranoside*, *O-a-D-glucopyranosil-b-D-fructose*; (4) *Thymoquinone*; (5) *Longifolene*; (6) *2-(4-Nitrobutyryl)cyclooctanone*; (7) *Phenol*, *4-methoxy-2,3,6-trimethyl*; dan (8) *Stigmasterol*(10). Selanjutnya ligan uji digambar menggunakan MarvinSketch, dioptimasi dengan Clean 3D disimpan dalam format \*.pdb, lalu diubah ditambahkan atom hidrogen dan dioptimasi di AutoDockTools 1.5.6. dan disimpan dalam format \*.pdbqt.

### Validasi Metode Penambatan Molekuler

Validasi dilakukan dengan metode *redocking*. Metode ini dilakukan dengan menambatkan kembali ligan kokristal lalu dihitung *Root Mean Square Deviation* (RMSD)-nya. RMSD menunjukkan perbedaan konformasi dari ligan kokristal *native* dengan ligan hasil gambar. Parameter yang diinginkan adalah RMSD < 2 Å. Selain itu, hasil persebaran data juga menggambarkan hasil validasi metode.



### Penambatan Molekuler

Penambatan molekuler dilakukan dengan menyesuaikan *grid box* dengan koordinat berada di tengah ligan kokristal. Selanjutnya melakukan penambatan dengan menambatkan ligan yang telah digambar kepada makromolekul ER $\alpha$ . Parameter yang diamati berupa *free binding energy*/energi Gibbs ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $K_i$ ) dari ligan-ligan tersebut.

### Analisis dan Visualisasi Penambatan Molekuler

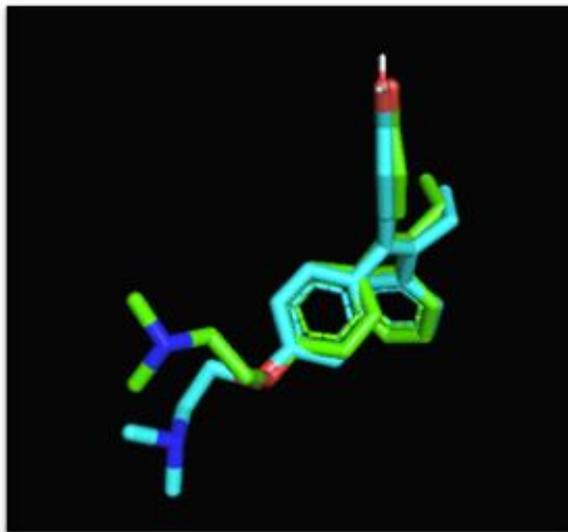
Hasil penambatan molekuler 8 ligan uji dengan makromolekul ER $\alpha$  dianalisis *binding energy* dan konstanta inhibisinya

lalu diambil 3 ligan yang menunjukkan hasil terbaik. Selanjutnya divisualisasi dengan PyMOL dan LigPlot+ untuk melihat interaksi antara ligan-residu asam amino.

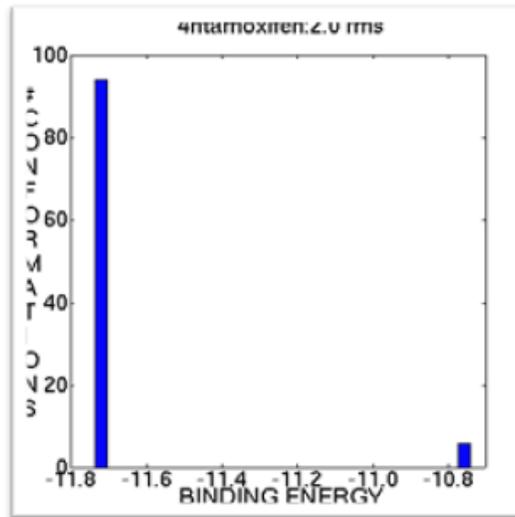
### HASIL PENELITIAN

#### Validasi Metode Penambatan Molekuler

Validasi metode penambatan molekuler dilakukan dengan melakukan *redocking* kokristal dari makromolekul ER $\alpha$  (PDB ID: 3ERT) yaitu hidroksitamoksifen (OHT) ke makromolekulnya. Superposisi kokristal OHT dan hasil penambatan dapat dilihat pada Gambar 1. Selain itu, dilakukan pula *clustering* dari metode validasi yang dilakukan, dapat dilihat pada Gambar 2.



**Gambar 1.** Superposisi Kokristal OHT (Warna Biru) dan Hasil Penambatan (Warna Hijau)



**Gambar 2.** Hasil *Clustering* dari Metode Validasi yang Digunakan

**Penambatan Molekuler**

Penambatan dilakukan pada delapan ligan dalam *Habbatussauda* yang memiliki aktivitas antikanker dan torsi di bawah 32, yaitu (1) *D-Glucose, 6-O-a D galactopyranosil*; (2) *Terpinen-4-ol*; (3) *a-D-Glucopyranoside, O-a-D-glucoyranosil-b-D-fructose*; (4) *Thymoquinone*; (5)

*Longifolene*; (6) *2-(4-Nitrobutyryl)cyclooctanone*; (7) *Phenol, 4-methoxy-2,3,6-trimethyl*; dan (8) *Stigmasterol* yang telah dioptimasi menggunakan aplikasi *MarvinSketch*. Penambatan dilakukan sesuai dengan metode validasi. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Hasil Penambatan Molekuler Senyawa *Habbatussauda* Potensial Antikanker Terhadap ER $\alpha$

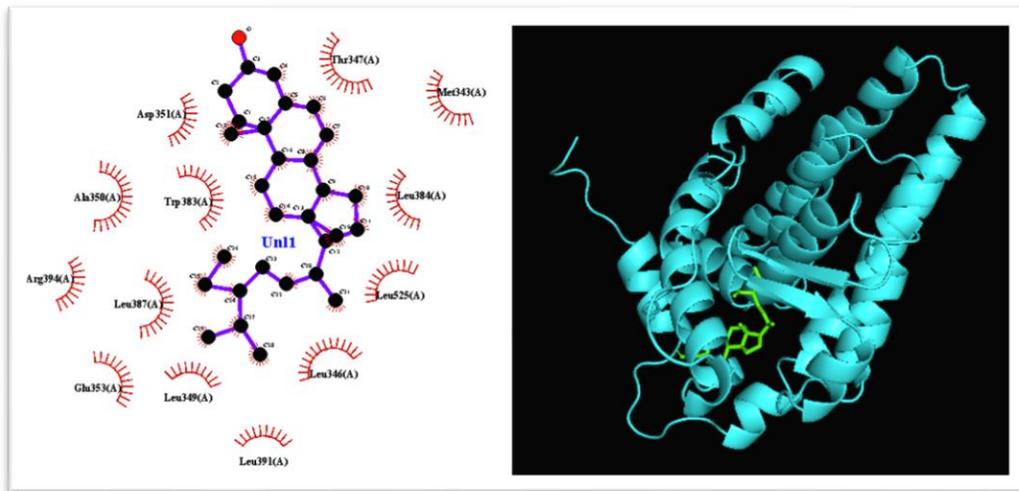
Ligan No.	$\Delta G$ (kkal/mol)	ki
1	-3,74	1,82 mM
2	-5,44	103,51 uM
3	-3,71	1,92 mM
4	-5,28	135,74 uM
5	-7,9	1,62 uM
6	-6,82	10,02 uM
7	-5,15	168,83 uM

8	-10,14	36,99 nM
OHT	-11,72	2,57 nM

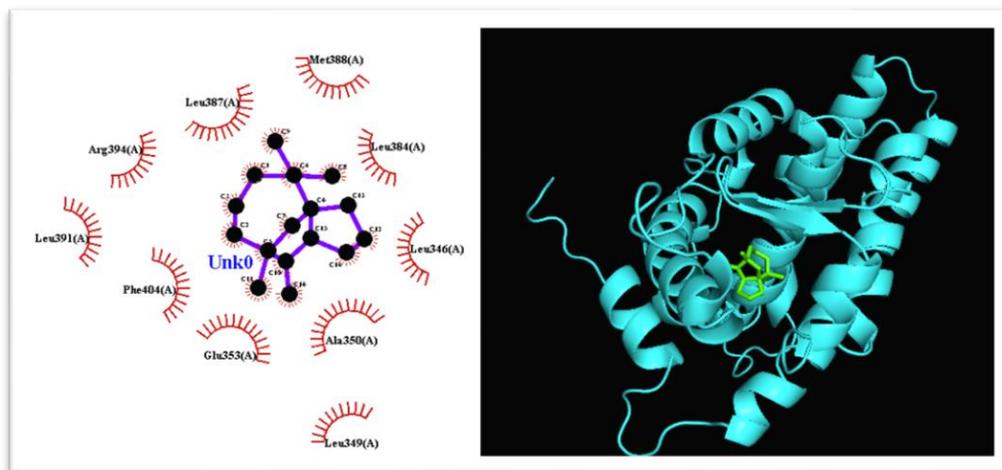
### Analisis dan Visualisasi Data

Visualisasi dilakukan dengan menggunakan dua program, yaitu *PyMOL* dan *LigPlot+*. Program *PyMOL* membantu visualisasi secara tiga dimensi, sedangkan program *LigPlot+* membantu visualisasi secara dua dimensi. Berikut adalah hasil

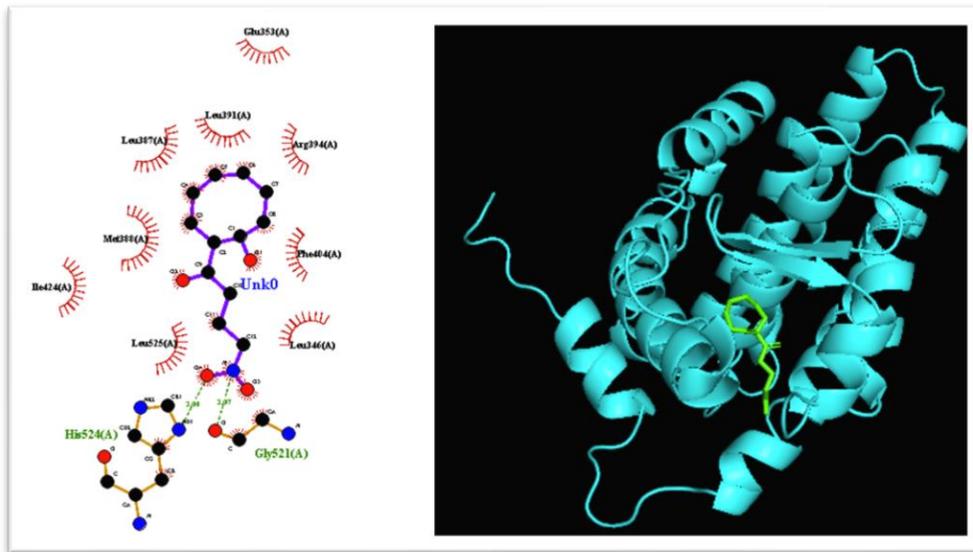
visualisasi dari ketiga senyawa dengan hasil terbaik yang tertera pada Gambar 3. Dari hasil visualisasi tersebut, dapat diketahui beberapa persamaan interaksi antara ligan dengan asam amino target. Interaksi asam amino ER $\alpha$  dengan ligan uji dapat dilihat pada Tabel 2.



(a)



(b)



(c)

**Gambar 3.** Hasil Visualisasi 2D dan 3D Tiga Senyawa dengan 3ERT. (a) Hasil visualisasi 2D dan 3D *stigmasterol* dengan 3ERT; (b) *Longifen* dengan 3ERT; (c) 2-(4-*Nitrobutyryl*)*cyclooctanone* dengan 3ERT.

**Tabel 2.** Interaksi Asam Amino ER $\alpha$  dengan Ligan Uji

	OHT	8	5	6
Met343	v	v		
Leu346	v	v	v	v
Thr347	v	v		
Leu349		v		
Ala350	v	v	v	
Asp351	v	v		
Glu353	v	v	v	v
Trp383	v	v		
Leu384	v	v	v	
Leu387	v	v	v	v
Met388	v		v	v
Leu391		v	v	v
Arg394	v	v	v	v
Phe404			v	v
Glu419	v			

Met421	v		
Ile424	v		v
Leu428	v		
Gly521	v		v
His524			v
Leu525	v	v	v

\* Warna hijau menunjukkan ikatan hidrogen

## PEMBAHASAN

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya<sup>[1], [11]</sup>. Produksi ovarium dari hormon steroid seks, estrogen, memengaruhi pertumbuhan diferensiasi dan fungsi kelenjar mammae. Estrogen memediasi efeknya melalui pengikatan dengan reseptor estrogen (ER), ER $\alpha$  dan ER $\beta$ . ER $\alpha$  merupakan subtype reseptor pertama yang diidentifikasi dalam payudara, maka sebagian besar penelitian berfokus pada peran biologis ER $\alpha$  dalam kelenjar mammae. Pada kanker payudara, gangguan pada ER $\alpha$  (*estrogen receptor  $\alpha$* ) merupakan strategi terapi yang efektif<sup>[12]</sup>.

*Selective estrogen receptor modulators* (SERMs) saat ini digunakan sebagai pengobatan untuk kanker payudara, osteoporosis, dan gejala pascamenopause, karena obat ini memiliki fitur yang bertindak sebagai agonis dan antagonis estrogen tergantung pada jaringan target<sup>[13]</sup>.

*Nigella sativa* (Jintan hitam) atau populer dengan nama *Habbatussauda* memiliki beberapa aktivitas, diantaranya sebagai

antitusif, memperkecil batu ginjal, memperlambat proses karsinogenik, mengobati diare dan polio<sup>[14]</sup>, sebagai antiinflamasi dan antioksidan<sup>[8], [9]</sup>. Selain itu, minyak esensial *Habbatussauda* terbukti memiliki efek antihelmintik, antimikroba, antivirus, dan antikanker<sup>[15]</sup>.

Ligan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah beberapa senyawa bioaktif *Habbatussauda* yang telah diteliti memiliki aktivitas anti kanker dan torsi di bawah 32, yaitu (1) *D-Glucose, 6-O-a D galactopyranosil*; (2) *Terpinen-4-ol*; (3) *a-D-Glucopyranoside, O-a-D-glucopyranosil-b-D-fructose*; (4) *Thymoquinone*; (5) *Longifolene*; (6) *2-(4-Nitrobutyryl)cyclooctanone*; (7) *Phenol, 4-methoxy-2,3,6-trimethyl*; dan (8) *Stigmasterol*<sup>[10]</sup>.

Validasi metode penambatan molekuler dilakukan dengan cara melakukan *repenambatan* kokristal dari makromolekul ER $\alpha$  (PDB ID: 3ERT) yaitu hidroksitamoksifen (OHT) ke makromolekulnya. Validasi dilakukan dengan AutoDockTools 1.5.6. Parameter *grid box* yang dipakai sebesar 40x40x40 dengan jarak 0.375 Å di koordinat x =



30.010,  $y = -1.913$ , dan  $z = 24.207$ ). Parameter yang *penambatan* yang divalidasi berdasarkan *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA) dengan *number of runs* = 100, *population size* = 150, dan *number of GA* = 2.500.000<sup>[16]</sup>. Hasil yang didapatkan berupa nilai RMSD senilai 0,971048 Å. Angka ini membuktikan bahwa hasil validasi cukup baik karena berada di bawah nilai 2 Å<sup>[17]</sup>. Dengan demikian, parameter yang digunakan terbukti valid untuk dilakukan. Selain nilai RMSD, persebaran data dari sampel juga menggambarkan kualitas dari metode tersebut. Hasil *clustering* atau persebaran data yang baik adalah hasil *clustering* yang tidak memiliki persebaran data terlalu jauh. Hasil *clustering* dari metode validasi yang dilakukan dapat dilihat pada Gambar 2.

Potensi inhibisi dari suatu ligan terhadap protein atau makromolekul dapat dilihat dari nilai  $\Delta G$ -nya. Nilai  $\Delta G$  menggambarkan energi ikatan bebas antara ligan tersebut dengan makromolekul. Maka dari itu, makin kecil nilai dari  $\Delta G$  suatu ligan maka makin mudah ligan tersebut menempati sisi aktif dari enzim sehingga dapat menghambat aktivitas enzim tersebut. Nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) adalah konsentrasi ligan tersebut dalam molar yang dapat menimbulkan setengah potensi aktivitas inhibisi. Dari Tabel.1 dapat dilihat tiga urutan teratas senyawa bioaktif dari *Habbatussauda* yang memiliki potensi

aktivitas inhibisi estrogen  $\alpha$  adalah (8) *Stigmasterol*; (5) *Longifolene*; dan (6) 2-(4-*Nitrobutyryl*)*cyclooctanone*. Maka dari itu, ketiga senyawa tersebut dianalisis lebih lanjut untuk divisualisasikan dan dianalisis.

Visualisasi dilakukan untuk mengetahui residu asam amino yang berikatan secara hidrofobik dan/atau hidrofilik dengan ligan. Interaksi antara ligan dan protein berguna untuk mengetahui aktivitas ligan terhadap protein tersebut. Visualisasi dilakukan dengan menggunakan dua program, *PyMOL* dan *LigPlot+*. Program *PyMOL* membantu visualisasi secara tiga dimensi sedangkan program *LigPlot+* membantu visualisasi secara dua dimensi. Hasil visualisasi dapat dilihat pada Gambar 3.

Dari data-data tersebut, dapat diketahui bahwa ada beberapa asam amino yang diduga penting dalam proses inhibisi ER $\alpha$ . Asam amino tersebut adalah Leu346, Glu353, Leu387, dan Arg394. Keempat asam amino tersebut menunjukkan ikatan dengan keempat ligan yang diujikan (Gambar 3). Hal ini berguna bagi penelitian di masa mendatang untuk mengetahui asam amino mana saja yang berperan dalam inhibisi ER $\alpha$ . Selain itu, jumlah ikatan hidrogen pada OHT lebih banyak dibandingkan dengan ligan lain. Hal ini juga menjadi referensi untuk mengetahui hubungan ikatan hidrogen dengan kemampuan inhibisi ER $\alpha$ . Peningkatan afinitas antara ligan dengan protein dapat dilakukan dengan modifikasi struktur.



Dari penelitian ini dapat diketahui bahwa semakin banyak interaksi antara ligan dengan asam amino makromolekul maka akan semakin baik hasil  $\Delta G$  yang diperoleh. Berdasarkan hasil penelitian ini, beberapa senyawa kimia dalam *Nigella sativa* telah terbukti secara ilmiah melalui uji *in silico* berpotensi menghambat ER $\alpha$ . Hal ini sekaligus mendukung sabda Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam*, "Sesungguhnya pada *habbatussaуда* terdapat obat untuk segala macam penyakit, kecuali kematian" HR. Bukhari No. 5687; HR. Muslim No. 2215(7), dan menguatkan keabsahan sistem pengobatan *thibbun nabawi* yang diajarkan oleh Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam*. Penelitian ini menambah bukti ilmiah mengenai manfaat *habbatussaуда* sebagai obat untuk segala macam penyakit dengan membuktikan bahwa *Habbatussaуда* berpotensi sebagai obat kanker payudara.

### KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ilmiah ini adalah *Habbatussaуда* memiliki beberapa senyawa yang berpotensi menghambat ER $\alpha$  secara *in silico*, yaitu *Stigmasterol*, *Longifolen*, dan *2-(4-Nitrobutyryl)cyclooctanone*, dimana *Stigmasterol* memiliki nilai  $\Delta G$  dan  $k_i$  sebesar, yaitu -10,14 kcal/mol dan 36,99 nM, mendekati nilai  $\Delta G$  dan  $k_i$  4-

Hidroksitamoksifen yaitu dan -11,72 kcal/mol dan 2,57 Nm. *Stigmasterol* memiliki interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen dengan beberapa asam amino yang diduga penting dalam penghambatan ER $\alpha$ , yaitu Leu346, Glu353, Leu387, dan Arg394.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan. Hari Kanker Sedunia 2019. Available from: <https://www.depkes.go.id/pdf.php?id=19020100003>.
2. Bouris, P., Skandalis, S., Piperigkou, Z., Afratis, N., Karamanou, K., Aletras, A., Moustakas, A., Theocharis, A. and Karamanos, N. Estrogen receptor alpha mediates epithelial to mesenchymal transition, expression of specific matrix effectors and functional properties of breast cancer cells. 2015. *Matrix Biology*, 43:42-60, 10.1016/j.matbio. 2015.02.008.
3. Swaby R, Sharma C, Jordan V. SERMs for the treatment and prevention of breast cancer. 2007. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*.; 8(3):229-239, 10.1007/s11154-007-9034-4.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.



5. Laporan Nasional Riset Dasar Kesehatan (Risikesdas) 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
6. Shabrina A, Iskandarsyah A. Pengambilan Keputusan mengenai Pengobatan pada Pasien Kanker Payudara yang Menjalani Pengobatan Tradisional. 2019. *Jurnal Psikologi* 46(1):72,10.22146/jpsi.31902.
7. Rusian, H. Adab Berobat dalam Islam. 2016. Available from: <https://www.republika.co.id/berita/duniaislam/mozaik/16/10/01/oecywj313-adab-berobat-dalam-islam>.
8. Bahraen, R. Pengobatan yang Menisbatkan pada Islam dan Sunnah. 2019. Available from: <https://muslim.or.id/52358-pengobatan-yang-menisbatkan-pada-islam-sunnah.html>
9. Mansour M, Nagi M, El-Khatib A, Al-Bekairi A. Effects of thymoquinone on antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation and DT-diaphorase in different tissues of mice: a possible mechanism of action. 2002. *Cell Biochemistry and Function* 20(2):143-151, 10.1002/cbf.968.
10. Altameme HJ, Hameed IH, Kareem MA. Analysis of alkaloid phytochemical compounds in the ethanolic extract of *Datura stramonium* and evaluation of antimicrobial activity *Afr. J. Biotechnol* 14(19):1668-1674, 10.5897/AJB2015.14536.
11. Mohammed Y, Ghaidaa J, Imad H. Analysis of bioactive chemical compounds of *Nigella sativa* using gas chromatography-mass spectrometry. 2016. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*; 8(2):8-24, 10.5897/JPP2015.0364
12. Kementerian Kesehatan RI. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. n.d, 2018. Available from: <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKPayudara.pdf>
13. Gross J, Yee D. How does the estrogen receptor work?. 2002 *Breast Cancer Research*; 4(2), 10.1186/bcr424
14. An K. Selective Estrogen Receptor Modulators. 2016. *Asian Spine J*, 10(4): 787-791, 10.4184/asj.2016.10.4.787.
15. Enomoto S, Asano R, Iwahori Y, Narui T, Okada Y, Singab A, et al. Hematological Studies on Black Cumin Oil from the Seeds of *Nigella sativa* L. 2001. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*; 24(3):307-310, 10.1248/bpb.24.307
16. Aboul Ela MA, el-Shaer NS, Ghanem NB. Antimicrobial evaluation and chromatographic analysis of some essential and fixed oils. 1996. *Pharmazie*; 51(12):993-4.

17. Muchtaridi M, Dermawan D, Yusuf M. Molecular Docking, 3D Structure-Based Pharmacophore Modeling, and ADME Prediction of Alpha Mangostin and Its Derivatives against Estrogen Receptor Alpha. 2018. *Journal of Young Pharmacists*; 10(3):252-259, 10.5530/jyp.2018.10.58.
18. Bissantz C, Folkers G, Rognan D. Protein-Based Virtual Screening of Chemical Databases. Evaluation of Different Docking/Scoring Combinations. 2000. *Journal of Medicinal Chemistry*; 43(25):4759-4767, 10.1021/jm001044l



## NARRATIVE REVIEW: *EDIBLE FILM STRIP* ANTIOKSIDAN DARI EKSTRAK HERBA KELINGKIT (*Malpighia coccigera* L.)

Nur Hidayah Saputri,<sup>1a</sup> Febby Oliviary Derajathun,<sup>1</sup> Yuni Fadilah Husain,<sup>1</sup> Selpirahmawati Saranani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Sains Dan Teknologi, Universitas Mandala Waluya, Kendari, Sulawesi Tenggara, Indonesia

<sup>a</sup>Email Korespondensi: nurhidayahsaputri507@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Edible film strip* (EFS) merupakan salah satu sediaan farmasi yang dapat diformulasi dengan bahan aktif senyawa antioksidan dari tanaman kelingkit (*Malpighia coccigera* L). Tujuan *narrative review* ini adalah untuk menarasikan rangkuman artikel hasil eksplorasi tentang potensi antioksidan ekstrak herba kelingkit dalam bentuk sediaan EFS.

**Metode:** penelusuran jurnal atau pengumpulan data sekunder pada berbagai platform jurnal ilmiah dan pengujian aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode DPPH dan ABTS serta metode formulasi EFS.

**Hasil:** Tanaman *Malpighia* mengandung senyawa fenol yang memiliki aktivitas antioksidan dengan kemampuannya untuk menangkap dan menetralkan radikal bebas.

**Kesimpulan:** Ekstrak herba kelingkit dalam bentuk sediaan EFS berpotensi untuk meningkatkan sistem imun dan mencegah terjadinya penyakit degeneratif.

**Kata Kunci:** Antioksidan, Edible Film Strip, Kelingkit

### ABSTRACT

**Introduction:** *Edible Film Strip* (EFS) is one of pharmaceutical preparations that could be formulated with active antioxidant ingredient from dwarf holly/kelingkit (*Malpighia coccigera* L). The aim of this narrative review is to narrate the article summary of the exploration outcome regarding the potential antioxidant from the extraction of dwarf holly/kelingkit in the form of EFS.

**Methods:** This narrative review conducted the method of literature review or the secondary data compilation from several scientific journals and antioxidant activity testing from DPPH and ABTS methods as well as the EFS formulation.

**Result:** *Malpighia* contains phenolic compounds in having antioxidant activity with its ability to capture and neutralize free radicals.

**Conclusion:** The extraction of antioxidant in the EFS dosage form has the potential for the immune system and prevent degenerative diseases.

**Keywords:** Antioxidant, Edible Film Strip, Kelingkit

### PENDAHULUAN

Pada era milenial saat ini, kebutuhan manusia terhadap suplemen antioksidan sangatlah diperlukan, hal ini disebabkan karena paparan radikal bebas yang berasal dari asap rokok, hasil penyinaran ultraviolet, zat pemicu radikal bebas yang

ada dalam makanan dan polutan<sup>[2]</sup>.

Radikal bebas didefinisikan sebagai molekul atau fragmen molekul dengan satu atau beberapa elektron yang tidak berpasangan dalam atom atau orbit molekuler<sup>[3]</sup>. Produksi radikal bebas yang berlebihan dapat menyebabkan

terjadinya kerusakan oksidatif pada biomolekul seperti lipid, protein dan DNA yang akan menyebabkan terjadinya penyakit kronis seperti aterosklerosis, kanker, diabetes, penuaan, dan penyakit degeneratif lainnya<sup>[4]</sup>. Produksi radikal bebas yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya kerusakan oksidatif pada biomolekul seperti lipid, protein, dan DNA yang dapat memicu terjadinya penyakit kronis seperti aterosklerosis, kanker, diabetes, penuaan, dan penyakit degeneratif lainnya<sup>[4]</sup>. Radikal bebas juga berkaitan dengan sistem imunitas tubuh karena radikal bebas yang berlebihan dapat menyebabkan terganggunya sistem imun sehingga menyebabkan beberapa penyakit degeneratif<sup>[5]</sup>.

Upaya pencegahan yang dapat dilakukan untuk mencegah radikal bebas, yaitu dengan pemberian antioksidan. Produksi oksidan dan antioksidan yang seimbang merupakan salah satu penentu keseimbangan sistem imun pada manusia sehingga antioksidan dibutuhkan untuk mempertahankan respon imun<sup>[6]</sup>. Penggunaan antioksidan sintetik dalam jangka panjang dan berlebihan dapat menyebabkan efek samping yang bersifat karsiogenik sehingga antioksidan alami dengan zat aktif yang digunakan dari tumbuhan dapat dijadikan alternatif untuk mencegah terjadinya efek samping pada suplemen antioksidan<sup>[7]</sup>.

Salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai suplemen

antioksidan adalah ekstrak herba kelingkit (*Malpighia coccigera* L.). Tanaman kelingkit mengandung flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan untuk menanggulangi produksi radikal bebas yang menimbulkan kerusakan pada sel-sel yang hebat<sup>[9]</sup>. Flavonoid dapat menghambat produksi radikal bebas, menghambat produksi enteroksin, dan meningkatkan imunitas tubuh<sup>[8]</sup>.

Saat ini, dunia kesehatan dan teknologi farmasi terus mengalami perkembangan sehingga munculnya berbagai sediaan farmasi yang dapat memenuhi kebutuhan kesehatan manusia, salah satunya sediaan berupa antioksidan. Sediaan antioksidan yang beredar saat ini hanya berbentuk tablet dan berbagai minuman antioksidan lainnya. Umumnya suplemen antioksidan tersedia dalam bentuk kapsul atau tablet suplemen. Sehingga mendorong para farmasis memanfaatkan bahan alam yang berada di sekitar masyarakat dengan konsep sediaan yang lebih praktis namun memiliki daya absorpsi dan bioavailabilitas yang lebih besar.

Berdasarkan uraian di atas, timbul suatu pemikiran yang menarik perhatian penulis untuk membuat sebuah sediaan antioksidan yang lebih menarik dan lebih mudah dikonsumsi untuk meningkatkan kualitas kesehatan manusia. Sediaan antioksidan yang akan dibuat adalah sediaan dalam bentuk *edible film Strip*. *Edible film strip* merupakan produk makanan yang menyerupai permen

dengan penampakan berupa lapisan tipis transparan yang dipotong dengan panjang dan lebar tertentu sehingga mudah diletakkan didalam mulut<sup>[28]</sup>. Bentuk sediaan ini sangat mudah dikonsumsi oleh masyarakat dan memiliki bentuk yang menarik. Selain itu, sediaan *edible film strip* saat dikonsumsi langsung bersentuhan dengan membran mukosa sehingga lebih mudah diserap dengan cepat dan zat aktif dari suplemen antioksidan tersebut tidak berkurang karena tidak melalui tahapan *first pass effect metabolism* yang terjadi pada lambung dan hati. Pada sediaan lain seperti tablet, mempunyai bioavailabilitas yang rendah akibat melalui tahapan *first pass effect metabolism* sehingga mengurangi khasiat antioksidan itu sendiri<sup>[29]</sup>.

Uraian di atas mengindikasikan perlunya dilakukan literatur review yang bertujuan untuk menarasikan rangkuman artikel hasil eksplorasi tentang efektivitas dan potensi antioksidan dari ekstrak herba kelingkit (*M. coccigera* L.) dalam bentuk sediaan EFS. Bentuk sediaan EFS sangat mudah dikonsumsi dan memiliki bentuk yang menarik. Sediaan EFS merupakan sediaan yang praktis untuk dibawa karena bentuk sediaan yang kecil, tipis, ringan, dan stabil serta lebih mudah dikonsumsi dibandingkan dengan sediaan tablet atau sirup<sup>[10]</sup>. Selain itu, saat dikonsumsi langsung bersentuhan dengan membran mukosa sehingga dengan mudah diserap lebih cepat dan zat aktif dari suplemen antioksidan

tersebut tidak berkurang karena tidak melalui tahapan *first pass effect metabolism* yang terjadi pada lambung dan hati.

## METODE

Metode yang digunakan adalah penelusuran pustaka secara *online* pada penyedia artikel seperti *sciencedirect*, *SINTA*, *springer link*, *google scholar* dan *Elsevier*. Kata kunci yang digunakan yaitu antioksidan, *edible film*, kelingkit (*Malpighia coccigera* L.), dan flavonoid. Artikel yang digunakan adalah artikel publikasi 10 tahun terakhir. Data yang diperoleh kemudian disusun dalam bentuk *narrative review* untuk mengetahui efektifitas antioksidan dari ekstrak herba kelingkit (*Malpighia coccigera* L.) dalam bentuk sediaan *edible film strip*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### KELINGKIT (*MALPIGHIA COCCIGERA* L.)

Kelingkit termasuk dalam family *Malpighiaceae* yang memiliki nama umum *Miniature Holly* dan *Singapore Holly*<sup>[11]</sup>. Tanaman *M. coccigera* L. mempunyai nama lain yaitu daun serut, bunga mutiara, kelingkit dan daun selaput. Selain itu juga memiliki nama asing yaitu mirten lurus. Tanaman kelingkit berasal dari India Barat yang beriklim sub-tropis, dan banyak ditemukan di Malaysia dan China. Di Indonesia tumbuh di Sumatera Utara, Sumatera Barat dan Jawa berada di dataran tinggi. *M. coccigera* L. memiliki

daun yang besar bergerigi seperti duri, bentuknya oval dengan pangkal membulat, dengan panjang kurang lebih 2 cm. Tekstur daun yang tebal, dengan permukaan yang mengkilap dan berwarna hijau tua. Bunga tumbuh di bagian bawah daun berwarna putih atau pink pudar. Memiliki buah yang keras sekitar 1 sampai 2 buah yang berukuran kurang lebih 1 cm berwarna merah. Tangkai bunga mempunyai ruas 1–2 cm, berbunga satu <sup>[9]</sup>.

*M. coccigera* L. merupakan tanaman tradisional yang mempunyai aktivitas farmakologi yaitu sebagai antibakteri, antioksidan, mencegah pembekuan darah, antikanker, antidiabetes, antidiare, sebagai obat batuk, dan memiliki aktivitas sitotoksik <sup>[12]</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh <sup>[13]</sup> mengenai kandungan fitokimia yang ditemukan pada daun kelingkit diantaranya alkaloid, steroid dan flavanoid. Kadar flavanoid total yang didapatkan dalam ekstrak herba kelingkit 0,74% dan nilai absorbansi yang diperoleh pada rentang 0,2-0,8 <sup>[9]</sup>. Kelingkit memiliki kandungan total asam amino yaitu 2,77% <sup>[14]</sup>. Alkaloid, saponin, flavonoid, steroid, dan fenol, Senyawa fitokimia ini diketahui mendukung bioaktivitas yang bertanggung jawab atas aktivitas antioksidan <sup>[15]</sup>. Penelusuran senyawa dan aktivitas antioksidan juga dilakukan dengan pendekatan taksonomi pada genus *Malpigia* untuk menambah data Pustaka.

### **EDIBLE FILM STRIP (EFS)**

EFS merupakan sediaan yang memiliki sifat disintegran dan disolusi yang cepat, meniadakan kebutuhan air untuk disintegrasi dan cocok untuk diaplikasikan oleh pasien pediatrik dan geriatrik <sup>[16]</sup>. Sediaan tersebut dikembangkan berdasarkan teknologi sistem pengantaran obat secara transdermal yang berbentuk yang tipis dan hanya ditempatkan pada lidah atau jaringan mukosa mulut <sup>[17]</sup>. EFS memiliki karakter yang khas yaitu berupa *film* tipis yang tidak menganjal pada lidah, serta daya mukoadhesif yang baik, mudah hancur dan melepaskan zat aktif. Dari sisi ekonomisnya, EFS praktis untuk dibawa, memiliki bentuk yang kecil tipis, ringan dan lebih stabil dan mudah dikonsumsi dibandingkan dengan sediaan tablet atau sirup <sup>[11]</sup>.

Penyerapan obat yang cepat ketika EFS diberikan, terjadi melalui jalur sublingual, yang akhirnya mengarah pada onset kerja obat yang cepat. Pemilihan excipien/bahan yang dimasukkan untuk memformulasikan EFS sangat penting karena EFS harus hancur dan atau larut dengan cepat pada rongga mulut <sup>[18]</sup>. EFS larut pada *oral cavity*, dalam sistem pengiriman obat dapat dikembangkan berdasarkan teknologi sistem penghantaran obat transdermal, sistem yang terdiri dari strip oral yang sangat tipis yaitu hanya ditempatkan pada lidah pasien atau mukosa mulut <sup>[16]</sup>.

Penambahan komponen aktif pada EFS seperti aktivitas antioksidan dalam suatu



ekstrak dipengaruhi oleh muatan senyawa fenolik pada sampel yang tipikalnya adalah senyawa antioksidan alami berupa golongan flavonoid, asam sinamat, kumarin, tokoferol, dan asam organil lain. Parameter lain yang dapat dijadikan parameter untuk mengetahui kemampuan pergerakan antioksidan dari suatu bahan adalah  $IC_{50}$ . Bilangan tersebut menunjukkan konsentrasi ekstrak yang dapat menghalangi pergerakan suatu radikal sebesar 50% [18]. EFS yang ideal harus memiliki beberapa sifat yaitu stabilitas tinggi, kemudahan pengangkutan, kemudahan penanganan dan administrasi, tidak ada bahan kemasan khusus dan atau persyaratan pemrosesan, tidak diperlukan air untuk aplikasi, dan rasa yang enak [15].

EFS oral cepat larut adalah bentuk sediaan padat yang hancur atau larut dalam 1 menit bila ditempatkan di mulut tanpa minum air atau mengunyah. Setelah hancur di mulut, sediaan ini meningkatkan efek klinis obat melalui absorpsi pra lambung dari mulut dan kerongkongan saat air liur turun ke perut, namun dalam kasus seperti ini

ketersediaan hayati obat lebih baik dari pada bentuk sediaan tablet konvensional. EFS cepat larut mungkin lebih diminati dibandingkan pada sediaan tablet perekat dalam hal fleksibilitas dan kenyamanan [20]. EFS dibuat menggunakan polimer hidrofilik yang dengan cepat larut di lidah atau rongga bukal, mengantarkan obat ke sirkulasi sistemik melalui pelarutan saat terjadi kontak dengan cairan. Polimer dengan sifat yang larut dalam air digunakan sebagai pembentuk EFS untuk EFS yang cepat larut [19].

Studi dari [20] menemukan hasil uji aktivitas antioksidan pada daun, kulit kayu dan buah *M. umbellata* menggunakan metode DPPH dan ABTS (2,2'-azino-bis-[3-etilbenzotiazolin sulfonat]). Hasil uji antioksidan dinyatakan dengan nilai konsentrasi ekstrak memberikan 50% penghambatan radikal bebas ( $EC_{50}$ ) yang dinyatakan dalam mikrogram per miliiter ( $\mu\text{g/mL}$ ). Studi ini menemukan nilai  $EC_{50}$  pada bagian daun, kulit kayu dan buah *M. umbellata* yang dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Hasil Uji Antioksidan *M. umbellata* [20]

Bagian tumbuhan	$EC_{50}$ DPPH ( $\mu\text{g/mL}$ )	$EC_{50}$ ABTS ( $\mu\text{g/mL}$ )
Daun	10,88 ± 0,38	12,62 ± 1,08
Kulit kayu	15,63 ± 0,18	10,91 ± 1,15
Buah	23,71 ± 1,35	25,69 ± 0,05

Pada buah *M. emargianta*, uji aktivitas antioksidan dilakukan oleh [21] dengan

menggunakan metode DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) dan FRAP



(*Ferric reducing antioxidant power*). Hasil uji antioksidan yang diperoleh dalam studi ini yaitu untuk metode DPPH pada buah tahap matang dan matang sepenuhnya masing masing 1120,4 dan 963,3 mg *Trolox Equivalent* (TE) g<sup>-1</sup>. Hasil uji antioksidan pada metode FRAP untuk buah tahap matang dan matang sepenuhnya masing masing 501,8 dan 338,3  $\mu$ mol *Trolox Equivalent* (TE) g<sup>-1</sup>. Hal ini disebabkan karena bagian buah *M. emargianta* memiliki jumlah senyawa fenolik yang banyak yang dikuantifikasi serta dengan konsentrasi senyawa quercetin yang tinggi, yang dianggap sebagai salah satu yang paling efisien untuk mencegah senyawa radikal bebas.

#### **FORMULASI EDIBLE FILM STRIP (EFS)**

Berdasarkan studi yang telah dilakukan oleh [17] komponen formulasi EFS meliputi polimer larut air (40-50%), zat aktif (1-25%), pemlastis (0-20%) dan pengisi, pewarna, perasa dan lain lain (0-40%). Studi yang telah dilakukan oleh [22], menjelaskan mengenai metode pembuatan EFS. Metode pembuatan EFS yaitu polimer (larutan A) dilarutkan kedalam aquadest (70%) kemudian dilarutkan zat aktif dan polietilen glikol kedalam sisa air (30%) sambil dilakukan pengadukan. Larutan B ditambahkan secara perlahan dalam larutan polimerik A dengan pengadukan terus menerus. Kemudian larutan dituangkan dan dikeringkan pada suhu 45°C dalam oven selama 24 jam. *Edible film* yang diletakkan pada piring cetakan kemudian

dikupas dan dipotong. Menurut studi yang dilakukan oleh [21], evaluasi EFS meliputi pemeriksaan organoleptis, pemeriksaan pH, pemeriksaan ketebalan, susut pengeringan, pemeriksaan pH, pemeriksaan kerapuhan, dan pemeriksaan daya dan waktu melarut EFS.

#### **AKTIVITAS ANTIOKSIDAN**

##### **MALPIGHIA**

*M. emargianta* memiliki kandungan fitokimia yaitu asam amino,  $\beta$ -karotenoid, senyawa fenolik, mineral, vitamin C, flavonoid, fenilalanin, fenil propanoid, steroid dan terpenoid [24]. Senyawa flavonoid pada ekstrak *M. emargianta* memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menghambat radikal bebas berdasarkan data yang menunjukkan absorbansi daya reduksi yaitu  $3,034 \pm 0,015$ , dimana dapat melakukan pencegahan terhadap radikal bebas anion superoksida yang dihasilkan oleh molekul oksigen karena enzim oksidatif dalam tubuh dan melalui reaksi non enzimatis seperti autooksidasi oleh katekolamin [25]. Pada *M. glabra* memiliki kandungan fitokimia asam askorbat, senyawa fenolik khususnya flavonoid, flavonol, kuersetin glikosidan, dan kaempferol. Senyawa fenol pada *M. glabra* memiliki aktivitas antioksidan dengan kemampuannya untuk menangkap senyawa radikal bebas melalui pendonoran atom H. Kandungan kimia ini digunakan untuk memenuhi kebutuhan nutrisi, pengoptimalan sistem imun dan sumber antioksidan [26]. Senyawa pada tumbuhan yang

berpotensi memiliki aktivitas antioksidan pada *Malpighia* dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2.** Senyawa Antioksidan *Malpighia*

<b>Tumbuhan <i>Malpighia</i></b>	<b>Bagian Tumbuhan</b>	<b>Senyawa dengan Aktivitas Antioksidan</b>	<b>Metode Pengujian Antioksidan</b>	<b>Referensi</b>
<b><i>Malpighia umbellata</i></b>	Daun	Fenol, flavonoid, karotenoid		[20]
	Batang	Fenol, flavonoid, karotenoid	DPPH dan ABTS	
	Buah	Fenol, flavonoid, karotenoid dan vitamin C		
<b><i>Malpighia glabra</i></b>	Buah	Fenolik, karotenoid dan vitamin C	DPPH dan TBARS	[25]
<b><i>Malpighia emargianta</i></b>	Buah	Fenolik, $\beta$ -karotenoid dan vitamin C	DPPH dan ABTS	[23]

#### **PROSPEK EFS ANTIOKSIDAN DARI EKSTRAK HERBA KELINGKIT (*MALPIGHIA COCCIGERA* L.)**

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat mencegah terjadinya reaksi oksidasi dari proses metabolisme normal sehingga menyebabkan adanya senyawa radikal bebas dalam tubuh [27]. Senyawa radikal bebas didalam tubuh dapat menimbulkan terjadinya penyakit degeneratif seperti kanker, diabetes melitus, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan menurunkan imunitas manusia. Senyawa antioksidan dapat diperoleh dari tumbuhan yang memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, fenolik, flavonoid, steroid, dan terpenoid [15].

Stres oksidatif menyebabkan penyakit degeneratif seperti kanker, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, hipertensi dan penuaan. Stres oksidatif juga menyebabkan terjadinya penyakit

pada paru-paru diantaranya penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), asma dan sindrom pernafasan akut [1]. Berdasarkan hal tersebut, menunjukkan bahwa stres oksidatif dapat menyebabkan timbulnya beberapa penyakit seperti diabetes melitus, kanker, PPOK dan penyakit kardiovaskula. Selain itu, kelompok geriatri merupakan kelompok yang rentan terhadap beberapa penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas. Hal ini diakibatkan karena semakin bertambahnya usia, maka terjadi penurunan fungsional pada tubuh termasuk imunitas tubuh.

Review literatur ini membuktikan bahwa antioksidan dari ekstrak herba kelingkit (*M. coccigera* L.) dapat dibuat dalam bentuk sediaan EFS dan lebih efektif dibandingkan dengan sediaan antioksidan lainnya. Berdasarkan penelusuran data-data sekunder menunjukkan adanya flavonoid, steroid dan alkaloid pada tanaman kelingkit.

Metabolit sekunder tersebut memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Data kandungan fitokimia pada *M. glabra* dan *M. emargianta* juga menunjukkan adanya senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antioksidan serta pengujian aktivitas antioksidan pada beberapa tumbuhan dengan genus yang sama yaitu *M. umbellata* dan *M. emargianta*. Dari data yang diperoleh, dapat dilihat bahwa herba tanaman kelingkit memiliki aktivitas antioksidan yang berperan dalam mereduksi radikal bebas terutama untuk beberapa penyakit degeneratif yang disebabkan oleh radikal bebas dan dapat meningkatkan imunitas pada manusia.

Suplemen antioksidan yang dibuat dalam bentuk sediaan EFS lebih praktis, mudah dikonsumsi, dan lebih mudah diserap karena langsung bersentuhan dengan membran mukosa sehingga mengarah pada onset kerja yang lebih cepat dan zat aktif dari suplemen antioksidan tersebut tidak berkurang karena tidak melalui tahapan *first pass effect metabolism* yang terjadi pada lambung dan hati. Suplemen antioksidan sangat cocok dikonsumsi oleh pediatrik dan geriatrik, sehingga dapat meningkatkan sistem imun mereka. Selain itu, gaya hidup semua orang diharuskan menggunakan masker dalam kegiatan sehari-hari, bisa dengan mudah mengonsumsi suplemen antioksidan dalam bentuk sediaan EFS karena sediaan EFS memiliki sifat disintegran dan disolusi yang cepat serta meniadakan kebutuhan

air untuk disintegrasikan sehingga sangat mudah dikonsumsi. Antioksidan dalam bentuk sediaan EFS ini efektif digunakan untuk semua kelompok usia karena sangat praktis dan mudah dikonsumsi kapanpun dan dimanapun untuk meningkatkan sistem imun sehingga dapat mengurangi resiko terpaparnya beberapa penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas.

Sediaan EFS memiliki beberapa kelebihan dan kekurangan. Kelebihan EFS yaitu mengurangi rasa tersedak pada tenggorokan, penggunaannya lebih mudah, memiliki kemasan yang sederhana dan nyaman, dapat menutupi rasa yang tidak enak, mudah dibuat, sediaan EFS memungkinkan untuk anak-anak, lansia dan masyarakat umum untuk mengonsumsi secara langsung dimanapun dan kapanpun dibutuhkan, pelarutan EFS di mulut disebabkan oleh besarnya luas permukaan EFS dan lebih praktis. Adapun kekurangan pada sediaan EFS diantaranya dosis yang tinggi tidak dapat dimasukkan dalam sediaan EFS dan tantangan teknis dari sediaan ini adalah mencapai keseragaman isi<sup>[16]</sup>.

Suplemen antioksidan dari ekstrak herba kelingkit yang dibuat dalam bentuk sediaan EFS sangat berpotensi digunakan sebagai salah satu upaya untuk meningkatkan kualitas kesehatan masyarakat di Indonesia. Antioksidan dari ekstrak herba kelingkit dalam bentuk sediaan EFS sangat baik dikonsumsi untuk semua usia baik anak-anak,

dewasa maupun pada lansia, karena terbuat dari bahan alam untuk menghindari adanya efek samping dibandingkan dengan antioksidan sintetik.

### KESIMPULAN

Kelingkit (*M. coccigera* L.) mengandung senyawa flavonoid, alkaloid dan steroid yang memiliki aktivitas antioksidan. Hasil uji antioksidan pada *M. umbellata* dan *M. emargianta* yang memiliki genus yang sama dengan *M. coccigera* L. dengan menggunakan metode DPPH, ABTS dan FRAP menunjukkan adanya aktivitas antioksidan karena kandungan senyawa fenolik yang berpotensi untuk mencegah senyawa radikal bebas. Aktivitas antioksidan dari kandungan fitokimia ekstrak herba kelingkit berpotensi menjadi zat aktif sediaan EFS untuk mempertahankan imunitas tubuh dan sebagai upaya preventif pada penyakit degeneratif. Sediaan EFS memiliki banyak keuntungan, mudah dikonsumsi oleh semua kelompok usia termasuk pediatrik dan geriatrik, terbuat dari bahan alam, dan lebih mudah diserap dengan cepat karena tidak melalui *first pass effect metabolism*.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Direktorat Belmawa Dirjen Dikti Kementerian pendidikan dan kebudayaan atas dana PKM 2020.

### DAFTAR PUSTAKA

- 1 Samir, D. Oxidative Stress Associated with SARS-Cov-2
- 2 Fakriah, Kurnianingsih E., Adriana, Rusydi. Sosialisasi bahaya radikal bebas dan fungsi antioksidan alami bagi kesehatan. *Jurnal hasil-hasil Penerapan IPTEKS dan Pengabdian Kepada Masyarakat*, 3:1(2019):1–7.
- 3 Kawamura, T. and Muraoka, I. Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. *Antioxidants*, 7:9(2018)
- 4 Ivanisova, E., Tokar, M., Mocko, k., Bojnanska, T., Marecek, J., Mendelova, A., Antioxidant Activity of Selected Plant Extract. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 15:1(2013):1692–1703.
- 5 Mardiah, M., Nur'utami, D. A. dan Hastuti, A. Pengaruh Pemberian Serbuk Ekstrak Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus Sabdariffa* L.) Terhadap Sistem Imun Tikus Sprague Dawley. *Jurnal Agroindustri Halal*, 5:1(2019):17–29
- 6 Kondororik, F., Martosupono, M. dan Susanto, A. B. Peranan  $\beta$  - karotendalam Sistem Imun untuk Mencegah Kanker. *Jurnal Biologi & Pembelajarannya*, 4:1 (2017):1–8.
- 7 Ipandi, I., Triyasmono, L. and

(COVID-19) Increases the Severity of the Lung Disease - A Systematic Review. *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology*. 6:3(2020):1–6.



- Prayitno, B. Penentuan Kadar Flavonoid Total Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kajajahi (*Leucosyke capitellata* Wedd.). *Jurnal Pharmascience*, 3:1 (2016):93–100.
- 8 Maryani dan Rosdiana. Peranan Immunostimulan Akar Kuning *Arcangelisia flava* Merr pada gambaran Aktivasi Sistem Imun Ikan Mas (*Cyprinus carpio* L.). *Jurnal Akuakultur rawa Indonesia*. 8:1(2020):22–36.
- 9 Wiranti, F., Purwanti, L. and Sadiyah, E. R. Penentuan Kadar Flavonoid Total pada Herba Kelingkit Taiwan (*Malpighia coccigera* L.). (2008):104–105
- 10 Husni, P., Sihombing, W. G. T. and Rusdiana, T. Optimasi Formula Basis Sediaan Edible Film dengan Kombinasi Polimer Carbomer 940 dan Kappa Karagenan', *Majalah Farmasetika*, 5:3(2020):109–115
- 11 Edward, F dan Gilman. *Malpighia Coccigera*. *Institute of Food and Agricultural Science*. (1999).1-3
- 12 Khatun, A., Rahman, M., Haque, T., Rahman, M.D.M., Akter, M., Akter, S., Jhumur, A. Cytotoxicity potentials of eleven Bangladeshi medicinal plants. *Scientific World Journal*. Hindawi Publishing Corporation, (2014)
- 13 Khatun, A., Rahman, M., Uddin, K.N., Ahsan, K., Shimu, S.N., Kobra, K., Shimu, S.A., Haque, W., Rahman, T., Jessy, T.H., Akther, F., Preliminary study on thrombolytic property of thirty six different extracts of eight Bangladeshi medicinal plants with folkloric relevance. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 16:4(2016):311–319.
- 14 Yeoh, H. H., Wee, Y. C. and Watson, L. Leaf Protein Contents And Amino Acid Patterns Of Dicotyledonous Plants. *Biochemical Systematics and Ecology*. 20:7(1992):657–663.
- 15 Kairupan, C. F., Mantiri, F. R. and H Rumende, R. R. Phytochemical Screening and Antioxidant Activity of Ethanol Extract of Leilem (*Clerodendrum minahassae* Teijsm. & Binn) as an Antihyperlipidemic and Antiatherosclerotic Agent. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 217:1(2019)
- 16 Gupta, M.K., Gupta R., Khunteta A., Swarnkar S.K. An Overview of Mouth Dissolving Films: Formulation Aspects. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Science Archive*, 5:5(2017):01–18.
- 17 Vishwakarma, K.D. dan Banerjeer, A. Mouth Dissolving Film: an Approach To Novel Drug Delivery System-a Review. *Acta Biomedica Scientia*, 5:1(2018): 29–36.
- 18 Hawa, L. C.,Ginting U.Y.B.R., Susilo. B., Wigati, L.P. Kajian Fisikokimia Edible Casing sosis Ayam Berbasis Gelatin Ceker

- Ayam. *Jurnal teknologi Industri Pertanian*, 14:1(2020):213-227
- 19 Pathare, Y. S., Hastak, V. S. dan Bajaj, A. N. (2013). Polymers Used For Fast Disintegrating Oral Films: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 21(1), pp. 169–178.
- 20 Saucedo V.A., Abarca N.A., Ocampo, H.A.G., Reyes, J.A.A., Valdez, L.S.G., Gonzalez, A.L., Alvarado, E.A.D., Ricario R.T. Phytochemical Characterization And Antioxidant Properties Of The Wild Edible Acerola *Malpighia umbellata* rose', *CYTA - Journal of Food*. Taylor & Francis, 16:1(2018):698–706.
- 21 Betta, F.D., Nehring, P., Seraglio, S.K.T., Schulz, M., Valesse, A.C. H., Gonzaga, L.V., Fett, R., Costa, A..O. Phenolic Compounds Determined by LC-MS/MS and In Vitro Antioxidant Capacity of Brazilian Fruits in Two Edible Ripening Stages. *Plant Foods for Human Nutrition*. 73:4(2018): 302-307
- 22 Bala, R. dan Sharma, S. Formulation Optimization and Evaluation Of Fast Dissolving Film Of Aprepitant By Using Design Of Experiment. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. Elsevier B.V. 56:2(2018):159–168.
- 23 Ramadhan, F. H., Wan Arif Wildan, Tiara Ajeng Pramasta, S. I. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Edible Film Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) sebagai penyegar Mulut. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. (2017):1–8.
- 24 Xu, M., Shen, C., Zheng, H., Xu, Y., Xue, C., Zhu, B. Metabolomic Analysis Of Acerola Cherry (*Malpighia Emarginata*) Fruit During Ripening Development Via UPLC-Q-TOF And Contribution To The Antioxidant Activity. *Food Research International*. Elsevier. 130 (December 2019). (2020):108915.
- 25 Sagar, B.S., Kavitha, C. dan Kuna, A. Antioxidant Properties of Acerola (*Malpighia Emarginata* Dc.) and Acerola squash. *International Journal of Science and Research*, (July). (2014).
- 26 Nascimento, E. M. M. HPLC and In Vitro Evaluation Of Antioxidant Properties Of Fruit From *Malpighia Glabra* (*Malpighiaceae*) At Different Stages Of Maturation. *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd, 119(2018) 457–463.
- 27 Nugrahani, N. A. Perbedaan Uji Aktivitas Antioksidan Antara Ekstrak Buah Kiwi Dan Apel Secara in Vitro. *Scientia : Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, 10:1(2020):90
- 28 Paraditha, Velly. 2013. Formulasi Produk *Edible Film Strip* Herbal Berbahan Dasar Tapioka Dengan Ekstrak Jahe (*Zingiber officinale* Roscoe). *Skripsi*. Institut Pertanian Bogor

- 29 Siswanto, Agus. Dkk., 2017 Uji Bioavailabilitas Tablet Floating Aspirin. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. Vol 7. No 2. Hal 112-119



Prilly Mutiara Sandy<sup>1,a</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

<sup>a</sup>Email Korespondensi: prillymutiaras@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Kelebihan berat badan dan obesitas adalah permasalahan kesehatan yang muncul di negara-negara berkembang. Meskipun tergolong penyakit tidak menular (PTM), kelebihan berat badan dapat merupakan penyebab kematian karena adanya komorbiditas yang dihasilkannya. Terapi konvensional obesitas umumnya berupa obat dan prosedur bedah, yang jika dikonsumsi dengan jangka panjang akan memiliki efek samping berbahaya yang bersifat invasif dan masih adanya kemungkinan untuk kambuh. Oleh karena itu, penulisan *review* ini bertujuan untuk mengumpulkan semua data yang tersedia tentang terapi non invasif berupa inhalasi aromaterapi yang mengandung konstituen fitokimia aktif berasal dari tumbuhan Indonesia dan memungkinkan sebagai agen anti-obesitas alami.

**Metode:** Tinjauan pustaka dilakukan pada periode 2007-2021 dengan pencarian elektronik melalui database seperti *Scopus*, *ScienceDirect*, *PubMed* dan *Google Scholar*. Artikel disortir berdasarkan kata kunci "*obesity*", "*essential oils*" dan "*mechanism*" dan juga abstrak. Dari penelusuran didapatkan 26 artikel relevan yang kemudian dibahas dalam artikel *review* ini. Untuk pengembangan konsep dan gagasan, digunakan literatur lain seperti buku dan laporan ilmiah.

**Hasil:** Dua belas jenis *essential oil* tanaman di Indonesia yang berpotensi memiliki aktivitas anti-obesitas berhasil diperoleh dengan berbagai empat mekanisme kerja, yaitu regulasi nafsu makan; *thermogenesis* dan stimulasi metabolisme lipid; penghambatan adipogenesis dan penghambatan aktivitas lipase pankreas.

**Kesimpulan:** Konstituen fitokimia yang terdapat dalam *review* ini menunjukkan bahwa senyawa di dalam masing-masing tanaman berperan atas aktivitas anti-obesitas. Selain mekanisme anti-obesitas yang potensial, terdapat juga beberapa dosis efektif yang dapat dikaji lebih lanjut.

**Kata Kunci:** Obesitas, *essential oil*, aromaterapi, metabolit sekunder tumbuhan, terapi non-invasif

### ABSTRACT

**Introduction:** *overweight and obesity are health problems that arise in developing countries. Although classified as a non-communicable disease (NCD), being overweight can cause death due to its comorbidity. Conventional obesity therapy is generally in the form of medications and surgical procedures. If consumed long-term, it will have dangerous side effects and it is invasive, and there is a possibility to relapse. Therefore, this review was aimed to collect all available data on non-invasive therapies in the form of aromatherapy inhalation containing active phytochemical constituents derived from Indonesian plants that will be possible as a natural anti-obesity agent.*

**Methods:** *The data review during 2007-2021 with electronic searches through Scopus, ScienceDirect, PubMed, and Google Scholar. Articles are sorted by the keywords "obesity", "essential oils" and "mechanism" and abstract screening. Twenty-six relevant reports were obtained, which were later discussed in this review article. For the development of concepts and ideas, other literature such as books and scientific literature are used.*

**Result:** *Twelve types of essential oil plants in Indonesia that can have anti-obesity activities were successfully obtained by various four mechanisms of action, i.e., appetite*

*regulation, thermogenesis and stimulation of lipid metabolism, inhibition of adipogenesis, and inhibition of pancreatic lipase activity.*

**Conclusion:** *Phytochemical constituents summarized in this review show that every plant's compounds play a role in anti-obesity activity. In addition to potential anti-obesity mechanisms, several effective doses can be further reviewed.*

**Keywords:** *Obesity, essential oil, aromatherapy, secondary plant metabolites, non-invasive therapy*

## PENDAHULUAN

Kelebihan berat badan dan obesitas adalah sebuah kondisi berupa penumpukan lemak tidak normal atau berlebihan yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara asupan energi dengan energi yang digunakan dalam waktu lama. Hal ini mengganggu kesehatan dan merupakan faktor risiko utama untuk penyakit tidak menular seperti penyakit kardiovaskular (23%); diabetes (44%); osteoarthritis dan beberapa kanker (7%-41%; termasuk endometrial, payudara, ovarium, prostat, hati, kantong empedu, ginjal, dan usus besar).<sup>[1]</sup>

Pada tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa berusia 18 tahun ke atas kelebihan berat badan. Dari jumlah tersebut, lebih dari 650 juta orang dewasa mengalami obesitas. Prevalensi obesitas di seluruh dunia telah meningkat drastis dari hanya 4% pada tahun 1975 menjadi lebih dari 18% pada tahun. Kelebihan berat badan dan obesitas menyebabkan lebih banyak kematian di seluruh dunia daripada kekurangan berat badan. Obesitas berkaitan erat dengan kejadian penyakit tidak menular dan menyebabkan kematian pada 2,8 juta orang dewasa setiap tahunnya.<sup>[2]</sup>

Di Indonesia, berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018, menunjukkan peningkatan prevalensi berat badan berlebih dan obesitas pada penduduk berusia > 18 tahun dari 11,5% dan 14,8% (2013) menjadi 13,6% dan 21,8% (2018).<sup>[3]</sup>

Kelebihan berat badan adalah gangguan metabolisme multifaktorial. Beberapa sebabnya adalah konsumsi makanan yang lebih banyak kalori daripada yang mereka bakar melalui aktivitas; lingkungan hidup yang tidak mendukung untuk menjalani hidup sehat; genetika atau keturunan dapat secara langsung menyebabkan obesitas dalam gangguan seperti sindrom *Prader-Willi*; masalah hormon dapat menyebabkan kelebihan berat badan dan obesitas, seperti tiroid kurang aktif, sindrom *Cushing* dan sindrom ovarium polikistik (PCOS); obat-obatan seperti kortikosteroid, antidepresan, dan obat-obatan kejang; stress; serta faktor emosional dan pola tidur yang buruk.<sup>[4,5]</sup>

Penggunaan obat yang umum untuk penurunan berat badan adalah orlistat, phentermine-topiramate, naltrexone-bupropion, dan liraglutide. Namun, obat-obatan tersebut belum diketahui seberapa aman dan efektif untuk penggunaan jangka panjang. Efek



samping umum yang biasanya terjadi saat pengobatan adalah diare, kembung, feses berminyak yang berlebihan, sakit perut, sembelit, pusing, mulut kering, kesemutan pada tangan dan kaki, dan kesulitan tidur. Selain itu, adanya kemungkinan berat badan akan kembali seperti semula setelah penggunaan obat penurun berat badan dihentikan. Oleh karena itu, penting untuk mengidentifikasi obat yang lebih aman dan efektif untuk membantu orang yang kelebihan berat badan atau obesitas untuk menurunkan berat badan dan mempertahankan berat badan yang sehat untuk waktu yang lama.<sup>[6]</sup>

Pada dekade terakhir ini diperkirakan bahwa hingga empat miliar orang (mewakili 80% dari populasi dunia) yang tinggal di dunia berkembang mengandalkan produk obat herbal sebagai sumber utama perawatan kesehatan dan praktik medis tradisional. Sistem obat herbal yang sudah ada sejak lama kembali dipakai dalam praktik sehari-hari karena efek kuratifnya yang jangka panjang, ketersediaan yang mudah, cara penyembuhan alami, dan lebih sedikit efek samping, sehingga saat ini obat-obatan herbal semakin penting dan berkembang di seluruh dunia.<sup>[7, 8]</sup>

Beberapa spesies tanaman obat telah lama digunakan untuk pengobatan komplementer untuk obesitas. Di antaranya adalah minyak esensial yang berasal dari tanaman aromatik, merupakan senyawa organik yang

mudah menguap.<sup>[9]</sup> Proses penciuman adalah serangkaian proses yang terdiri dari deteksi, penentuan, dan perbedaan bau. Proses dimulai ketika senyawa aromatik yang mudah menguap mengikat reseptor pada neuron penciuman yang merangsang saraf perifer. Selanjutnya, rangsangan diangkut ke otak satu demi satu. Pengikatan senyawa aromatik yang mudah menguap ke reseptor penciuman bersifat spesifik, sehingga setiap reseptor kompatibel dengan senyawa aromatik tertentu, dan di sini, persatuan yang kompleks terbentuk di antara reseptor yang memungkinkan manusia untuk menentukan dan mendiskriminasi bau. Melalui serangkaian proses yang disebutkan di atas, manusia dapat membedakan ribuan bau, sambil mengenali masing-masing secara bersamaan. Ditunjukkan bahwa bau yang diakui mampu merangsang sistem saraf pusat (CNS) untuk terlibat dalam metabolisme energi dengan mengatur asupan makanan, saraf otonom, dan lipolisis.<sup>[9, 27]</sup>

## METODE

Studi tinjauan pustaka ini menggunakan data sekunder yang didapatkan dari berbagai *database* antara lain *Scopus*, *ScienceDirect*, *PubMed* dan *Google Scholar*. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*obesity*”, “*essential oils*” dan “*mechanism*”. Artikel disortir berdasarkan kata kunci dan abstrak serta tahun publikasi pada 15 tahun terakhir sehingga didapatkan 113



artikel penelitian sesuai. Artikel tersebut kemudian dibaca penuh agar ditemukan relevansi mengenai *essential oil* dari tumbuhan yang terdapat di seluruh Asia yang memiliki potensi dalam mengurangi obesitas.

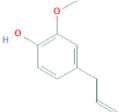
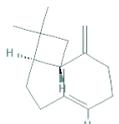
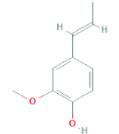
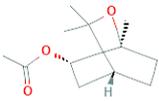
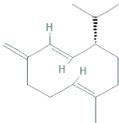
Berdasarkan hasil bacaan, terdapat 26 artikel relevan yang kemudian disajikan dan dibahas dalam artikel *review* ini. Literatur lain seperti buku dan laporan

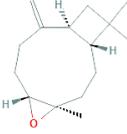
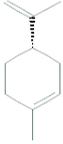
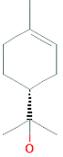
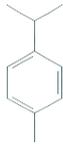
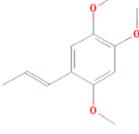
digunakan untuk pengembangan konsep dan gagasan.

Data yang telah terkumpul kemudian dianalisis, dibandingkan, dan dikembangkan. Kumpulan data akhir tersebut digunakan untuk menyusun diskusi secara deskriptif dan kemudian diringkas berdasarkan fitokimia tiap *essential oil* tumbuhan yang berhubungan dengan aktivitas menurunkan obesitas.

## HASIL

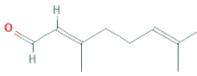
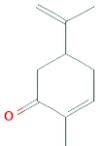
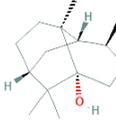
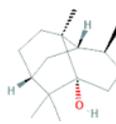
**Tabel 1.** Daftar tumbuhan dengan *essential oils* yang mempunyai aktivitas antiobesitas

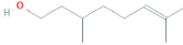
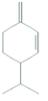
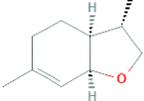
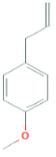
No	Nama Tumbuhan	Senyawa Fitokimia	Metode	Mekanisme	Sumber
1	Cengkeh ( <i>Syzygium aromaticum</i> )	 Eugenol  b- Caryophyllene  Isoeugenol	<i>In vivo</i> , tikus dengan diet tinggi lemak (25 g/ 200g) diinhalasi dengan 1% w/w dari masing- masing senyawa fitokimia	Meningkatkan aktivitas saraf simpatetik, nafsu makan menurun dan lipolisis meningkat	[10]
2	Anuma ( <i>Artemisia annua</i> )	 1,8 cineole  Germacrene-D	<i>In vitro</i> , dilakukan <i>Western</i> <i>Blot</i> terhadap adiposit dari sel 3T3-L1 yang	Menurunkan adipogenesis melalui penghambatan transkripsi PPAR $\gamma$ dan CEBP $\alpha$ di dalam tubuh tanpa	[11,12]

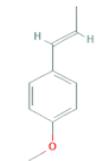
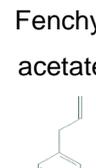
			dikultur di dalam MDI dengan 0,1-1 $\mu$ L <i>essential oil</i>	menekan nafsu makan dan konsumsi makanan
			Anuma	
3	Jeruk Nipis ( <i>Citrus aurantifolia</i> )		<i>In vivo</i> , tikus yang diinduksi ketotifen (32 mg/kg) diberikan <i>essential oil</i> jeruk nipis sebanyak 125, 250, 500 mg/kg, s.c.	Menekan nafsu makan dan menurunkan jumlah makanan yang dapat dikonsumsi
				
				
				
4	Jeringau ( <i>Acorus calamus</i> )		<i>In vitro</i> , dilakukan <i>Western Blot</i> terhadap adiposit dari sel 3T3-L1 yang dikultur di dalam MDI dengan 125 $\mu$ L <i>essential oil</i> jeringau	Penghambatan aktivitas $\alpha$ -glukosidase sehingga menghambat adipogenesis, penghambatan lipase pankreas dan peningkatan aktivitas <i>thermogenesis</i>

[13]

[14,15,16]

5	Jahe ( <i>Zingiber officinale</i> )	 Citral	<i>In vivo</i> , tikus dengan diet tinggi lemak (15,7-16,6 kcal/ hari) diberikan dosis 12.5, 62.5, atau 125 mg/kg <i>essential oil</i> jahe	Melindungi dari inflamasi, yang melibatkan modulasi jalur mediasi SREBP-1c dan CYP2E1, Menghambat adipogenesis dan meningkatkan katabolisme asam lemak.	[17,18]
6	Mint ( <i>Mentha spicata</i> )	 Carvone	<i>In vivo</i> , babi diberikan 7 variasi dosis <i>essential oil</i> mint, dengan dosis efektif 12,5 µL	Stimulasi metabolisme karbohidrat dan lipid serta penghambatan aktivitas lipase pancreas	[19, 39]
7	Nilam ( <i>Pogostemon cablin</i> Benth.)	 Patchoulol   α-patchoulene   β-patchoulene	<i>In vivo</i> , tikus dengan diet tinggi lemak diinhalasi dengan 1% <i>essential oil</i> nilam selama 12 minggu	Meningkatkan <i>thermogenesis</i> yang merangsang adanya lipolisis dan meningkatkan sensitivitas insulin	[20, 21]
8	Bawang Putih ( <i>Allium sativum</i> L.)	 Diallyl trisulfide	<i>In vivo</i> , tikus dengan diet tinggi lemak	Meningkatkan regulasi UCP-1, sehingga menekan nafsu	[22]

			<p>diinhalasi makan serta dengan 80 menghambat mg/kg adipogenesis <i>essential oil</i> dan bawang meningkatkan putih penggunaan selama 9 energi minggu</p>
9	Sereh Wangi ( <i>Cymbopogon nardus</i> L.)	 <p><math>\beta</math>-citronellol</p>	<p><i>In vivo</i>, Meningkatkan tikus aktivitas saraf dengan diet simpatetik tinggi lemak sehingga nafsu diinhalasi makan dengan 1% menurun [23]</p> <p><i>essential oil</i> sereh selama 5 minggu</p>
10	Adas Sowa ( <i>Anethum graveolens</i> )	 <p><math>\alpha</math>-phellandrene</p>  <p>Anethofuran</p>	<p><i>In vivo</i>, Mengaktivasi tikus PPAR-<math>\alpha</math> dengan diet hepatic dan tinggi lemak kemudian diinhalasi menekan dengan penumpukan lemak [24]</p> <p>0,02% dan 0,05% v/v <i>essential oil</i> adas sowa selama 4 minggu</p>
11	Lavender ( <i>Lavandula pubescens</i> Decne)	 <p>Carvacrol</p>	<p><i>In vitro</i>, Penghambatan metode aktivitas lipase ABTS pancreas assay [25]</p>

12 Adas ( <i>Foeniculum vulgare</i> )		<i>In vivo</i> , Menurunkan tikus stress oksidatif dengan diet dan tinggi lemak menghambat diinhalasi aktivitas lipase dengan 0,2 mL/kg <i>essential oil</i> adas selama 6 minggu	[26]
	Anethole		
			
	Fenchyl acetate		
			
	p-allylanisole		
13 Mangga Kasturi ( <i>Mangifera casturi</i> )		<i>In vivo</i> , Meningkatkan tikus ekspresi UCP- dengan diet 1 dan PGC-1, tinggi lemak meningkatkan diberikan marker 300 mg/kg <i>p</i> -metabolisme ekstrak AMPK $\alpha$ dan yang mengurangi ekspresi gen g senyawa terkait sintesis lemak selama 8 minggu (belum ada penelitian antiobesitas mangga kasturi)	[40,41]
	5-Hydroxymethyl furfural		
			
	9-Octadecenoic acid		
			
	n-Hexadecanoic acid		

## PEMBAHASAN

### Obesitas

Patogenesis obesitas pada dasarnya disebabkan oleh kenaikan regulasi nafsu makan atau penurunan pemanfaatan kalori dengan mengatur fungsi seluler,

aktivitas fisik dan lainnya. Disregulasi ini menyebabkan pembentukan kelebihan adiposit yang meningkatkan pelepasan sitokin, dan akibatnya terjadi komplikasi pembuluh darah. Komplikasi ini berkaitan dengan hiperlipidemia, kelainan

kardiovaskular dan aterosklerosis. Oleh karena itu, pengobatan obesitas sangat bermanfaat untuk mencegah dan menangkalkan komorbiditas ini.<sup>[28]</sup>

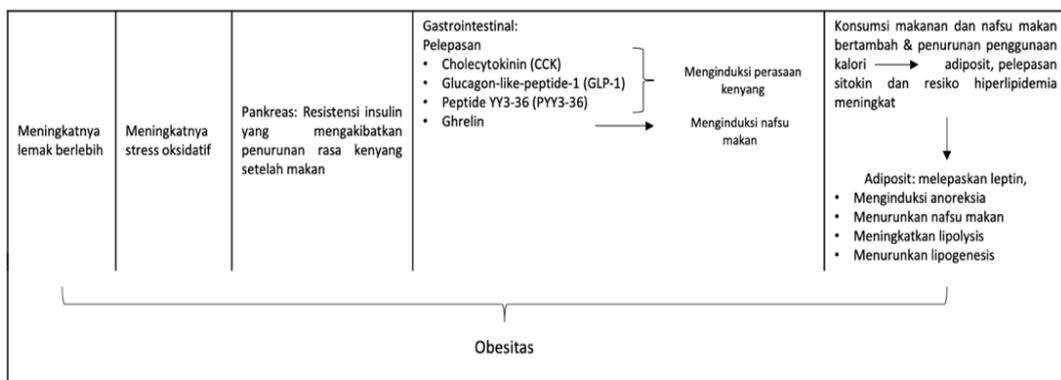
Obesitas dapat diatasi dengan mengurangi nafsu makan atau dengan meningkatkan pengeluaran kalori. Nafsu makan dapat dikendalikan oleh pengaturan hormon dan ekspresi reseptor yang bertanggung jawab atas kelaparan dan rasa kenyang. Selain itu, peningkatan aktivitas fisik mencegah akumulasi adiposit putih. Strategi ini akan membantu mengurangi terjadinya obesitas dan mencegah komorbiditas.<sup>[32]</sup>

Kelebihan asam lemak dan trigliserol dalam darah menyebabkan akumulasi adiposit di seluruh tubuh dan aterosklerosis. Hal ini menyebabkan peningkatan stres oksidatif, hipertrigliseridemia, lipotoksitas, diabetes, dan berbagai sindrom metabolik. Dengan demikian, pengurangan kadar lemak baik yang beredar dan yang tersimpan adalah faktor kunci dalam manajemen obesitas. Kesimpulannya, pengurangan stres

oksidatif, yang merupakan faktor etiologis dalam banyak kondisi patologis dapat membantu menangkalkan konsekuensi rentan obesitas dan komplikasi lainnya.<sup>[28]</sup>

Adiposit juga berperan dalam merangsang pelepasan adipositokin yang melepas tiga komponen yaitu lectin, adiponectin dan visfatin. Ketiga hormon ini merangsang pelepasan insulin, yang mempertahankan kadar glukosa darah dan membantu dalam pengaturan lemak tubuh. Jika terjadi disregulasi atau adanya resistensi insulin, kemampuan tubuh untuk mengambil glukosa pada lemak dan otot menurun dan akan mengakibatkan obesitas.<sup>[29,30]</sup>

Dopamin mengatur jaringan adiposa, pankreas, dan saluran pencernaan untuk mengeluarkan hormon masing-masing. Hormon-hormon ini menjaga rasa lapar, kenyang, dan lemak tubuh, sementara jika terjadi disregulasi, dapat menyebabkan obesitas.<sup>[31,32]</sup> Oleh karena itu, faktor-faktor ini dalam pengembangan agen antiobesitas baru sangatlah penting.



**Gambar 1.** Skema patogenesis obesitas<sup>[28, 29, 30, 31, 32]</sup>

Selama beberapa tahun terakhir, terdapat penelitian yang menunjukkan potensi metabolit sekunder untuk mencegah dan mengobati obesitas serta penyakit kronis terkait obesitas. Efek terapeutik yang bermanfaat dari tanaman obat biasanya dihasilkan dari kombinasi multi-fitokimia yang dapat mengakibatkan efek sinergis atau aditif. Secara umum, metabolit sekunder dibagi dalam tiga kelas utama: polifenol, alkaloid dan terpenoid.<sup>[43]</sup>

Polifenol terbagi menjadi dua kelas: flavonoid dan non-flavonoid, seperti tanin. Polifenol yang berasal dari herbal mengurangi keberadaan adiposit dan proliferasi preadiposit, menghambat diferensiasi adiposit dan akumulasi trigliserida, merangsang lipolisis dan asam lemak  $\beta$ -oksidasi, dan mengurangi inflamasi. Quercetin, polifenol pada teh hijau dan capsaicin yang berasal dari lada mempunyai aktivitas untuk menginduksi apoptosis pada preadiposit. Resveratrol menginduksi pengurangan lemak tubuh dengan menghambat proses akumulasi lemak dan merangsang jalur lipolitik dan oksidatif. Studi *in vivo* yang sudah dilakukan menunjukkan bahwa polifenol yang berasal dari herbal memberikan efek pengurangan berat badan dan aktivitas antiobesitas dengan menurunkan berat badan, massa lemak, dan trigliserida melalui peningkatan pengeluaran energi dan pemanfaatan lemak, serta memodulasi hemostasis glukosa.<sup>[43,44,45]</sup>

Terpenoid adalah salah satu kelas terbesar dalam metabolit sekunder pada tanaman. Di antaranya adalah modulasi kegiatan faktor transkripsi yang bergantung pada ligan, yaitu, *proliferator-activated receptor* (PPAR). Karena PPAR adalah sensor lipid diet yang mengontrol homeostasis energi, konsumsi harian terpenoid dapat berguna untuk memperbaiki kondisi gangguan metabolisme yang diinduksi obesitas, seperti diabetes tipe 2, hiperlipidemia, resistensi insulin, dan penyakit kardiovaskular. Terpenoid juga memiliki aktivitas stimulasi pemanfaatan karbohidrat dan lipid dan sintesis lipid.<sup>[43,45]</sup>

Alkaloid ditemukan pada konsentrasi minimum di hampir semua tanaman. Beberapa alkaloid seperti kafein, capsaicin, dan efedrin menunjukkan efek anti-obesitas dengan merangsang lipolisis dan termogenesis serta mengurangi nafsu makan. Kafein menyebabkan efek termogenik melalui penghambatan degradasi adenosin monofosfat siklik (cAMP) intraseluler yang diinduksi fosfodiesterase, dan mengurangi asupan energi dengan mengurangi asupan makanan.<sup>[43]</sup>

Fitosterol adalah sterol tanaman yang secara struktural mirip dengan kolesterol dan bersifat kompetitif dalam pembentukan *micelle* di lumen usus dan menghambat penyerapan kolesterol. Selain itu, fitosterol memiliki penyerapan sistemik yang sangat rendah. Oleh

karena itu, meningkatkan asupan fitosterol mungkin merupakan cara praktis untuk mengurangi obesitas dan penyakit jantung koroner dengan risiko minimum.<sup>[47]</sup>

Asam lemak konjugasi seperti asam linoleat konjugasi (CLA) mempengaruhi pengurangan akumulasi lemak dan menginduksi ekspresi gen metabolisme lipid. Selain itu, CLA berdampak pada pengurangan lipogenesis, mengurangi asupan energi dan meningkatkan lipolisis.<sup>[46]</sup>

Dalam pengurangan berat badan, mekanisme yang mungkin terdapat pada senyawa fitokimia dapat berupa pengaturan nafsu makan, *thermogenesis* dan stimulasi metabolisme lipid, penghambatan aktivitas lipase pankreas, penghambatan adipogenesis, dan meningkatkan lipolisis.<sup>[33]</sup>

### **Pengaturan nafsu makan**

Isoeugenol dalam cengkeh dan diallyl trisulfide dalam bawang putih mempunyai mekanisme dengan mempengaruhi aktivitas saraf simpatik. Aroma senyawa aktif akan menyebabkan peningkatan aktivitas saraf simpatik dan kemudian mengurangi nafsu makan dan berat badan. Aktivitas saraf simpatik yang tinggi akan sejalan dengan peningkatan lipolisis. Hal ini akan meningkatkan trigliserida yang terurai menjadi asam lemak bebas, sehingga akan meningkatkan produksi panas melalui aktivitas *uncoupling protein-1*

(UCP-1), yang kemudian berdampak pada suhu tubuh yang meningkat dan konsumsi energi melalui proses fosforilasi oksidatif *uncoupling*.<sup>[10]</sup>

Efek pemberian minyak esensial jeruk nipis adalah penurunan berat badan dan penurunan jumlah makanan yang dikonsumsi. Minyak esensial jeruk nipis mencegah terjadinya perubahan berat badan dan menginduksi penurunan berat badan. Penurunan berat badan tampaknya dimediasi melalui pengurangan nafsu makan. Dengan demikian, minyak esensial jeruk nipis dapat mencegah kenaikan berat badan yang disebabkan efek samping dari sejumlah obat, misalnya ketotifen. Karena minyak esensial jeruk nipis mempengaruhi asupan makanan serta beragam proses yang terlibat dalam pengeluaran energi yang semuanya dapat menekan kenaikan berat badan.<sup>[13]</sup>

Pada pengujian yang dibandingkan terhadap kelompok normal, kenaikan terendah dalam berat badan yang disebabkan oleh konsumsi pakan terendah berasal dari kelompok  $\beta$ -citronellol yang terdapat pada sereh wangi. Ini menunjukkan bahwa  $\beta$ -citronellol dapat mengurangi konsumsi pakan serta berat badan. Nafsu makan tikus yang menurun menghirup  $\beta$ -citronellol terjadi dengan adanya peningkatan aktivitas saraf simpatik. Di sisi lain, suhu *brown adipose tissue* (BAT) setelah menghirup  $\beta$ -citronellol sedikit meningkat. Kadar kolesterol juga

menurun pada tikus yang terhirup  $\beta$ -citronellol, namun tingkat trigliserida yang terkandung dalam darah tinggi.<sup>[23]</sup>

### **Thermogenesis dan stimulasi metabolisme lipid**

Kehilangan lemak tubuh pada hewan uji yang diinhalasi minyak nilam pada dosis normal disebabkan oleh peningkatan aktivasi termogenik melalui *white adipose tissue* (WAT), peningkatan respirasi mitokondria, dan/atau peningkatan oksidasi asam lemak yang terkait dengan aktivasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK) atau penghambatan adipocytes, seperti 3TL-L1. Untuk kelompok dengan inhalasi dosis tinggi, ada kemungkinan bahwa ada peningkatan sensitivitas terhadap insulin, yang akibatnya menurunkan resistensi insulin sehingga kadar asam lemak secara perlahan akan berkurang.<sup>[21]</sup>

Pada *essential oil* yang terkandung dalam mint, senyawa yang berperan memberikan aktivitas adalah carvone yang merupakan senyawa dari kelompok terpenoid. Senyawa golongan terpenoid memiliki kemampuan untuk stimulasi metabolisme karbohidrat dan lipid. Konsumsi terpenoid berpotensi untuk pengobatan gangguan metabolisme yang diinduksi obesitas, seperti diabetes melitus tipe 2, hiperlipidemia, resistensi insulin, dan penyakit kardiovaskular. Dan pada pengujian *in vitro*, senyawa carvone memiliki aktivitas menurunkan lipid melalui penghambatan lipase pancreas

babi dengan *inhibitory concentration* (MIC50) sebesar 12,5  $\mu\text{L/mL}$ .<sup>[19, 39]</sup>

Sejauh ini, belum ada penelitian tentang mangga kasturi yang membahas potensi obesitas, namun ada tanaman yang mempunyai senyawa fitokimia yang mirip yaitu bunga lampion (*Physalis alkekengi*), senyawa 5-hydroxymethylfurfural, octanoic acid, n-hexadecanoic acid meningkatkan aktivitas senyawa AMPK di hipotalamus, yang perannya adalah mengatur aktivitas *brown adipose tissue* (BAT) dan pengeluaran energi melalui sistem saraf simpatik. BAT membakar glukosa dan asam lemak yang berasal dari trigliserida dan menghasilkan panas melalui adanya keberadaan *uncoupling protein-1* (UCP-1) dalam adiposit coklat. AMPK juga mengatur metabolisme lipid sel melalui penghambatan fosforilasi *acetyl-CoA carboxylase* (ACC), yang menekan sintesis asam lemak dan pada saat yang sama, meningkatkan oksidasi asam lemak.<sup>[40,41,42]</sup>

### **Penghambatan adipogenesis**

*Essential oil* dari jahe mengandung citral yang mengatur enzim *sterol regulatory element-binding protein-1c* (SREBP-1c) dan P450 2E1 (CYP2E1), menekan biosintesis lipid yang dirangsang kadar lemak tinggi dan stres oksidatif. Selain itu, citral secara efektif meningkatkan kapasitas antioksidan dan mengurangi respons peradangan pada hati tikus, yang memberikan efek perlindungan terhadap steatohepatitis. Dalam sel



preadipocyte 3T3-L1, dalam pengujian *in vitro* citral menunjukkan efek penghambatan yang lebih besar pada adipogenesis dan akumulasi lipid.<sup>[35]</sup> Citral juga dapat meningkatkan *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR $\delta$ ), dan hal ini menghasilkan peningkatan katabolisme asam lemak dalam sel tubuh.<sup>[36]</sup>

Akumulasi lipid yang meningkat diinduksi oleh CEBP $\alpha$  yang dimediasi oleh PPAR $\gamma$ , yang merupakan aktivator transkripsi utama diferensiasi adiposit dan juga berkontribusi pada regulasi ekspresi gen khusus adipogenik. Penelitian *in vitro* dengan *essential oil* dari tanaman anuma menunjukkan bahwa adanya penurunan ekspresi PPAR $\gamma$  dan CEBP $\alpha$  pada adipocytes 3T3-L1. Oleh karena itu, senyawa 1,8 cineole, germacrene-D, caryophyllene dapat menghambat diferensiasi adipocyte yang dimediasi oleh PPAR $\gamma$ /CEBP $\alpha$ .<sup>[11,12]</sup>

Dalam studi,  $\beta$ -asarone dalam tanaman jeringau dapat menekan ekspresi faktor transkripsi adipogenik, sehingga adipogenesis terhambat dan merangsang lipolisis dalam adipocytes 3T3-L1.<sup>[14,16]</sup>  $\beta$ -asarone mengurangi kadar trigliserida intraseluler dengan merangsang fosforilasi lipase hormonsensitif yang memicu lipolisis dalam adiposit.<sup>[37]</sup> Selain aktivitas anti-adipogenik, Sebagian aktivitas senyawa ini dalam pengurangan berat badan dapat dimediasi sebagian melalui penghambatan lipase pankreas dan

sebagian dapat melalui aktivitas *thermogenesis* oleh fitokimia melalui stimulasi reseptor  $\beta$ -adrenergik yang berhubungan dengan pembakaran lemak.<sup>[15]</sup>

Dalam studi, adas sowa mengaktifkan PPAR- $\alpha$ , sehingga meningkatkan tingkat ekspresi mRNA gen yang terkait oksidasi asam lemak yang merupakan target PPAR- $\alpha$ , dan perbaikan kondisi hiperlipidemia. Pada eksperimen *in vitro*, pemberian *essential oil* adas sowa dapat menekan akumulasi trigliserida dengan menginduksi oksidasi asam lemak. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa  $\alpha$ -phellandrene dan anethofuran memiliki aktivitas hipolipidemik, namun sebenarnya masih perlu diteliti lebih spesifik mengenai kedua senyawa ini.<sup>[24]</sup>

### **Penghambatan aktivitas lipase pankreas**

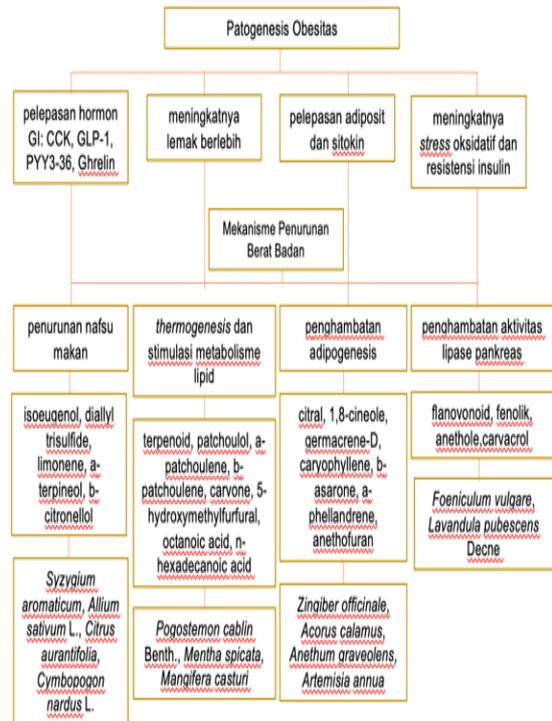
Berbagai penelitian menunjukkan bahwa flavonoid dan senyawa fenolik adalah kelas fitokimia yang berperan atas dalam aktivitas antioksidan yang kuat, dan senyawa ini dimiliki oleh tanaman adas.<sup>[34]</sup> Karena, obesitas juga menunjukkan kadar enzim antioksidan dalam tubuh yaitu catalase, glutathione peroxidase dan glutathione reductase<sup>[35]</sup>, bukti epidemiologi menunjukkan bahwa antioksidan dalam makanan memainkan peran penting dalam pencegahan dan pengendalian obesitas dengan meningkatkan pertahanan antioksidan alami serta dengan mengurangi pengendapan lemak di jaringan adiposa

dan dengan menunjukkan efek penghambatan pada aktivitas lipase. Selain itu, mereka memiliki tindakan antihyperlipidemia dengan pengaturan lipid darah.<sup>[26]</sup>

Aktivitas antiobesitas pada *essential oil* *L. pubescens* dikaitkan dengan kandungan carvacrol yang tinggi yang dapat menghambat adipogenesis visceral dan diferensiasi adiposit dalam sel hewan dengan mekanisme menghambat enzim lipase pankreas (berperan dalam pencernaan dan penyerapan trigliserida) dan dengan demikian menyebabkan pengurangan penyerapan lemak dan menurunkan berat badan dan kadar lipid plasma.<sup>[25,39]</sup>

## KESIMPULAN

*Essential oil* yang mengandung konstituen fitokimia yang terdapat dalam *review* ini menunjukkan bahwa senyawa di dalam masing-masing tanaman berperan atas aktivitas anti-obesitas. Mekanisme anti-obesitas yang ditunjukkan yaitu regulasi nafsu makan; *thermogenesis* dan stimulasi metabolisme lipid; penghambatan adipogenesis dan penghambatan aktivitas lipase pankreas. Selain mekanisme anti-obesitas yang potensial, terdapat juga beberapa dosis efektif yang dapat dikaji lebih lanjut.



**Gambar 2.** Mekanisme *Essential Oil* menurunkan gejala obesitas berdasarkan patogenesis obesitas

## SARAN

Hasil tinjauan pustaka ini menunjukkan bahwa *essential oil* tanaman herbal di Indonesia memiliki aktivitas dan potensi dalam pengurangan berat badan. Saat ini, penelitian terbaru hanya menunjukkan telah melalui tahap *in vitro* dan *in vivo* terhadap hewan uji. Sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengobservasi dosis, efikasi dan keamanan pemberian *essential oil* pada tanaman herbal ke manusia agar dapat dipergunakan sebagai pengobatan tambahan atau alternatif dalam mengatasi obesitas.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang turut berkontribusi dalam penyelesaian tulisan ini, baik berupa masukan ataupun kritik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hailemariam T, Ethiopia S, Alando A, Hailu H. Emerging Nutritional Problem of Adult Population: Overweight/Obesity and Associated Factors in Addis Ababa City Communities, Ethiopia—A Community-Based Cross-Sectional Study. *Journal of Obesity*. 2020; 2020:1-8. <https://doi.org/10.1155/2020/6928452>
2. World Health Organization. *Obesity and Overweight* [Internet]. WHO International. 2021. Tersedia di: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Kementerian Kesehatan Indonesia. *Hasil Utama RISKESDAS 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018.
4. Hruby A, Manson J, Qi L, Malik V, Rimm E, Sun Q et al. Determinants and Consequences of Obesity. *American Journal of Public Health*. 2016;106(9):1656-1662.
5. Anquez-Traxler C. The Legal and Regulatory Framework of Herbal Medicinal Products in the European Union: A Focus on the Traditional Herbal Medicines Category. *Drug Information Journal*. 2011;45(1):15-23.
6. Yanovski S, Yanovski J. Long-term Drug Treatment for Obesity. *JAMA*. 2014;311(1):74.
7. Tripathi P, Srivatava R, Pandey A, Pandey R, Goswami S. Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2011;3(4):504.
8. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Pharmacology*. 2014;4.
9. H. Farouk, B.A. El-Sayeh, S.S. Mahmoud and O.A. Sharaf, Effect of Olfactory Stimulation with Grapefruit Oil And Sibutramine in Obese Rats. *Journal of Pioneering Medical Sciences*. 2012;2: 1-10.
10. Hasim F, Batubara I, Herawati Suparto I. The Potency Of Clove (*Syzygium aromaticum*) Essential Oil As Slimming Aromatherapy By In Vivo Assay. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2016;7(1):110-116.
11. Il Hwang D, Jong Won K, Yoon Kim D, Won Yoon S, Hoon Park J, Kim B et al. Anti-adipocyte Differentiation Activity and Chemical Composition of Essential Oil from *Artemisia annua*. *Natural Product*



- Communication*. 2016;11(4):539-542.
12. Baek HK, Shim H, Lim H, Shim M, Kim CK, Park SK, Lee YS, Song KD, Kim SJ, Yi SS. Anti-adipogenic Effect of *Artemisia annua* in Diet-induced-obesity mice Model. *Journal of Veterinary Sciences*. 2015;16(4):389-96. doi: 10.4142/jvs.2015.16.4.389. PMID: 26243598; PMCID: PMC4701730.
  13. Asnaashari S, Delazar A, Habibi B, Vasfi R, Nahar L, Hamedeyazdan S et al. Essential Oil from *Citrus aurantifolia* Prevents Ketotifen-induced Weight-gain in Mice. *Phytotherapy Research*. 2010;24(12):1893-1897.
  14. Lee M, Chen Y, Tsai J, Wang S, Watanabe T, Tsai Y. Inhibitory Effect of  $\beta$ -asarone, a Component of *Acorus calamus* essential Oil, on Inhibition of Adipogenesis in 3T3-L1 Cells. *Food Chemistry*. 2011;126(1):1-7.
  15. Athest K, Joshi G. Pharmacological Screening of Anti-obesity Potential Of *Acorus calamus* Linn. in High Fat Cafeteria Diet Fed Obese Rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017;10(4):384.
  16. Selvaraj M, Immanuel C, Rajasekharan P. The Sweetness and Bitterness of Sweet Flag (*Acorus calamus* L.). *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Science*. 2013;4:598-610.
  17. Lai Y, Lee W, Lin Y, Ho C, Lu K, Lin S et al. Ginger Essential Oil Ameliorates Hepatic Injury and Lipid Accumulation in High Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2016;64(10):2062-2071.
  18. Mao Q, Xu X, Cao S, Gan R, Corke H, Beta T et al. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods*. 2019;8(6):185.
  19. Ali-Shtayeh M, Jamous R, Abu-Zaitoun S, Khasati A, Kalbouneh S. Biological Properties and Bioactive Components of *Mentha spicata* L. Essential Oil: Focus on Potential Benefits in the Treatment of Obesity, Alzheimer's Disease, Dermatophytosis, and Drug-Resistant Infections. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019;2:1-11.
  20. Van, Beek T, Joulain D. The Essential Oil of Patchouli, *Pogostemon cablin*: A Review. *Flavour and Fragrance Journal*. 2017;33(1):6-51.
  21. Hong S, Cho J, Boo C, Youn M, Pan J, Kim J et al. Inhalation of Patchouli (*Pogostemon Cablin* Benth.) Essential Oil Improved Metabolic Parameters in Obesity-Induced Sprague Dawley Rats. *Nutrients*. 2020;12(7):1-15.

22. Kagawa Y, Ozaki-Masuzawa Y, Hosono T, Seki T. Garlic Oil Suppresses High-fat Diet Induced Obesity in Rats Through The Upregulation of UCP-1 and The Enhancement of Energy Expenditure. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019; 19(2):1536-1540.
23. Batubara I, Suparto I, Sa'diah S, Matsuoka R, Mitsunaga T. Effects of Inhaled Citronella Oil and Related Compounds on Rat Body Weight and Brown Adipose Tissue Sympathetic Nerve. *Nutrients*. 2015;7(3):1859-1870.
24. Takahashi N, Yao L, Kim M, Sasako H, Aoyagi M, Shono J. Dill Seed Extract Improves Abnormalities in Lipid Metabolism Through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-A (PPAR-a) Activation in Diabetic Obese Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2013;57(7):1295-1299.
25. Ali-Shtayeh M, Abu-Zaitoun S, Dudai N, Jamous R. Downy Lavender Oil: A Promising Source of Antimicrobial, Antiobesity, and Anti-Alzheimer's Disease Agents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020:1-10.
26. Garg C, Ansari S, Khan S, Garg M. Effect of Foeniculum vulgare Mill. Fruits in Obesity and Associated Cardiovascular Disorders. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2011;8(19):1-5.
27. Riera C, Tsaousidou E, Halloran J, Follett P, Hahn O, Pereira, M, Ruud L, Alber J, Tharp K, Anderson C. The Sense of Smell Impacts Metabolic Health and Obesity. *Cell Metabolism*. 2017; 26:198–211.
28. Redinger R. The Pathophysiology of Obesity and Its Clinical Manifestations. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007;3(11): 856-863.
29. Muppala S, Konduru S, Merchant N, Ramsoondar J, Rampersad C, Rajitha B. Adiponectin: Its Role in Obesity-associated Colon and Prostate Cancers. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;116:125-133.
30. Nagaraju G, Aliya S, Alese O. Role of Adiponectin in Obesity Related Gastrointestinal Carcinogenesis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2015;26(1):83-93.
31. Mohamed G, Ibrahim S, Elkhayat E, El Dine R. Natural Anti-obesity Agents. *Bulletin of Pharmacy*. 2014;52(2):269-284.
32. Zhang Y, Liu J, Yao J, Ji G, Qian L, Wang J et al. Obesity: Pathophysiology and Intervention. *Nutrients*. 2014;6(11):5153-5183.
33. Kasprzak K, Wojtunik-Kulesza K, Oniszczuk T, Kuboń M, Oniszczuk A. Secondary Metabolites, Dietary Fiber and Conjugated Fatty Acids as Functional Food Ingredients against Overweight and Obesity.

- Natural Product Communications*. 2018;13(8):1073-1082.
34. Fang L, Qi M, Li T, Shao Q, Fu R. Headspace Solvent Microextraction-Gas Chromatography–Mass Spectrometry for The Analysis of Volatile Compounds From *Foeniculum vulgare* Mill. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2006;41(3):791-797.
  35. Chung M, Sung N, Park C, Kweon D, Mantovani A, Moon T. Antioxidative and Hypocholesterolemic Activities Of Water-Soluble Puerarin Glycosides In Hepg2 Cells And In C57 BL/6J Mice. *European Journal of Pharmacology*. 2008;578(2-3):159-170.
  36. Misawa K, Hashizume K, Yamamoto M, Minegishi Y, Hase T, Shimotoyodome A. Ginger Extract Prevents High-fat Diet-induced Obesity In Mice Via Activation of The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\delta$  Pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2015;26(10):1058-1067.
  37. Si M, Lou J, Zhou C, Shen J, Wu H, Yang B. Insulin Releasing and Alpha-Glucosidase Inhibitory Activity of Ethyl Acetate Fraction of *Acorus Calamus* *In Vitro* and *In Vivo*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;128(1):154-159.
  38. Kabera J, Semana E, Mussa A, Xin H. Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis, Classification, Function and Pharmacological Properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2014;2:377-392.
  39. Cho S, Choi Y, Park S, Park T. Carvacrol Prevents Diet-induced Obesity by Modulating Gene Expressions Involved in Adipogenesis and Inflammation in Mice Fed With High-fat diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012;23(2):192-201.
  40. Suhendar U, Fathurrahman M, Sogandi S. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of Methanol Extract from Kasturi Mango Fruit (*Mangifera casturi*) on Caries-Causing Bacterium *Streptococcus mutans*. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 2019;22(6):235-241.
  41. Lee Y, Kim M, Irfan M, Kim S, Kim S, Rhee M. *Physalis alkekengi* Exhibits Antiobesity Effects in Mice with Potential of Inducing White Adipose Tissue Browning. *Journal of Medicinal Food*. 2020;23(3):312-318.
  42. Van Dam A, Kooijman S, Schilperoort M, Rensen P, Boon M. Regulation of brown fat by AMP-activated protein kinase. *Trends in Molecular Medicine*. 2015;21(9):571-579.

43. Saad B, Zaid H, Shanak S, Kadan S. Anti-diabetes and anti-obesity medicinal plants and phytochemical. Springer Charm; 2017.
44. Kabera J, Edmond S, Ally M, Xin H. Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis, Classification, Function and Pharmacological Properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2014;2:377-392.
45. Chen J, Mangelinckx S, Ma L, Wang Z, Li W, De Kimpe N. Caffeoylquinic acid derivatives isolated from the aerial parts of *Gynura divaricata* and their yeast  $\alpha$ -glucosidase and PTP1B inhibitory activity. *Fitoterapia*. 2014;99:1-6.
46. Brown L, Poudyal H, Panchal S. Functional foods as potential therapeutic options for metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. 2015;16(11):914-941.
47. Oniszczyk A, Oniszczyk T, Wójtowicz A, Wojtunik K, Kwaśniewska A, Waksmundzka-Hajnos M. Radical scavenging activity of extruded corn gruels with addition of linden inflorescence. *Open Chemistry*. 2015;13(1).



Izzah Ai Mukminah<sup>1,a</sup>, Raden Bayu Indradi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi,  
Universitas Padjadjaran

<sup>2</sup>Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas  
Padjadjaran

<sup>a</sup>Corresponding author's email : izzah17001@mail.unpad.ac.id

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Prevalensi Diabetes Melitus (DM) di Indonesia tinggi dan bahkan mengalami fluktuasi dari 422 juta jiwa menjadi 463 juta jiwa dalam 5 tahun. Pada tatalaksana penyakit DM, salah satunya ialah terapi farmakologi menggunakan Obat Antihiperqlikemik (OAH). Saat ini selain OAH, masyarakat juga menggunakan herbal untuk mengatasi DM. Senyawa aktif herbal yang telah terbukti berkontribusi dalam pengobatan beragam dan multikomponen, namun tidak semua komponen tersebut diketahui memberikan efek terapeutik pada DM. Maka, tujuan dari tinjauan pustaka ini untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara obat konvensional dan herbal untuk DM.

**Metode:** Pencarian literatur dilakukan pada bulan Mei 2020. Situs yang digunakan adalah *Google Scholar*, Elsevier dan NCBI. Kata kunci yang digunakan untuk menemukan sumber jurnal ialah "interaksi obat DM dan herbal", "*interaction of diabetic drugs and herbs*", "herbal untuk diabetes", dan "*herbs for diabetes*". Jurnal yang digunakan sebagai sumber berjumlah 15 jurnal dengan fokus penelitian secara *in vivo* dan klinis.

**Hasil dan Pembahasan:** Multikomponen pada herbal tersebut jika digunakan bersamaan dengan OAH berpotensi untuk menimbulkan interaksi, beberapa studi melaporkan bahwa OAH dan herbal untuk antidiabetes memiliki interaksi sinergis atau antagonis. Berdasarkan pustaka beberapa penelitian interaksi obat dan herbal bisa terjadi, seperti Metformin, Glibenklamid dan Pioglitazon dengan *Aloe vera* berinteraksi sinergis.

**Kesimpulan:** Potensi interaksi antagonis dan sinergis muncul pada beberapa hasil penelitian interaksi herbal dengan OAH.

**Kata kunci:** Diabetes Melitus, Obat Antihiperqlikemik, Herbal, Interaksi

### ABSTRACT

**Introduction:** The prevalence of Diabetes Mellitus (DM) in Indonesia is high and has even fluctuated from 422 million to 463 million in 5 years. In the management of DM, one of which is pharmacological therapy using antihyperglycemic drugs (AHD). Currently, besides AHD, people also use herbs to treat DM. While active herbal compounds that have been shown to contribute to DM treatment are diverse and multicomponent, not all of these components are known to have therapeutic effects. Thus, the aim of this literature review is to determine the interactions that might occur between conventional and herbal drugs for DM.

**Method:** A literature search was conducted in May 2020. The sites used were *Google Scholar*, Elsevier and NCBI. The keywords used to find the journal sources were "drug interactions with diabetes and herbs", "*interaction of diabetic drugs and herbs*", "herbs for diabetes", and "*herbs for diabetes*". The journals used as sources totaled 15 journals with a focus on *in vivo* and clinical research.

**Results and Discussion:** Multi components in these herbs, when used together with AHD, have the potential to cause interactions. Several studies reported that AHD and herbs for antidiabetic have synergistic or antagonistic interactions. Based on the literature, some

*drug and herbal interactions can occur, such as Metformin, Glibenclamide and Pioglitazone with Aloe vera interact synergistically.*

**Conclusion:** *The potential for antagonistic and synergistic interactions emerged in several studies on herbal interactions with OAH.*

**Keywords:** *Diabetes Mellitus, Antihyperglycemic Drugs, Herbs, Interactions*

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan gejala poliuria (frekuensi kencing tinggi), polidipsia (rasa haus luar biasa), polifagia (nafsu makan meningkat), dan kehilangan berat badan secara ekstrim atau obesitas. DM dikarakterisasi oleh kadar glukosa darah tinggi atau hiperglikemia hingga keadaan progresif berupa komplikasi penyakit.<sup>[1]</sup> DM termasuk penyakit degeneratif atau penyakit yang terjadi dikarenakan terjadi perubahan fungsi sel atau jaringan tubuh sehingga mengganggu metabolisme tubuh.<sup>[2]</sup> DM dapat terjadi karena menurunnya produksi hormon insulin, insulin mengalami resistensi sehingga tidak berfungsi, atau keduanya terjadi bersamaan.<sup>[3]</sup> Selain itu, DM dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler yang berujung terkena penyakit degeneratif tambahan. Komplikasi mikrovaskuler termasuk retinopati, neuropati, dan nefropati. Komplikasi makrovaskuler termasuk penyakit jantung koroner dan *stroke*.<sup>[1]</sup>

Penyebab DM diantaranya adalah autoimunitas, gaya hidup, induksi obat, dan keadaan tertentu misalnya kehamilan.<sup>[4]</sup> Klasifikasi DM secara garis besar terbagi menjadi 2 tipe yaitu DM Tipe 1 (DMT1) dan DM Tipe 2 (DMT2). DMT1 terjadi karena autoimunitas yang

menyebabkan sel  $\beta$  pankreas mengalami kerusakan sehingga terjadi reduksi insulin tubuh.<sup>[1]</sup> DMT2 terjadi karena gaya hidup individu yang buruk seperti rendahnya aktivitas tubuh dan pola makan tidak sehat sehingga mengganggu sistem metabolisme tubuh yang berujung pada kerusakan sel yang menghasilkan berkurangnya sensitivitas insulin dan defisiensi insulin.<sup>[3]</sup>

Hingga kini, jumlah penderita DM di dunia mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Pada tahun 2014, penderita DM tercatat sebanyak 422 juta jiwa dan meningkat hingga 463 juta jiwa pada tahun 2019. Hingga tahun 2045, jumlah penderita DM di dunia tersebut diprediksi akan terus meningkat hingga 700 juta jiwa.<sup>[5]</sup> Kasus ini banyak terjadi di negara dengan penghasilan rendah ke sedang dibandingkan dengan negara dengan penghasilan tinggi.<sup>[4]</sup> Kasus DM didominasi oleh DM tipe 2 sekitar 90% dan DM tipe 1 terjadi sekitar 5-10% kasus.<sup>[1]</sup> Di Indonesia, DM termasuk penyebab kematian terbanyak dalam kategori penyakit tidak menular yaitu 59,9% pada tahun 2007.<sup>[2]</sup> Selain itu, penderita DM mengalami fluktuasi sekitar 2% dari tahun 2013 sebanyak 6,9% dan pada tahun 2018 menjadi 8,5%.<sup>[6]</sup>

Dalam menangani kasus-kasus DM, terdapat perlakuan pengobatan bagi



pasien menggunakan obat antihiperglikemik. Obat antihiperglikemik (OAH) atau antidiabetes adalah obat dengan kegunaan menurunkan kadar glukosa darah dengan mekanisme yang berbeda-beda sesuai golongannya masing-masing.<sup>[7]</sup> Obat antihiperglikemik berdasarkan rute administrasi obat terbagi menjadi obat antihiperglikemik oral dan parenteral. Pada Tabel 1, obat antihiperglikemik oral berdasarkan

mekanisme kerja dibagi menjadi 5 yaitu pemacu sekresi insulin, peningkatan sensitivitas terhadap insulin, penghambat absorpsi glukosa, penghambat *Dipeptyl Peptidase* (DPP-IV), dan penghambat *Sodium Glucose co-Transporter* (SGLT-2). Pada Tabel 2, obat antihiperglikemik parenteral terdapat 2 macam yaitu insulin dan agonis *Glucagon like Peptide 1* (GLP-1).<sup>[3]</sup>

**Tabel 1.** Obat Antihiperglikemik Oral<sup>[3]</sup>

Jenis Aksi	Golongan Obat	Jenis	Mekanisme	Efek Samping
Pemacu Sekresi Insulin	Sulfonilurea	Glibenklamid	Induksi sekresi insulin oleh sel $\beta$ pankreas	Hipoglikemia Berat badan naik
		Glimepirid		
		Glipizid		
		Gliquidon		
	Glinid	Gliklazid		
		Repaglinid		
Peningkat Sensitivitas Terhadap Insulin	Biguanida	Nateglinid	Berat badan naik	
		Metformin	Diare Asidosis laktat	
	Tiazolidindion (TZD)	Pioglitazon	Sensivitas terhadap insulin naik	Edema

Penghambat Absorpsi Glukosa	Inhibitor $\alpha$ -glukosidase	Akarbosa	Hambat absorpsi glukosa di pencernaan	Flatulen Feses lembek
Penghambat Dipeptidil Peptidase-IV	Inhibitor DPP-IV	Sitagliptin Linagliptin	Induksi sekresi insulin dan hambat sekresi glukagon	Mual dan muntah
Penghambat <i>Sodium Glucose Co-transporter 2</i>	Inhibitor SGLT-2	Dapagliflozin	Hambat absorpsi kembali glukosa di ginjal	Dehidrasi Infeksi saluran kencing

**Tabel 2.** Obat Antihiperqlikemik Parenteral<sup>[3]</sup>

Golongan Obat	Jenis	Mekanisme	Efek Samping
Insulin	Insulin Lispro Insulin Aspart Insulin Glargine	Substitusi kerja fisiologis	Hipoglikemia
Agonis GLP-1	Liraglutide	Naik pelepasan insulin, hambat pelepasan glucagon	BB turun Nafsu makan turun

Pasien dengan dugaan diagnosis DM akan langsung diberi pengobatan dengan obat antihiperqlikemik untuk mencegah kenaikan glukosa darah dan komplikasi sesuai dengan arahan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) dengan obat antihiperqlikemik lini pertama yaitu metformin.<sup>[3]</sup> Namun, dalam beberapa penelitian penderita yang menjalani

pengobatan ini memiliki kadar glukosa darah yang tidak terkontrol disebabkan ketidakpatuhan dalam meminum obat.<sup>[8]</sup> Dalam penelitian lain disebutkan bahwa pengobatan antihiperqlikemik obat hanya berhasil pada 40% dari 100 orang karena ketidakpatuhan pasien dalam memodifikasi gaya hidup seperti menjaga pola makan yang sehat dan meningkatkan aktivitas gerak.<sup>[9]</sup> Hal ini

sejalan dengan laporan WHO yang menyebutkan bahwa kepatuhan pasien dalam mengikuti terapi penyakit kronis di negara berkembang sangat rendah dibandingkan dengan negara maju yang mencapai 50% dalam hal kepatuhan pasien.<sup>[10]</sup>

Selain masalah ketidakpatuhan dalam pengobatan OAH, penderita DM juga mungkin menggunakan herbal yang secara empiris telah digunakan sebagai obat untuk DM. Penggunaan herbal tersebut dijadikan alternatif tambahan pengobatan yang mudah dijangkau bersamaan dengan OAH. Hal ini didasarkan pada pengetahuan umum masyarakat tentang tumbuhan merupakan alternatif pengobatan yang sesuai karena diyakini tidak ada efek samping dan sudah digunakan secara turun-temurun.<sup>[11]</sup>

Persentase penggunaan herbal sebagai pengobatan penyakit di Indonesia sejak tahun 2013 yaitu sebesar 30%, lalu berkembang hingga tahun 2018 menjadi 31,8%.<sup>[6]</sup> Lebih dari 500 spesies tanaman yang terbukti berkhasiat menurunkan kadar glukosa darah.<sup>[12]</sup> Berdasarkan beberapa penelitian etnofarmasi lokal, banyak tumbuhan di dunia yang berpotensi memiliki aktivitas antihiperlikemik seperti di Afrika terdapat 24 spesies dan diduga dapat terus berkembang.<sup>[13]</sup> Beberapa tumbuhan asli Indonesia yang sering digunakan sebagai antidiabetes adalah brotowali, kayu manis, pare dan salam.<sup>[14]</sup> Tumbuhan lainnya yang

digunakan di dunia adalah lidah buaya (*Aloe vera*), bawang putih, ginseng, dan gurmara.<sup>[5]</sup>

Tumbuhan-tumbuhan antidiabetes memiliki senyawa aktif dengan efek farmakologi yaitu karbohidrat kompleks, alkaloid, glikopeptida, terpenoid, peptida, amina, steroid, flavonoid, lipid, kumarin, ion anorganik, turunan sulfur dan senyawa utama lainnya.<sup>[16]</sup> Dalam satu tumbuhan terdapat multikomponen dengan khasiat yang berbeda-beda, seperti lidah buaya memiliki senyawa utama Aloeresin A dengan mekanisme menghinibisi  $\alpha$ -glukosidase<sup>[16]</sup> dan senyawa antioksidan serta senyawa lainnya baik dengan efek yang diketahui atau belum diketahui jelas.<sup>[17]</sup> Jika multikomponen yang dimiliki tumbuhan obat digunakan bersamaan dengan obat antihiperlikemik diduga akan terjadi interaksi obat.<sup>[18]</sup>

Jika dua obat atau lebih digunakan bersamaan, dapat menciptakan suatu interaksi karena efek yang saling tumpang tindih dari masing-masing senyawa.<sup>[19]</sup> Interaksi yang dihasilkan dapat berupa interaksi sinergis/aditif atau berupa interaksi antagonis yang dapat menimbulkan *adverse drug reaction*.<sup>[15]</sup> Maka, tujuan dari tinjauan pustaka ini untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara obat konvensional dan herbal untuk DM.

## METODE

Pencarian literatur dilakukan pada bulan Mei 2020. Situs yang digunakan adalah



Google Scholar, Elsevier dan NCBI. Kata kunci yang digunakan untuk menemukan sumber jurnal ialah “interaksi obat DM dan herbal”, “*interaction of diabetic drugs and herbs*”, “herbal untuk diabetes”, dan “*herbs for diabetes*”.

Kriteria inklusi literatur adalah jurnal ilmiah dan ulasan artikel, tahun publikasi dari 10 tahun terakhir yakni 2010-2020. Kriteria eksklusi literatur adalah tahun publikasi di bawah tahun 2010. Literatur yang digunakan sebagai sumber berjumlah 15 publikasi jurnal dengan fokus penelitian secara *in vivo* dan klinis.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Interaksi antar senyawa pada obat dengan obat, obat dengan herbal, maupun obat dengan makanan dapat terjadi secara sinergis/aditif dan antagonis. Interaksi sinergis/aditif adalah

interaksi yang menghasilkan penambahan efek, dimana pada DM interaksi ini perlu menjadi perhatian sebab dapat mengakibatkan hipoglikemia. Sedangkan interaksi antagonis adalah interaksi yang menghasilkan pengurangan efek dan bahkan efek yang merugikan.<sup>[15]</sup> Interaksi obat terjadi pada proses farmakodinamik dan farmakokinetik.<sup>[18]</sup> Pada farmakodinamik, interaksi terjadi pada kompetisi antar senyawa berikatan dengan reseptor target yang berujung pada efek sinergis/aditif atau antagonis. Pada farmakokinetik, interaksi terjadi pada fase absorpsi obat, metabolisme obat, ikatan protein-obat dan ekskresi metabolit lewat ginjal yang memengaruhi kadar obat plasma dan urin.<sup>[20]</sup>

Beberapa penelitian interaksi antara obat dengan herbal untuk DM telah dirangkum dalam Tabel 3.

**Tabel 3.** Interaksi OAH dengan Herbal

OAH	Herbal Antidiabetes	Dosis Herbal	Interaksi Farmakokinetika	Interaksi Farmakodinamika	Sumber
Metformin	<i>Aloe vera</i> (lidah buaya)	Keterangan dosis tidak tersedia	Disolusi metformin menurun	Sinergis	[21]
	<i>Momordica charantia</i> (pare)	Keterangan dosis tidak tersedia	Tidak tersedia	Sinergis	[22]
	<i>Cinnamomum verum</i> (kayu manis)	300-600 mg/kg/hari	Tidak tersedia	Sinergis	[23]

	<i>Trigonella foenum graecum</i> (biji klabet)	2 g/hari	Tidak tersedia	Sinergis	[24]
	<i>Allium sativum</i> (bawang putih)	500 mg/kg	Tidak tersedia	Sinergis	[25], [26]
	<i>Andrographis paniculata</i> (sambiloto)	434,6 mg/kg	Menurunkan bioavailabilitas metformin	Antagonis	[28]
	<i>Moringa oleifera</i> (daun kelor)	375-1.500 mg/kg	Tidak tersedia	Sinergis	[29]
	<i>Gymnema sylvestre</i> (Gurmara)	Keterangan dosis tidak tersedia	Capaian konsentrasi maksimal dan distribusi metformin lebih lambat	Antagonis	[30]
Glibenklamid	<i>Allium sativum</i> (bawang putih)	500 mg/kg	Tidak tersedia	Sinergis	[27]
	<i>Cinnamomum cassia</i> (kayu manis china)	60 mg/kg	Tidak tersedia	Sinergis	[31]
	<i>Aloe vera</i> (lidah buaya)	Keterangan dosis tidak tersedia	Tidak tersedia	Sinergis	[32]
	<i>Coccinia indica</i> (anggur tropis)	200 mg/kg	Tidak tersedia	Sinergis	[33]
	<i>Andrographis paniculata</i> (sambiloto)	Keterangan dosis tidak tersedia	Tidak tersedia	Sinergis	[34]
Pioglitazone	<i>Aloe vera</i> (lidah buaya)	Keterangan dosis tidak tersedia	Tidak tersedia	Sinergis	[35]

Repaglinid	<i>Panax ginseng</i> (ginseng korea)	Keterangan dosis tersedia	Tidak tersedia	Antagonis	[36]
------------	--------------------------------------	---------------------------	----------------	-----------	------

### **Metformin-Aloe vera**

Pada uji interaksi metformin dengan *Aloe vera* (sebagai salah satu bahan dari produk tonik herbal di Nigeria), dilakukan pengujian disintegrasi dan disolusi, *in vivo* dan FTIR (*Fourier-Transformed Infra Red*). Pada hasil disolusi didapatkan bahwa terjadi penurunan disolusi metformin pada metformin yang dicampur dengan *A. vera* dibandingkan metformin tunggal. Pada hasil pengamatan *in vivo* pada tikus yang diinduksi streptozotosin, terdapat penurunan persentase glukosa darah oleh metformin sebesar 100%. Persentase penurunan glukosa darah oleh kombinasi metformin dengan 15,49 g/mL *A. vera* sebesar 120%. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, interaksi yang terjadi antara metformin dan *A. vera* adalah sinergis karena kombinasi tersebut dapat meningkatkan persentase penurunan glukosa.<sup>[21]</sup> Meskipun demikian kemungkinan terjadinya kondisi hipoglikemik tetap harus dipantau.

### **Metformin-Momordica charantia**

*Momordica charantia* atau pare sejak dulu dikenal untuk mengobati DM. Senyawa untuk DM yang diketahui adalah momordikosida, charantia, momordisilin, dan sebagainya. Studi uji interaksi pada mencit yang telah diinduksi aloksan. Terdapat kelompok

dosis dengan pemberian pare-metformin yang diberi 1 kali 1 hari (MP), dan kelompok dosis pare-metformin yang diberi 2 kali 1 hari (MP 2). Namun, dosis metformin yang digunakan tidak diinformasikan pada penelitian ini. Dilaporkan bahwa terjadi penurunan glukosa darah secara signifikan pada grup MP dan MP 2. Pada grup MP 2, didapatkan mencit mati karena glukosa darah yang menurun signifikan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa konsumsi metformin-pare 1 kali 1 hari aman, sedangkan konsumsi metformin-pare 2 kali 1 hari dapat menyebabkan hipoglikemik parah. Selain itu, hasil histopatologi kedua kelompok tersebut pada lambung menunjukkan erosi pada lambung, terdapat satu hiperplasia dengan keratinisasi dan peningkatan sel parietal yang berujung peningkatan asam klorida (HCl). Maka, efek interaksi lain yang mungkin bisa terjadi dari pemakaian kombinasi metformin dan pare adalah gangguan pada lambung.<sup>[22]</sup>

### **Metformin-Cinnamomum verum**

*Cinnamomum verum* atau kayu manis dalam beberapa studi dapat menurunkan kadar glukosa darah. Pada studi yang menguji interaksi dari metformin dan kayu manis pada tikus. Hewan uji diberi metformin bersamaan dengan ekstrak kayu manis dengan dosis ekstrak 300 mg/kg/hari dan 600 mg/kg/hari.



Pemberian metformin dengan dosis ekstrak 600 mg/kg menunjukkan penurunan jumlah glukosa darah yang paling besar yaitu menjadi 49,8 mg/dL dibandingkan dengan metformin-kayu manis 300 mg/kg menjadi 85,3 mg/dL. Namun, 40% hewan coba dari grup ini mati karena hipoglikemik. Penelitian ini menunjukkan interaksi sinergis antara metformin dengan ekstrak kayu manis.<sup>[23]</sup> Penggunaan metformin dengan kayu manis secara bersamaan perlu dilakukan pemantauan untuk menghindari terjadinya hipoglikemia.

#### **Metformin-*Trigonella foenum graecum***

*Trigonella foenum graecum* atau biji klabet dikenal sebagai herbal antidiabetes di Asia Selatan. Sebuah studi pada 6 pasien DM dengan OAH primer metformin yang memiliki 64iwayat glukosa darah puasa  $\geq 140$  mg/dL dan gula darah tak terkontrol selama pengobatan. Pasien diberi biji klabet dosis 2 g/hari sesuai anjuran perusahaan produk kesehatan GNC (*General Nutrition Centers*) Amerika selama 3 bulan. Dilaporkan menghasilkan kenaikan kadar insulin puasa yang signifikan serta menurunkan kadar glukosa darah puasa, tetapi tidak lebih signifikan dibandingkan dengan riwayat terakhir saat penggunaan metformin tunggal. Dengan demikian, interaksi metformin-biji klabet adalah aditif atau sinergis karena masih dapat menimbulkan penurunan glukosa darah walaupun tidak lebih besar dari

metformin itu sendiri dan bisa membantu mengontrol kadar gula darah.<sup>[24]</sup>

#### **Metformin-*Allium sativum***

*Allium sativum* atau bawang putih dikenal dengan banyak khasiat, salah satunya sebagai antidiabetes. Dalam penelitian interaksi bawang putih dengan metformin 400 mg/kg, efek hipoglikemik diamati secara *in vivo* dengan menggunakan ambilan glukosa pada jaringan hemidiafragma tikus. Hasil uji menunjukkan ekstrak petroleum eter (PE) bawang putih memiliki efek hipoglikemik lebih besar daripada ekstrak metanol bawang putih dan lebih besar daripada metformin sendiri. Aktivitas antihiperqlikemik Metformin dengan ekstrak PE bawang putih lebih kecil daripada aktivitas ekstrak PE bawang putih saja. Kombinasi ekstrak methanol bawang putih-metformin menunjukkan tidak adanya efek antihiperqlikemik yang meningkat. Hal ini memperlihatkan pengaruh pelarut pada aktivitas. Jika pelarut semakin polar artinya senyawa dari bawang putih yang terikat dengan pelarut polar tersebut tidak menurunkan efek antihiperqlikemik dari metformin. Sedangkan interaksi yang terjadi antara ekstrak PE bawang putih dengan metformin adalah antagonis karena efek antihiperqlikemik berkurang.<sup>[25]</sup> Kesimpulan tadi selaras dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa interaksi ekstrak air bawang putih dengan metformin dapat menambah aktivitas antihiperqlikemik karena ekstrak air bawang putih bersifat polar. Dengan demikian, interaksi



metformin dan bawang putih adalah sinergis dan dosis metformin bisa dikurangi untuk menghindari efek sampingnya.<sup>[26]</sup>

#### **Glibenklamid-*Allium sativum***

Studi interaksi dilakukan pada tikus yang diinduksi streptozotocin. Glibenklamid diberi dengan ekstrak air bawang putih 500 mg/kg. Pada uji akut 1 hari dan kronik selama 28 hari dilaporkan bahwa kombinasi dosis 0,5 mg/kg glibenklamid dengan ekstrak bawang putih secara signifikan menurunkan glukosa darah daripada glibenklamid tunggal dan ekstrak bawang putih tunggal. Pada uji kronik dengan grup yang sama terjadi penurunan gula darah lebih besar dari uji akut, namun tidak terjadi kematian. Senyawa agen antidiabetes bawang putih adalah komponen sulfur (*di-2-propenyl disulfide* dan *2-propenyl propyl disulfide*) dengan mekanisme stimulasi sekresi insulin dari pelepasan gugus -SH (sulfhidril) pada molekul thiol endogen seperti sistein, glutation, dan albumin serta menghambat absorpsi glukosa. Penelitian ini memperlihatkan interaksi yang terjadi adalah sinergis dan dapat membantu dalam menurunkan dosis glibenklamid agar terhindar dari *adverse drug reactions*.<sup>[27]</sup>

#### **Metformin-*Andrographis paniculata***

Penelitian interaksi kombinasi metformin dengan ekstrak terpurifikasi sambiloto (*Andrographis paniculata*) dilakukan pada tikus DM resistensi insulin. Grup kombinasi metformin-sambiloto dengan sambiloto 434,6 mg/kg. Grup kombinasi tersebut menaikkan gula darah

dibandingkan dengan metformin tunggal dan ekstrak terpurifikasi sambiloto tunggal. Sambiloto dapat menurunkan bioavailabilitas metformin dengan menghambat absorpsi di saluran cerna dengan bekerja pada enzim  $\alpha$ -glukosidase seperti halnya akarbosa menurunkan efek metformin. Hal ini menunjukkan interaksi yang terjadi adalah interaksi antagonis karena saling menurunkan efek.<sup>[28]</sup>

#### **Metformin-*Moringa oleifera***

*Moringa oleifera* atau tumbuhan kelor biasa digunakan sebagai herbal antidiabetes, di Indonesia bagian tumbuhan yang sering digunakan adalah daun. Penelitian dilakukan pada tikus yang diinduksi aloksan lalu diberi metformin 150 mg/kg dengan ekstrak daun kelor berturut-turut 375, 750 and 1500 mg/kg. Gula darah puasa dimonitor tiap minggu dan darah dikumpulkan pada hari ke 28 untuk uji profil lemak. Ketiga grup metformin-ekstrak daun kelor menunjukkan efek antihiperlipidemia dan hipolipidemia signifikan daripada grup metformin saja dan grup ekstrak daun kelor tunggal. Interaksi yang terjadi aditif dan mungkin bisa membantu dalam manajemen terapi DM yang berasosiasi dengan dislipidemia.<sup>[29]</sup>

#### **Metformin-*Gymnema sylvestri***

*Gymnema sylvestri* adalah tumbuhan Gurmara yang terkenal di India dan Sri Lanka sebagai antidiabetes. Pada sebuah penelitian mengenai interaksi metformin dengan produk teh gurmara selama 28 hari pada tikus induksi aloksan. Pada grup kontrol metformin



150 mg/kg menghasilkan glukosa darah yang normal <130 mg/dL. Kadar gula darah pada grup metformin-gurmara >130 mg/dL yaitu tidak normal. Konsentrasi dan distribusi metformin dalam plasma pada grup metformin-gurmara lambat daripada metformin tunggal, di mana kejadian ini menunjukkan lambatnya aksi menurunkan glukosa darah. Jadi, interaksi yang terjadi adalah antagonis karena menurunkan efek metformin.<sup>[30]</sup>

#### **Glibenklamid-*Cinnamomum cassia***

*Cinnamomum cassia* atau kayu manis cina adalah bumbu rempah dengan efek antidiabetes paling besar di antara rempah-rempah lainnya maupun dibandingkan kayu manis sejati (*Cinnamomum verum*). Pada uji interaksi glibenklamid 5 mg/kg dengan kayu manis china dengan dosis 60 mg/kg ini dilakukan 15 hari pada tikus diinduksi aloksan. Kadar glukosa dicek menggunakan glukometer. Pemberian kombinasi glibenklamid dengan kayu manis cina menurunkan gula darah secara signifikan daripada glibenklamid tunggal atau kayu manis cina tunggal, maka interaksi yang terjadi adalah sinergis.<sup>[31]</sup>

#### **Glibenklamid-*Aloe vera***

Pada pengujian aktivitas *Aloe vera* dihasilkan bahwa efek antihiperlikemik dari *Aloe vera* lebih besar daripada glibenklamid sendiri. Selain itu, pada studi *single-blinded* di Thailand dilaporkan 15 mL jus *A. vera* dengan glibenklamid secara signifikan

menurunkan kadar glukosa darah daripada glibenklamid sendiri, maka interaksi yang terjadi dapat bermanfaat atau sinergis/aditif.<sup>[32]</sup>

#### **Glibenklamid-*Coccinia indica***

*Coccinia indica* atau dikenal dengan anggur tropis sudah dipakai sebagai herbal antidiabetes pada Ayurveda. Pada penelitian interaksi anggur tropis dosis 200 mg/kg dengan glibenklamid pada tikus yang DM dilaporkan signifikan hipoglikemik dan aman digunakan karena tidak menimbulkan hipoglikemik parah dan efek toksik.<sup>[33]</sup>

#### **Pioglitazone-*Aloe vera***

Pada penelitian uji farmakokinetik *A. vera*, dilaporkan bahwa senyawa aktifnya menghambat kerja enzim sitokrom CYP3A4. Sedangkan diketahui bahwa Pioglitazone dimetabolisme oleh CYP3A4. Maka diprediksi terjadi interaksi aditif pada Pioglitazone yang waktu paruhnya menjadi lebih panjang sehingga terakumulasi dan berujung hipoglikemik. Namun belum ada studi lebih lanjut pada interaksi ini.<sup>[34]</sup>

#### **Glibenklamid-*Andrographis***

##### ***paniculata***

*Andrographis paniculata* atau sambiloto sering digunakan sebagai antidiabetes. Diketahui bahwa sambiloto menghambat enzim CYP2C9 di mana glibenklamid akan berikatan dengan CYP2C9 untuk dimetabolisme. Diduga akan terjadi interaksi aditif karena glibenklamid tidak dimetabolisme untuk waktu yang lebih lama dan akan terus menimbulkan efek penurunan glukosa darah.<sup>[35]</sup>



### Repaglinid-*Panax ginseng*

*Panax ginseng* atau ginseng korea diketahui dengan komponen ginsenosida sebagai agen antidiabetes. Ginseng korea ditemukan dapat menginduksi CYP3A4 sehingga enzim lebih cepat aktif. Repaglinid di dalam tubuh akan dimetabolisme oleh CYP3A4 sehingga diduga akan terjadi interaksi obat-herbal yang antagonis. Repaglinid akan dimetabolisme lebih cepat sehingga banyak yang termetabolisme yang berujung menurunkan efek dari repaglinid.<sup>[36]</sup>

### KESIMPULAN

Interaksi farmakokinetik pada Metformin dengan *Aloe vera* adalah disolusi metformin menurun, Metformin dengan *Andrographis paniculata* adalah turunnya bioavailabilitas metformin, dan Metformin dengan *Gymnema sylvestre* adalah tercapainya konsentrasi maksimal dan distribusi metformin dalam plasma lebih lambat. Potensi interaksi farmakodinamik antagonis pada beberapa hasil penelitian muncul pada Metformin dengan *Andrographis paniculata* dan *Gymnema sylvestre*. Potensi interaksi antagonis yang secara teoritis diprediksi adalah Repaglinid dengan *Panax ginseng*. Untuk interaksi sinergis dihasilkan pada Metformin dengan *Aloe vera*, *Momordica charantia*, *Cinnamomum verum*, *Trigonella foenum graecum*, *Allium sativum*, *Moringa oleifera*, Glibenklamid dengan *Allium sativum*, *Cinnamomum cassia*, *Aloe vera*, dan *Coccinia indica*. Potensi

interaksi sinergis yang secara teoritis diprediksi antara lain adalah Glibenklamid dengan *Andrographis paniculata* dan Pioglitazone dengan *Aloe vera*.

### UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Bapak Dr. Rizky Abdulah, Apt. selaku dosen mata kuliah metodologi penelitian yang telah memberi arahan dalam membuat ulasan artikel ini.

### DAFTAR RUJUKAN

1. Wells BG., DiPiro JT., Schwinghammer TL. & DiPiro C. *Pharmacotherapy Handbook*. New York: McGraw Hill Education; 2015.
2. Pusdatin. Info DATIN: Hari DM Sedunia 2018. *Info DATIN*. 2018:1-8.
3. Soelistijo SA., Novida H. & Rudijanto A. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DMT2 Di Indonesia. 1st ed*. Jakarta: PERKENI; 2015
4. WHO. *Classification of DM*. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2019.
5. IDF. International DM Federation. [Internet]. 2019 [Accessed 22 May 2020]. Available from: <https://www.idf.org/aboutDM/what-is-DM/facts-figures.html>
6. Riskesdas. Hasil Utama RISKESDAS 2018. [Internet]. 2018 [Accessed 22 May 2020]. Available at: [www.kemkes.go.id](http://www.kemkes.go.id)



7. Jameson JL. *Harrison's Endocrinology*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2016.
8. Putri RI. Faktor Determinan Nefropati Diabetik pada Penderita DM Melitus di RSUD DR. M. Soewandhie Surabaya. *J Berk Epidemiol*. 2015;3:109–21.
9. Agarwal AA., Jadhav PR. & Deshmukh YA. Prescribing Pattern and Efficacy of Antidiabetic Drugs in Maintaining Optimal Glycemic Levels in Diabetic Patients. *J Basic Clin Pharm*. 2014;5:79-83.
10. WHO. Chronic Diseases and Health Promotion. [Internet]. 2020 [Accessed 22 May 2020]. Available at: [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)
11. Sari R. *Diabetes Melitus*. 1st ed. Yogyakarta: Nuha Medika; 2013
12. Hamzah DF. Analisis Penggunaan Obat Herbal Pasien DMT2 di Kota Langsa. *Jurnal JUMANTIK*. 2019;4:168-177.
13. Semenya S., Potgietera M. & Erasmus L. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by Bapedi Healers to treat DM. *Journal of Ethnopharmacology*. 2012;14:440-445.
14. Kemenkes. *Formularium Obat Herbal*. 1st ed. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI; 2016.
15. Gupta RC., Chang D. & Nammi S. Interactions Between Antidiabetic Drugs and Herbs. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9:1-12.
16. Chang CL., Lin Y. & Bartolome AP. Herbal Therapies For Type 2 DM. *Evid Based Complement Altern Med*. 2013;378657:1-33.
17. Melliawati R. Potensi Tanaman Lidah Buaya dan Keunikan Kapang Endofit. *BioTrends*. 2018;9:1-6.
18. Archana MP. & Gurupadayya BM. Potential Herb Drug Interactions in Antidiabetic Drugs and Herbal Drugs. *International Journal of Phytopharmacy*. 2018;8:65-72.
19. Corrie, K. & Hardman JG. Mechanisms of Drug Interaction: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2017;18: 331-334.
20. BPOM. Pusat Informasi Obat Nasional [Internet]. 2015 [Accessed 22 Mei 2020]. Available at: <http://pionas.pom.go.id/ioni/lampiran-1-interaksi-obat-0>
21. Arhewoh MI., Eraga SO., Irabor J. & Iwuagwu MA. A Study On The Interaction Between Metformin and Constituents of A Commercial Herbal Product. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;16:1703-1709.
22. Pramesthi ADEE., Ardana M. & Indriyanti N. Drug-Herb Interaction Between Metformin and Momordica charantia in Diabetic Mice. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*. 2019;3:81-87.
23. Ashoor LA. & Qusti SY. Potential Interactions Between Cinnamon and

- Metformin Treatment in Diabetic Rats. *Biosciences, Biotechnology Research Asia*. 2010;7:607-616.
24. Najdi RA., Hagraas MM., Kamel FO. & Magadmi RM. A Randomized COntrolled Clinical Trial Evaluating The Effect of Trigonella foenum-graecum (fenugreek) Versus Glibenclamide in Patients With DM. *African Health Sciences*. 2019;19:1594-1601.
  25. Eltayeb IM. & Yacouba AD.. Anti-hyperglycemic Effect of The Extracts of Allium sativum bulbs Growing in Sudan: With and Without Metformin Drug in DM Treatment. *International Journal of Medical and Health Sciences*. 2018;12:1-10.
  26. Poonam T., Gupta PP. & Lal VK. Effect of Co-administration of Allium sativum Extract and Metformin on Blood Glucose of Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*. 2013;2:81-84.
  27. Poonam T., Gupta PP. & Lal VK. Influence of Allium sativum extract on The Hypoglycemic Activity of Glibenclamide: And Approach to Possible Herb-Drug Interaction. *Drug Metab Drug Interact*. 2013;28:225-230.
  28. Syamsul ES., Nugroho AE. & Pramono S. Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Terpurifikasi Herba Sambiloto dan Metformin Pada Tikus DM Tipe 2 Resisten Insulin. *Majalah Obat Tradisional*. 2011;16:124-132.
  29. Idakwoji PA., Salawu OA. & Maiha BB. Co-administration of Ethanolic Leaf Extract of Moringa oleifera and Metformin Improves Glucose, Lipid and Protein Profiles in Diabetic Wistar Rats. *Biokemistri*. 2015;27:123-138.
  30. Raja P., Thejaswini JC. & Gurupadayya BM. Evaluation of Influence of Gymnema Tea on Antidiabetic Activity of Metformin in Diabetic Rats. *Indo America Journal of Pharmaceutical Research*. 2013;3:1262-1268.
  31. Kamble S. & Rambhimaiah S. Antidiabetic Activity of Aqueous Extract of Cinnamomum cassia in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2013;6:83-88.
  32. Rai A., Eapen C. & Prasanth VG. Interaction of Herbs and Glibenclamide: A Review. *International Scholarly Research Network*. 2012;659478:1-5.
  33. Eliza J. & Usha PTA. Interaction of Coccinia indica With Glibenclamide in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Indian Journal of Veterinary Research*. 2011;20:1-7.
  34. Djuv A. & Nilsen OG. Aloe vera Juice: IC50 and dual mechanistic inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. *Phytotherapy Research*. 2012;2:445-451.
  35. May M. & Schindler C. Clinically and Pharmacologically Relevant Interaction of Antidiabetic Drugs. *Therapeutic Advances in*

*Endocrinology and Metabolism*.  
2016;7:69-83.

36. Rehman SU., Choi MS., Choe K. & Yoo HH. Interactions Between Herbs and Antidiabetic: An Overview of The

Mechanisms, Evidence, Importance, and Management. *Archives of Pharmacal Research*. 2015;3:1281-1298.



## POLIMER-POLIMER UNTUK PATCH TRANSDERMAL YANG MENGANDUNG EKSTRAK ETANOL DAUN SELEDRI (*Apium graveolens*) BERKHASIAT ANTIHIPERTENSI

Ni Kadek Ayu Pramesti<sup>1a</sup>, I Putu Mas Arie Pradina Putri<sup>1</sup>, Ni Putu Mas Arya Shinta<sup>1</sup>, I Gusti Ngurah Jemmy Anton Prasetia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Badung, Indonesia

<sup>a</sup>Email Korespondensi : ayupramesti844@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar bagi masyarakat Indonesia. Daun seledri merupakan salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit hipertensi. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun seledri dengan dosis 150 mg/hari dapat menurunkan tekanan darah. Obat antihipertensi memiliki bioavailabilitas oral yang rendah karena mengalami *first pass metabolism* di hati. Penggunaan *patch transdermal* dapat meningkatkan kenyamanan pasien dan dapat memperbaiki bioavailabilitas oral yang rendah. Salah satu komponen penting dalam sediaan *patch* adalah matriks polimer yang terdiri dari polimer hidrofilik (PVP K-30) dan hidrofobik (EC N-20).

**Metode:** penulisan artikel *review* ini menggunakan kajian pustaka hasil *review* dan evaluasi dari jurnal-jurnal penelitian.

**Hasil:** Optimasi formula sediaan *patch transdermal* dilakukan dengan menggunakan tiga variasi perbandingan PVP K-30 dan EC N-20 untuk matriks polimer *patch transdermal* yaitu 1:2, 2:3, dan 1:3. Formula *patch transdermal* ekstrak etanol daun seledri terbaik ditinjau dari parameter karakteristik fisik dan berpotensi memberikan pelepasan bahan aktif secara optimal untuk menurunkan tekanan darah yaitu formula dengan kombinasi matriks polimer PVP K-30 dan EC N-20 2:3.

**Kesimpulan:** penulisan artikel *review* ini adalah memperoleh perbandingan polimer hidrofilik (PVP K-30) dan polimer hidrofobik (EC N-20) terbaik pada sediaan *patch* ekstrak daun seledri (*Apium graveolens*) yang berpotensi memberikan pelepasan bahan aktif secara optimal untuk menurunkan tekanan darah.

**Kata Kunci:** Hipertensi, *Apium graveolens*, Patch Transdermal, PVP K-30, dan EC N-20.

### ABSTRACT

**Introduction:** Hypertension is one of the biggest health problems for Indonesian people. Celery leaves are a plant that can be used to treat hypertension. Research shows that the ethanol extract of celery leaves at a dose of 150 mg / day can reduce blood pressure. Antihypertensive drugs have low oral bioavailability due to first pass metabolism in the liver. The use of transdermal patches can improve patient comfort and may improve low oral bioavailability. One of the important components in the patch preparation is a polymer matrix consisting of hydrophilic (PVP K-30) and hydrophobic (EC N-20) polymers.

**Methods:** this review article using literature review and evaluation results from research journals.

**Results:** Optimization of the formula for transdermal patch preparations was carried out using three variations of the ratio of PVP K-30 and EC N-20 for the transdermal patch

polymer matrix, namely 1: 2, 2: 3, and 1: 3. The best transdermal patch formula of celery leaf ethanol extract in terms of physical characteristics parameters and has the potential to provide optimal release of active ingredients to reduce blood pressure, namely the formula with a combination of polymer matrix PVP K-30 and EC N-20 2: 3.

**Conclusion:** The writing of this review article is to obtain the best comparison of hydrophilic polymer (PVP K-30) and hydrophobic polymer (EC N-20) in celery leaf extract patch preparations (*Apium graveolens*) which have the potential to provide optimal release of active ingredients to lower blood pressure.

**Keywords:** Hypertension, *Apium graveolens*, Transdermal Patch, PVP K-30, and EC N 20.

## PENDAHULUAN

Kemajuan teknologi di negara berkembang termasuk Indonesia mengakibatkan perubahan gaya hidup dan tumbuhnya prevalensi penyakit tidak menular (PTM) [1]. Salah satu PTM yang menjadi masalah kesehatan bagi masyarakat Indonesia adalah hipertensi. Penyakit ini juga sering disebut sebagai *the silent killer* [2]. Menurut WHO, tekanan darah normal berada dibawah 120/80 mmHg [3]. Hipertensi merupakan suatu kondisi dimana tekanan darah sistolik  $\geq$  140 mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq$  90 mmHg [4]. WHO memperkirakan pada tahun 2020 PTM akan menyebabkan 73% kematian dan 60% kesakitan di dunia [5]. Pada tahun 2018, pravalensi penyakit hipertensi pada penduduk usia 18 tahun keatas di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan angka 34,11% [6]. Sekitar 60% penderita hipertensi berakhir pada *stroke*, sedangkan 40% lainnya mengakibatkan penyakit jantung, gagal ginjal, dan kebutaan [7].

Pengobatan hipertensi dapat dilakukan dengan farmakoterapi dan non farmakoterapi. Pengobatan secara

farmakoterapi dilakukan dengan menggunakan obat antihipertensi, sedangkan pengobatan non farmakoterapi dilakukan dengan menerapkan pola hidup sehat [8]. Secara umum, obat antihipertensi dapat dibagi menjadi beberapa golongan yaitu, diuretik, *ACE inhibitor*, *Ca-blocker*, dan  *$\beta$ -blocker*. Penggunaan obat golongan antihipertensi tidak jarang memiliki beberapa efek samping yang merugikan seperti hiperkalemia, batuk kering, dan bradikardi [9]. Penggunaan obat herbal dinilai lebih aman dibandingkan penggunaan obat sintetis karena obat herbal memiliki efek samping lebih sedikit dibandingkan obat sintetis [10].

Daun seledri (*Apium graveolens*) merupakan salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit hipertensi. Apigenin merupakan kandungan utama daun seledri yang berfungsi sebagai penghambat kanal kalsium dan  *$\beta$ -blocker*. Kandungan lain yang terdapat dalam daun seledri seperti apiin, kalium, magnesium, dan zat besi juga berpotensi menurunkan tekanan darah [11]. Penelitian yang dilakukan Madhavi *et al.* (2013) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun seledri dengan dosis 150

mg/hari dapat menurunkan tekanan darah [12].

Obat antihipertensi memiliki bioavailabilitas oral yang rendah karena mengalami *first pass metabolism* di hati. Hal ini menyebabkan peningkatan frekuensi penggunaan obat dan fluktuasi konsentrasi obat yang dapat mempengaruhi kenyamanan pasien. Penggunaan *patch transdermal* dapat mengurangi frekuensi pemberian obat karena obat dihantarkan melewati kulit dalam periode yang lama, nyaman digunakan (non-invasif), dan dapat memperbaiki bioavailabilitas oral yang rendah [13]. Salah satu komponen penting dalam sediaan *patch* adalah matriks polimer. Matriks polimer dapat dibuat dari kombinasi polimer hidrofilik dan hidrofobik. Penggunaan polimer hidrofobik seperti EC menyebabkan terbentuknya barier, sehingga bahan aktif tidak mudah dilepaskan. Sedangkan polimer hidrofilik seperti PVP menyebabkan terbentuknya pori, sehingga membantu pelepasan bahan aktif dari basisnya [14]. Menurut penelitian Nurmesa dkk. (2019) kombinasi PVP K-30 dan EC N-20 dengan perbandingan 1:3 memberikan pelepasan bahan aktif paling baik [15]. Kombinasi PVP K-30 dan EC N-20 dengan perbandingan 1:2 menurut Fatmawaty dkk. (2017) memberikan karakteristik fisik *patch* yang baik [16]. Sedangkan kombinasi PVP K-30 dan EC N-20 dengan perbandingan 2:3 menurut Prabakara *et al.* (2010)

memberikan persentase pemanjangan dan persentase pelepasan bahan aktif yang baik [17]. Maka dari itu perlu dilakukan optimasi perbandingan PVP K-30 dan EC N-20 dalam matriks polimer sediaan *patch transdermal* agar pelepasan bahan aktif lebih optimal.

## METODE PENULISAN

### Metode Penulisan

Penulisan artikel *review* ini berdasarkan metode kajian pustaka. Dilakukan pengkajian mengenai konsep dan teori yang digunakan berdasarkan literatur yang tersedia terutama dari artikel-artikel yang dipublikasikan dan berbagai jurnal ilmiah yang sesuai dengan masalah dan topik yang dibahas.

### Sumber dan Jenis Data

Sumber dari penulisan artikel *review* ini berdasarkan hasil evaluasi yang diambil dari berbagai literatur, artikel, dan jurnal penelitian yang diperoleh dari Google Scholar berkenaan dengan polimer-polimer *patch* antihipertensi. Jenis data yang diperoleh bersifat kualitatif.

### Pengumpulan Data

Metode pengumpulan data penulisan artikel *review* diambil dari sumber-sumber data. Pencarian data dan informasi melalui berbagai literatur, dan disusun berdasarkan informasi hasil evaluasi dari jurnal-jurnal penelitian. Penulisan diupayakan saling berhubungan dan relevan dengan topik.



## Analisis Data

Data yang telah didapatkan dari sumber tulisan maupun dari sumber pustaka dikelompokkan berdasarkan topik kajian. Penyajian data dilakukan berdasarkan data yang telah dipersiapkan secara logis dan sistematis. Teknik analisis data yang digunakan bersifat deskriptif argumentatif.

## HASIL

Berdasarkan hasil penelusuran beberapa pustaka, diperoleh data variasi formula sediaan patch transdermal ekstrak etanol daun seledri dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Variasi Formula Sediaan *Patch Transdermal Ekstrak Etanol Daun Seledri*

Polimer	Fungsi	Bobot Bahan per Patch		
		F1	F2	F3
Ekstrak Etanol Daun Seledri	Zat aktif	150	150	150
PVP K-30	Matriks	100	75	120
EC N-20	Matriks	200	225	180
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	30	30	30
Mentol	<i>Enhancer</i>	20	20	20

\* Bobot masing-masing formula dalam satuan (mg)

\* Bobot per *patch* 500 mg

Jumlah polimer per *patch* 300 mg

Sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun seledri dirancang dengan tiga rancangan formula dengan variasi konsentrasi polimer PVP K-30 dan EC N-20 yang sesuai dengan penelitian oleh Fatmawaty dkk. (2017); Nurmessa dkk. (2019); dan Prbakara dkk. (2010)

Pembuatan sediaan *patch transdermal* dengan zat aktif ekstrak etanol daun seledri saat ini belum pernah dilakukan. Untuk melakukan penelitian terhadap formula *patch transdermal*, dipilih tiga formulasi dengan menggunakan bahan aktif yang memiliki sifat yang mirip dengan ekstrak etanol daun seledri dan telah menghasilkan hasil evaluasi yang baik.

## PEMBAHASAN

### Formula 1 dengan Perbandingan PVP K-30: EC N-20 1:2

Formulasi *patch transdermal* dengan kombinasi matriks polimer PVP K-30: EC N-20 1:2 merupakan formulasi terbaik menurut penelitian Fatmawaty dkk. (2017). Identifikasi secara kualitatif pada ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) diperoleh hasil positif untuk flavonoid [16].

Hasil evaluasi pada penelitian Fatmawaty dkk. (2017) menunjukkan formula optimum dengan karakteristik fisik yang baik pada perbandingan formula PVP K-30: EC N-20 1:2. Adapun evaluasi karakteristik fisik *patch* yang dilakukan meliputi uji keseragaman bobot, ketebalan *patch*,

ketahanan lipat, susut pengeringan, dan daya serap lembab. Hasil evaluasi keseragaman bobot *patch* formula PVP K-30: EC N-20 1:2, tidak memiliki perbedaan bobot cukup jauh dari pengulangan formula yang dibuat. Keseragaman bobot yang baik juga menjadi penanda bahwa adanya keseragaman kandungan bahan aktif dalam *patch*. Evaluasi ketahanan lipat *patch* mengindikasikan bahwa *patch* memiliki konsistensi film yang baik sehingga tidak mudah patah atau robek selama penggunaan. *Patch transdermal* dengan formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:2 memenuhi ketahanan lipat yang baik, hal ini disebabkan karena penggabungan sifat dari kedua polimer matriks PVP K-30 dan EC N-20. PVP K-30 bersifat hidrofilik yang dapat meningkatkan elastisitas *patch* sehingga tidak mudah patah. EC N-20 merupakan polimer hidrofobik yang mampu meningkatkan kekuatan *patch* sehingga tidak mudah robek [18].

Ketebalan *patch* memiliki peran yang cukup penting dalam sifat fisik *patch*. *Patch* yang tipis akan lebih mudah diterima dalam pemakaiannya [17]. Matriks dengan formula PVP K-30: EC N-20 1:2 memiliki nilai standar deviasi yang kecil pada pengukuran ketebalan *patch* yang memberikan jaminan keseragaman ketebalan dari *patch*. Formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:2 ini memperoleh nilai susut pengeringan yang tinggi. Tingginya nilai susut pengeringan kemungkinan terjadi

karena sulit mengatur kandungan lembab dengan metode penguapan pelarut pada saat pembuatan *patch* dan higroskopisitas ekstrak. Formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:2 menunjukkan bahwa nilai persen kelembaban yang cukup tinggi, hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh sifat higroskopis dari ekstrak yang digunakan.

### **Formula 2 dengan Perbandingan PVP K-30: EC N-20 1:3**

Formula *patch transdermal* dengan perbandingan matriks PVP K-30: EC N-20 1:3 dengan bahan aktif ekstrak kental daun tembakau (*Nicotiana tabacum*) [15].

Hasil evaluasi keseragaman bobot formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:3 menunjukkan tidak adanya penyimpangan keseragaman bobot. Hasil evaluasi ketebalan menunjukkan bahwa ketebalan dari formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:3 menghasilkan nilai yang seragam dan tidak terlalu tipis maupun terlalu tebal, dimana jika terlalu tipis *patch* akan cenderung rapuh dan jika terlalu tebal akan mengganggu pada penetrasi obat ke dalam tubuh [19]. Hasil pengukuran pH menunjukkan sediaan *patch* memiliki pH dalam rentang pH kulit. Formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:3 juga menghasilkan *moisture content* yang baik karena polimer hidrofobik cenderung tidak menyerap air dari lingkungan. Semakin rendah nilai kandungan air atau kelembapan *patch* mengindikasikan bahwa *patch* yang dihasilkan memenuhi karakteristik

fisik *patch* yang baik yakni tidak mudah patah. Hasil pengujian *elongation test* menunjukkan nilai pemanjangan yang baik, sehingga *patch* memiliki elastisitas dan fleksibilitas yang baik. Semakin tinggi perbandingan polimer EC N-20 akan menghasilkan nilai persentase pemanjangan yang baik. Hal ini dikarenakan EC N-20 merupakan polimer nondegradibel yang memiliki ketahanan lebih tinggi dibandingkan polimer biodegradibel [15].

Pada penelitian Nurmessa dkk. (2019) juga dilakukan pengujian *freeze thaw* dengan hasil sediaan *patch* tetap stabil walaupun disimpan pada suhu dingin atau suhu panas. Uji pelepasan *patch transdermal* yang dilakukan secara *in vitro* menunjukkan orde pelepasan kinetika orde satu pada *patch transdermal* nikotin. Kinetika orde satu menunjukkan pelepasan yang didasarkan pada konsentrasi obat selama periode tertentu dalam hal ini *patch transdermal* dengan formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:3 dapat melepaskan bahan aktif selama satu hari atau 24 jam [15].

### **Formula 3 dengan Perbandingan PVP K-30: EC N-20 2:3**

Formula *patch transdermal* dengan kombinasi matriks polimer PVP K-30: EC N-20 2:3 merupakan formula terbaik menurut Prabakara dkk. (2010) dengan bahan aktif papaverin HCl. Dengan menggunakan enam kombinasi terhadap PVP K-30 dan EC N-20, hasil evaluasi terbaik ditunjukkan oleh *patch*

dengan perbandingan PVP K-30: EC N-20 2:3 [17].

Hasil evaluasi formula matriks PVP K-30: EC N-20 2:3 yang dilakukan oleh Prabakara dkk. (2010) secara organoleptis menunjukkan sediaan *patch* lembut, tidak lengket, dan homogen. Sediaan *patch* yang dibuat juga memiliki fleksibilitas yang baik. Dengan meningkatnya konsentrasi PVP K-30 maka daya elongasi sediaan *patch* juga meningkat. Berdasarkan hasil pengujian pelepasan obat secara *in vitro*, semakin banyak jumlah PVP K-30 yang ditambahkan maka persentase pelepasan obat semakin tinggi. Hal tersebut dikarenakan sifat hidrofilik dari PVP K-30 yang memiliki kecenderungan untuk menyerap air sehingga meningkatkan aktivitas termodinamika obat dalam sediaan. Sifat papaverin HCl yang larut dalam air menunjukkan kelarutan yang tinggi pada polimer hidrofilik sehingga pelepasan obat tertinggi didapatkan pada perbandingan PVP K-30 tertinggi [17].

### **Formula Patch Transdermal Ekstrak Etanol Daun Seledri**

Komponen utama dalam ekstrak etanol daun seledri yaitu senyawa flavonoid apigenin dan apiin. Kedua senyawa tersebut bersifat polar sehingga larut dalam pelarut polar seperti air [20]. Penggunaan polimer yang bersifat hidrofilik akan membantu pelepasan bahan aktif hidrofilik. Semakin besar kandungan PVP K-30 yang digunakan

sebagai matriks polimer *patch* maka pelepasan apigenin akan semakin besar. PVP K-30 memiliki sifat sangat higroskopis <sup>[21]</sup> sehingga mudah menyerap air. Adanya kadar air dalam *patch* akan membantu proses pelepasan obat saat diaplikasikan pada kulit. Namun kadar air tidak boleh terlalu tinggi untuk menjaga kestabilan sediaan *patch*.

Penggunaan polimer hidrofobik seperti EC N-20 dapat memperlambat laju pelepasan obat, semakin tinggi konsentrasi EC N-20 yang digunakan, maka laju pelepasan obat makin lama <sup>[22]</sup>. Kombinasi PVP K-30 dan EC N-20 dapat memberikan jumlah dan laju pelepasan obat yang baik. Formula 2 memiliki perbandingan PVP K-30: EC N-20 1:3 dengan bahan aktif ekstrak etanol daun tembakau memberikan pelepasan zat aktif yang lebih rendah dibandingkan dengan formula 3 dengan perbandingan PVP K-30: EC N-20 2:3 dengan bahan aktif papaverin HCl.

Papaverin HCl memiliki kelarutan yang tinggi dalam air <sup>[23]</sup> dan bersifat vasodilator pada otot polos arterior <sup>[24]</sup>. Kedua sifat tersebut serupa dengan sifat ekstrak etanol daun seledri yang akan digunakan sebagai bahan aktif sediaan *patch transdermal*. Dengan formulasi yang tepat, *patch transdermal* ekstrak etanol daun seledri berpotensi dapat memberikan pelepasan bahan aktif yang optimal sehingga dapat menurunkan tekanan darah.

## KESIMPULAN

Formula *patch transdermal* ekstrak etanol daun seledri terbaik ditinjau dari parameter karakteristik fisik dan berpotensi memberikan pelepasan bahan aktif secara optimal untuk menurunkan tekanan darah yaitu formula 3 dengan kombinasi matriks polimer PVP K-30 dan EC N-20 2:3.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai jenis *enhancer patch* sehingga dapat membantu proses penetrasi bahan aktif menembus barier kulit. Selain itu, perlu dilakukan penelitian mengenai profil pelepasan bahan aktif pada *patch transdermal* ekstrak etanol daun seledri dengan kombinasi matriks polimer PVP K-30 dan EC N-20 2:3.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Fitriani, A. "Kondisi Sosial Ekonomi dan Stres Pada Wanita Hipertensi Anggota Majelis Taklim". *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 7: 5 (2012): 214-217.
2. Ekowati, R. dan Sulistyowati. "Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia". *Majalah Kedokteran Indonesia*. 59 (2009): 12.
3. WHO. *Surveillance of Major Non-Communicable Diseases in South-East Asia Region Report*

- ofan Inter-Country Consultation*. Geneva: WHO, 2005.
4. Robin, G. D., Primayanti, I. D. A. I. D., dan Dinata, I. M. K. "Prevalensi Hipertensi Pada Mahasiswa Semester VI Program Studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Udayana". *E-Jurnal Medika*. 2017; 6 (2) (1-16).
  5. Syah, B. *Non-Communicable Disease Surveillance and Prevention in South-East Asia Region. Report of an inter-country consultation*. New Delhi: WHO-SEARO, 2002.
  6. Kementerian Kesehatan RI. *Laporan Rikesdas 2018*. Jakarta: Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019.
  7. Agrina, S., Rini S., dan R. Hairitama. "Kepatuhan Lansia Penderita Hipertensi dalam Pemenuhan Diet Hipertensi". *Jurnal Keperawatan Universitas Riau*. 2011; 6(1) : 46-53.
  8. Muchid, A., Umar F., Chusun., Masrul., Wurjati R., dan Purnama, N. R. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hipertensi*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2006.
  9. James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, and Smith, S. C. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*. 2014; 507-520.
  10. Sumayyah, S., dan Salsabila, N. "Obat Tradisional: Antara Khasiat dan Efek Sampingnya". *Majalah Farmasetika*. 2017; 2(5) : 1-4.
  11. Saputra, O., dan Fitiria, T. "Khasiat Daun Seledri Terhadap Tekanan Darah Tinggi Pada Pasien Hiperkolestolemia". *Majority*. 2016; 5(2) : 120-125.
  12. Madhavi, D., D. Kagan, V. Rao, and M. T. Murray. "A Pilot Study to Evaluate the Antihypertensive Effect of a Celery Extract in Mild to Moderate Hypertensive Patients". *Natural Medicine Journal*. 2013; 5(4): 1-6.
  13. Ubaidulla, U., Reddy, M. V., K. Ruckmani, K., Ahmad, F. J., dan Khar, R. K. "Transdermal Therapeutic System of Carvedilol: Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix on in vitro and in vivo Characteristics". *AAPS Pharm Sci Tech*. 2007; 8(1): 13-20.
  14. Kandavilli, S., Nair V., dan Panchagnula, R. "Polymers in Transdemal Drug Delivery Systems". *Pharm Technol*. 2002; 26(5) 62-81.
  15. Nurmesa, A., Nurhabibah., dan Najihudin, A. "Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik *Patch Transdermal* Alkaloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotiana*

- tobacum* Linn.) Dengan Variasi Polimer dan Asam Oleat". 2019; 2:(1): 1-8.
16. Fatmawaty, A., M. Nisa, Irmayani, dan Sunarti. "Formulasi Patch Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus alba* L.) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Piroolidon dan Etil Selulosa". *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*. 2017; 2(1): 17-20.
  17. Prbakara, P., Koland M., Vijaynaraya K., Haarris N. M., Shankar G., Mohd G. A., Narayana, C. R., and Satyanarayana, D. "Preparation and Evaluation of Transdermal Patches of Papaverin hydrochloride". *J.Res.Pharm.* 2010; 1(3) : 259-266.
  18. Jadhav, K. J., & Sreenivas. (2012). Formulation and Invitro Evaluation of Indomethacin Transdermal Patches Using Polymers PVP and Etyl Cellulose. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(1) :1-7.
  19. Sari., Purwita., dan Dian. *Formulasi Patch Amoxicilin dengan Kombinasi HPMC dan PVP Sebagai Pendekatan Penanganan Sariawan*. Yogyakarta: UMY, 2015.
  20. Yulianto, A. N., Rusdiana, T., Muchtaridi., dan Subarnas, A. "Validasi Metode Spektrofotometri UV-VIS Untuk Analisis Apigenin dalam Ekstrak Seledri". *Pharmaciana*. 2017; 7(2): 159-168.
  21. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Owen, S. C. *Handbook of pharmaceutical Exipient* 5th Edition. London: Pharmaceutical Press & American Pharmacist Association, 2006.
  22. Hendradi, E., Isnaeni., Fridayanti A., dan Pujianti, E. "Optimasi Sediaan Patch Transdermal Natrium Diklofenak Tipe Matriks". *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2011; 5(3): 112-119.
  23. Depkes RI. *Pharmaceutical Care untuk Hipertensi*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2006.
- 24 Patrick, J., Scanlon., David P., Faxon., James., L., & Ritchie. "ACC/AHA Guidelines for coronary angiography: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography)". *Journal of the American College Cardiology*. 1999 ; 33: 6 824-1756.

## POTENSI ALGA COKLAT (*Sargassum polycystum* c. agardh) SEBAGAI PRODUK TEH UNTUK MENINGKATKAN IMUNITAS TUBUH

Natasia<sup>1,a</sup>, Agisna Abdul Jabar<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia

<sup>a</sup>Email Korespondensi: natasiaverena@yahoo.co.id

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Florotanin merupakan senyawa metabolit sekunder khas dari alga coklat *Sargassum polycystum* yang memiliki banyak aktivitas biologis, salah satunya adalah sebagai sumber antioksidan. Antioksidan berperan dalam meningkatkan imunitas tubuh, yaitu dapat menjadi sumber imunostimulan. Tujuan dari penulisan jurnal ini adalah untuk meneliti dan mengetahui potensi alga coklat *Sargassum polycystum* dan cara memperoleh hingga memproduksi menjadi minuman berupa teh yang memiliki kandungan florotanin yang aman dan mampu meningkatkan imunitas tubuh. Teh dipilih sebagai minuman yang diproduksi dari alga coklat karena teh merupakan minuman yang mudah dijumpai dan telah banyak dikonsumsi oleh masyarakat luas.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan dengan metode studi pustaka menggunakan *search engine* Google Scholar dan PubMed. Penulis mencari sumber-sumber pustaka yang relevan dengan hasil penelitian yang telah teruji dengan cukup baik dan informasi yang didapatkan kemudian dikumpulkan serta disusun dalam artikel ini.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa florotanin dari alga coklat *Sargassum polycystum* Agardh memiliki potensi sebagai peningkat sistem imun dengan mekanisme imunooksidatif. Pembuatan teh alga coklat dimulai dari penyiapan alga coklat *Sargassum polycystum*, kemudian dikeringkan, lalu dipotong-potong, kemudian disimpan dalam kantong teh untuk kemudian dikonsumsi sebagai teh celup. Nilai antioksidan yang terkandung di dalam teh alga coklat dapat dipengaruhi oleh salah satu proses produksinya, yaitu proses perendaman sampel di dalam air panas yakni semakin lama sampel alga coklat tersebut direndam, maka nilai aktivitas antioksidannya akan semakin tinggi.

**Kesimpulan:** Alga coklat (*Sargassum polycystum* Agardh) sebagai sumber florotanin berpotensi sebagai sumber bahan baku teh yang dapat meningkatkan kerja sistem imun tubuh.

**Kata kunci:** *Sargassum polycystum* Agardh, florotanin, antioksidan, imunostimulan

### ABSTRACT

**Introduction:** Phlorotannin, a secondary metabolite compound found in *Sargassum polycystum* Agardh, has been implicated as a source of immunostimulants, which plays an important role in boosting the immune system. Here, we investigated the potency of *Sargassum polycystum* Agardh obtained from a phlorotannin tea bag.

**Methods:** This research was a literature study using Google Scholar and PubMed, in which we searched and compiled relevant literature sources with results that had been tested well enough.

**Results:** The phlorotannin tea bag – which contained the dried and cut *Sargassum polycystum* Agardh – had the potential to boost the immune system using an immunooxidative mechanism. The antioxidant value in the tea could be influenced by the immersion process of the sample in hot water. The longer the sample was soaked, the higher its antioxidant activity became.

**Conclusion:** A brown algae (*Sargassum polycystum* Agardh) tea bag as a source of phlorotannin has the potential to boost the immune system.

**Keywords:** *Sargassum polycystum* Agardh, phlorotannin, antioxidants, immunostimulants

## PENDAHULUAN

Situasi pandemi COVID-19 menjadikan kebutuhan untuk menjaga kesehatan terkhususnya sistem imun semakin meningkat. Kesehatan merupakan suatu kebutuhan mutlak manusia yang harus terpenuhi. Akan tetapi kesehatan masyarakat Indonesia masih relatif rendah. Hal ini ditunjukkan dengan Indeks Kesehatan Global Indonesia yang menempati peringkat 101 dari 149 negara<sup>[1]</sup>. Pada masa ini, pemanfaatan herbal untuk kesehatan telah mendapat perhatian khusus dari masyarakat. Hal ini didukung dengan fakta bahwa terdapat efek samping yang muncul akibat penggunaan obat-obatan sintetik.

Indonesia terkenal akan sebutannya sebagai negara dengan sumber daya alam maritimnya yang melimpah. Salah satu kekayaan maritimnya yakni alga coklat (*Sargassum polycystum* Agardh) yang banyak terdapat di Pulau Randayan, Kalimantan Barat. Oleh karena itulah, penulis ingin menawarkan solusi alternatif dalam meningkatkan kesehatan masyarakat Indonesia dengan memanfaatkan salah satu kekayaan alam yang ada di Provinsi Kalimantan Barat yaitu alga coklat jenis *Sargassum polycystum* sebagai imunostimulan. Adapun alga coklat *Sargassum polycystum* ini termasuk satu di antara jenis alga yang belum dimanfaatkan dan diekspos secara maksimal oleh masyarakat di Kalimantan Barat sendiri.

Alga sudah banyak diteliti memiliki kaya akan senyawa bioaktif seperti senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin yang dapat berperan untuk kesehatan salah satunya sebagai imunostimulan.<sup>[2]</sup> Imunostimulan merupakan suatu bahan obat atau nutrisi yang dapat mendorong kerja sistem imun dengan meningkatkan aktivitas dalam melawan antigen.<sup>[3]</sup> Dengan kemampuan kerja sistem imun yang baik, berbagai penyakit dapat dilawan dan kesehatan tubuh dapat dipertahankan.<sup>[4]</sup>

Di Indonesia, satu diantara minuman favorit yang banyak digemari oleh masyarakat adalah teh. Harganya yang relatif murah dan menyegarkan menjadi alasan minuman jenis ini disukai. Tidak hanya itu, teh juga dimanfaatkan sebagai minuman yang menyehatkan. Teh merupakan jenis minuman yang memiliki khasiat bagi kesehatan dan umumnya dinikmati dengan cara diseduh. Selain daun teh, teh juga dapat dibuat dari bahan lain yang ada di sekitar kita, salah satunya adalah alga coklat. Alga coklat diketahui memiliki kandungan mineral dan senyawa bioaktif yang tinggi sehingga tidak menutup kemungkinan untuk diolah menjadi teh yang bermanfaat untuk kesehatan.

Alga sebagai imunostimulan telah banyak diteliti. Terdapat berbagai senyawa bioaktif alga seperti polisakarida sulfat berupa agar, fukoidan, galaktan sulfat,



dan lektin, ulvan, karagenan, laminaran; karotenoid berupa fukosantin; serta flavonoid berupa florotanin dapat meningkatkan kerja imun tubuh dengan berbagai mekanisme.<sup>[5],[6],[7],[8],[9],[10]</sup> Alga coklat (*Sargassum polycystum*) diketahui mengandung senyawa florotanin yang merupakan polifenol turunan tanin. Polifenol merupakan senyawa aktif yang banyak terdapat pada tanaman, termasuk alga coklat. Bioaktif ini memberi banyak manfaat kesehatan bagi yang mengkonsumsinya. Berikut merupakan beberapa manfaat polifenol untuk kesehatan tubuh manusia yaitu sebagai antioksidan, antimikroba, antihipertensi, dan efek hipoglikemik.

Adapun komponen fenolik yang banyak dijumpai pada alga coklat adalah florotanin yang memiliki kadar 0,74% hingga 5,06% yang mana jumlah florotanin di alga coklat berjumlah 329,3269 mg/100g.<sup>[11],[12]</sup> Florotanin ini adalah polifenol khas yang hanya terkandung pada alga coklat dan memiliki potensi sebagai antioksidan.<sup>[12]</sup> Selain itu, florotanin juga berpotensi untuk imunostimulan dikarenakan mekanisme kerja dari senyawa ini salah satunya adalah dengan meningkatkan kekebalan tubuh dengan cara menaikkan jumlah sel-sel CD4<sup>+</sup>.<sup>[13]</sup> Dengan demikian, diharapkan alga coklat dapat dikonsumsi sebagai teh peningkat imun tubuh demi meningkatkan angka kesehatan di Indonesia.

## METODOLOGI PENELITIAN

Metode penulisan yang digunakan dalam penelitian ini adalah studi literatur atau *literature review*. Pustaka yang digunakan merupakan literatur primer berupa jurnal. Pencarian pustaka dilakukan menggunakan berbagai kata kunci seperti “*Sargassum polycystum* Agardh”, “Phlorotannin”, “Immunostimulants”, dan lain-lain melalui *search engine* yakni *google scholar* dan *PubMed*. Setelah ditemukan pustaka yang sesuai, semua bentuk kajian terhadap permasalahan ditempuh melalui pendekatan secara ilmiah, terdiri dari empat tingkatan proses, yaitu deskripsi (mekanisme kerja sistem imun pada manusia), analisis (senyawa yang berpotensi sebagai imunostimulan), interpretasi (lemahnya sistem imun mengakibatkan penurunan daya tahan tubuh yang menyebabkan mudahnya tubuh terserang penyakit, kandungan senyawa florotanin dalam *Sargassum polycystum* Agardh yang terdapat di perairan Pulau Lemukutan memiliki aktivitas imunostimulan) dan pengambilan kesimpulan (*Sargassum polycystum* Agardh) dapat dijadikan sebagai bahan baku teh alga imunostimulan karena mengandung sejumlah senyawa metabolit sekunder pendukung lainnya selain florotanin).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Potensi Florotanin dalam Meningkatkan Imunitas Tubuh

Indonesia terkenal dengan sebutan negara maritim dikarenakan oleh kekayaan sumber daya alam baharinya. Adapun salah satu kekayaan sumber daya alam bahari Indonesia yakni alga coklat (*Sargassum polycystum* Agardh) yang dalam cukup banyak dijumpai di perairan Pulau Lemukutan, Kalimantan Barat. Dalam penelitian pembuatan teh alga coklat untuk meningkatkan imunitas tubuh, diperlukan pula penelitian terhadap senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada bahan alami tersebut.

Isolasi senyawa metabolit sekunder terutama senyawa tanin dalam *Sargassum polycystum* Agardh dilakukan dengan metode ekstraksi. Ekstraksi merupakan salah satu metode untuk memperoleh produk dari bahan alam, seperti jaringan hewan, mikroorganisme, tumbuhan, dan lain-lain. Ekstraksi adalah suatu langkah pertama dalam pengujian aktivitas biologi tumbuhan yang diperkirakan memiliki manfaat biologi pada suatu organisme. Dalam menarik suatu komponen yang polar pada jaringan tumbuhan diperlukan pelarut yang polar pula, seperti etanol, air, dan sebagainya. Sedangkan untuk menarik komponen nonpolar dibutuhkan pelarut nonpolar, seperti n-heksana.<sup>[14]</sup> Metode ekstraksi yang tepat dan aman sangat bergantung pada kandungan air dan tekstur material bahan yang akan

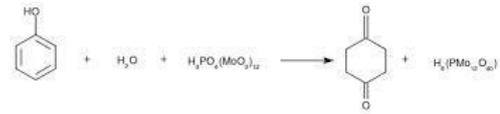
diekstrak serta tipe dari senyawa yang ingin diisolasi. Ekstraksi senyawa metabolit sekunder dalam alga dilakukan dengan metode maserasi.

Pembuatan ekstrak alga coklat dilakukan dalam beberapa tahapan, yaitu tahapan ekstraksi dilakukan dengan cara *Sargassum* sp kering sebanyak 1 gram dilarutkan dalam 20 ml pelarut (1:20 b/v%). Pelarut yang digunakan adalah etanol (teknis dan pa), akuades (panas/*infused* dan perebusan), dan metanol teknis 50%. Ekstraksi menggunakan metode maserasi selama 24 jam pada suhu ruang. Lalu hasil maserasi disaring dan kemudian ekstrak kental diambil. Ekstrak kental tersebut kemudian akan dianalisis untuk mengetahui keberadaan senyawa florotanin didalamnya.<sup>[15]</sup> Identifikasi senyawa florotanin dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai instrumen diantaranya Spektrofotometer *Ultraviolet-Visible* (UV-VIS) untuk mengetahui gugus kromofor yang terkandung didalamnya, spektrofotometer *Infra-red* (IR) untuk mengetahui gugus fenolik yang terdapat dalam senyawa florotanin, dan LC-MS (*Liquid Chromathography - Mass Spechtrometer*) untuk mengetahui waktu retensi dan massa molekul senyawa yang terbentuk. Penentuan kadar florotanin dalam alga coklat dilakukan menggunakan metode Folin-Ciocalteu yang menggunakan prinsip redoks (reduksi oksidasi) kalorimetrik total kadar senyawa fenolik.<sup>[16]</sup>



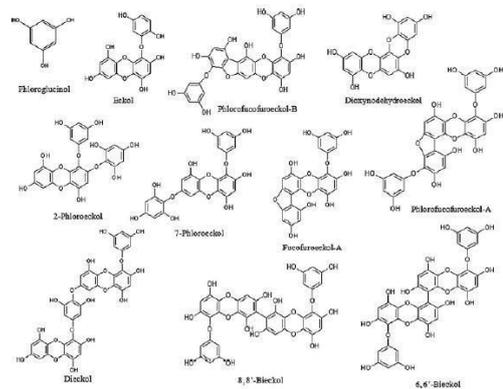
Penentuan kandungan florotanin hasil ekstraksi yang telah diperoleh dilakukan dengan mengambil 0,2 mL larutan sampel yang dicampur dengan 1,3 mL akuades dan 0,5 mL reagen Folin-Ciocalteu. Kemudian 1 mL natrium karbonat (7,5% dalam akuades) ditambahkan. Sampel kemudian diinkubasi selama 1 jam pada suhu ruang dalam gelap. Absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 770 nm. Kandungan florotanin dikalkulasi dengan menggunakan floroglusinol sebagai standar (0-100 µg/ml), dan hasilnya ekuivalen dengan milligram floroglusinol per gram bubuk sampel (mg PGE/g) atau per 100 mg ekstrak (mg PGE/100 mg).<sup>[17]</sup> Prinsip metode folin-ciocalteu merupakan oksidasi gugus total kadar fenolik hidroksil. Pereaksi Folin-Ciocalteu akan mereduksi asam heteropoli menjadi kompleks molybdenum-tungsten dan mengoksidasi fenolat. Saat berlangsungnya reaksi, pereaksi Folin-Ciocalteu Fenolat hanya ada dalam larutan basa, tetapi reagen Folin-Ciocalteu dan produknya tidak stabil dalam kondisi basa. Selama reaksi berlangsung, gugus hidroksil fenolik bereaksi dengan pereaksi Folin-Ciocalteu membentuk kompleks asam fosfomolibdat biru dengan struktur yang tidak diketahui, yang dapat dideteksi dengan spektrofotometer. Semakin gelap warna biru yang terbentuk setara dengan konsentrasi ion fenolik yang terbentuk, artinya semakin tinggi konsentrasi senyawa fenolik maka semakin

besar reduksi ion fenolik asam heteropolinya.<sup>[18]</sup>



**Gambar 1.** Reaksi Senyawa Fenolik dengan Reagen Folin-Ciocalteu<sup>[18]</sup>

Adapun senyawa florotanin yang berhasil diekstrak beberapa alga coklat dapat dilihat pada Gambar 2 berikut.



**Gambar 2.** Senyawa florotanin dalam alga coklat<sup>[19]</sup>

Metabolit sekunder adalah suatu molekul organik dan tidak memiliki peran langsung dalam perkembangan dan pertumbuhan. Metabolit sekunder pada tumbuhan memiliki fungsi tertentu, namun tidak diperlukan, yaitu dapat berperan sebagai pertahanan melawan organisme lain, dapat digunakan sebagai penyerbuk dan atraktan bagi hewan penyebar benih, serta dapat menahan sinar ultraviolet.<sup>[20]</sup> Tidak semua bahan alami memiliki semua metabolit sekunder. Oleh karena itu, diperlukan

pendekatan awal secara kualitatif menggunakan uji fitokimia yang akan diujikan pada ekstrak yang telah didapatkan. Uji fitokimia dapat dilakukan terhadap beberapa golongan senyawa seperti alkaloid, polifenol, steroid, flavonoid, terpenoid, dan tanin. Ekstrak alga coklat tersebut terkandung alkaloid, steroid, dan terpenoid menggunakan

pelarut etil asetat, metanol, dan n-heksana.<sup>[21]</sup> Pada uji fitokimia menunjukkan hasil yang reaktif terhadap tanin pada ekstrak *Sargassum* sp dan pengaruh beberapa pelarut terhadap metabolit sekunder pada ekstrak alga coklat. Hasil uji fitokimia tersebut dapat dilihat pada Tabel 1 berikut.

**Tabel 1.** Hasil Pengamatan Uji Fitokimia Ekstrak *Sargassum* Sp.<sup>[2]</sup>

Kombinasi Perlakuan	Flavonoid	Tanin	Saponin	Terpenoid
Ekstrak heksan metode satu tahap	+++	+	+++	+++
Ekstrak etil asetat metode satu tahap	+++	++	+++	+++
Ekstrak metanol metode satu tahap	+++	+++	+++	+++
Ekstrak etanol metode satu tahap	+++	+++	+++	+++
Ekstrak air metode satu tahap	+++	+	+++	+++
Ekstrak heksan metode bertingkat	+++	++	+++	+++
Ekstrak etil asetat metode bertingkat	+++	++	+++	+++
Ekstrak metanol metode bertingkat	+++	+++	+++	+++
Ekstrak etanol metode bertingkat	+++	++	+++	+++
Ekstrak air metode bertingkat	+++	+	+++	+++

Keterangan: + = menunjukkan intensitas warna pada analisis flavonoid, tanin, dan terpenoid; pada analisis saponin menunjukkan tinggi buih yang terbentuk.

Tabel 1 diatas menunjukkan bahwa penggunaan pelarut metanol dan etanol memberikan hasil yang lebih baik da-

ripada penggunaan akuades dan n-heksana sebagai pelarut. Hal ini karena senyawa tanin bersifat semi polar, sehingga lebih sedikit diekstraksi oleh pel-



arut non-polar (seperti n-heksana) dan pelarut polar (seperti air suling). Dalam penelitian tersebut, pembuatan ekstrak menggunakan dua tahapan berbeda yaitu metode satu tahap dan bertingkat. Metode satu tahap dilakukan dengan melakukan ekstraksi sekali pada alga sedangkan untuk metode bertingkat dilakukan dua kali dengan mengeskrak kembali ampas yang telah diekstrak sebelumnya. Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa ekstraksi tanin menggunakan pelarut metanol memberikan hasil yang lebih banyak dibandingkan penggunaan pelarut etil asetat dan n-hexana.<sup>[22]</sup> Walaupun kadar tanin dalam pelarut air tidak lebih banyak dibanding metanol, tanin diketahui masih memiliki aktivitas imunostimulan dalam pelarut air. Potensi teh alga coklat (*Sargassum polycystum*) sebagai imunostimulan diperkuat dengan florotanin yang juga terkandung didalam alga coklat tersebut yang diketahui bertanggung jawab dalam berbagai aktivitas biologis *Ecklonia cava* seperti antioksidan, anti-inflamasi, imunomodulator, dan aktivitas anti-asma yang mana senyawa bioaktif sebagai imunomodulator akan meningkatkan jumlah CD4 limfosit.<sup>[23],[24]</sup>

### **Pengolahan Alga Cokelat sebagai Teh Imunostimulan**

Seperti yang dapat dilihat pada Gambar 2, terdapat banyak jenis senyawa florotanin yang diekstrak dari alga coklat. Salah satu florotanin yang diekstraksi dari alga coklat adalah diekol. Penelitian

lebih lanjut menjelaskan bahwa rendemen diekol lebih tinggi pada ekstrak air mendidih (100°C selama 5 menit) dibandingkan dengan ekstrak pelarut organik. Adapun rendemen diekol dari ekstrak air mendidih pada alga coklat *E. cava*, *Ecklonia stolonifera*, dan *Ecklonia bicyclis* masing-masing adalah 86%, 93% dan 98%.<sup>[25]</sup> Dengan demikian, florotanin jenis diekol dapat terekstraksi pada air mendidih sehingga dapat dibuat teh imunostimulan.

Alga cokelat (*Sargassum polycystum* C. Agardh) dapat ditemukan di perairan dengan kedalaman 0,5-10 meter. Sampel alga cokelat dilakukan penyortiran dan pencucian untuk memisahkan kotoran atau bahan asing lainnya yang menempel pada bahan menggunakan air mengalir. Kemudian, sampel dapat dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C sampai kering untuk menghilangkan air agar tidak mudah rusak dan dapat disimpan dalam waktu yang cukup lama. Proses pengeringan dilakukan hingga kadar air mencapai kurang dari 10%.<sup>[26]</sup> Sampel alga kemudian dipotong menjadi serbuk agak halus dan kecil (ukuran  $0,5 \pm 0,1$  cm).<sup>[27]</sup> Serbuk halus dikemas dalam kantong teh celup kosong sebanyak satu gram. Teh celup dapat dimasukkan kedalam 100 mL air mendidih dan dibiarkan selama 6-10 menit, lalu dilakukan pengadukan sebanyak 2-3 kali sambil dinaikturunkan dengan tujuan untuk mengeluarkan ekstrak dari teh tersebut yang nantinya akan dikonsumsi. Teh



celup dapat diangkat dan air hasil rendaman teh tersebut dapat ditambahkan lagi hingga 100 ml. Teh siap untuk dikonsumsi.<sup>[28]</sup>

### **Mekanisme Kerja Florotanin dalam Meningkatkan Imunitas Tubuh**

Salah satu penyebab terbesar kerusakan sel adalah radikal bebas. Radikal bebas adalah molekul reaktif dan tidak stabil karena hanya memiliki satu elektron bebas di kulit terluarnya.<sup>[29]</sup> Pembentukan radikal bebas berasal dari dua unsur utama, yaitu oksigen dan nitrogen (ROS dan RNS) dengan radikal bebas yang dihasilkan, misalnya superoksida ( $O_2^-$ ) dan nitrogen oksida (NO). Semakin tinggi kadar radikal bebas didalam tubuh akan mengakibatkan fenomena *stress oxidative* yang mengarah kepada kematian sel.<sup>[30]</sup> *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat mengaktifkan dan merangsang neutrofil melepaskan lebih banyak radikal bebas.<sup>[31]</sup>

Selain itu, selama proses inflamasi, aktivasi sel fagosit yang diperantai oleh mediator inflamasi atau bakteri dapat menyebabkan pelepasan multikomponen *Flavoprotein NADPH Oxidase* yang mengkatalisis produksi anion radikal superoksida. Jumlah ROS yang berlebihan tidak diimbangi oleh pertahanan antioksidan sel, dapat menjadi sumber kerusakan jaringan, karena radikal bebas dapat menyerang komponen sel dan menyebabkan kematian karena kerusakan molekuler akibat stres oksidatif.<sup>[32]</sup> Fungsi sel-sel imun dipengaruhi oleh keseimbangan oksidan-

antioksidan.<sup>[33]</sup> Selain itu, integritas dan fungsi lipid membran, protein seluler, asam nukleat dan kontrol transduksi sinyal ekspresi gen sel-sel imun dipengaruhi oleh kadar antioksidan tubuh. Oleh karena itu, sel-sel imun sangat sensitif terhadap perubahan status antioksidannya. ROS juga dapat mengaktivasi sel monosit dan neutrofil untuk melepas *hemoprotein myeloperoxidase* yang mengkatalisis oksidasi ion klorida dengan hidrogen peroksida menghasilkan asam hipoklorit ke ruang antarsel. Asam hipoklorit merupakan agen pengoksidasi nonspesifik dan agen pengklorinasi yang dapat bereaksi dengan berbagai senyawa biologis tubuh, seperti asam lemak tak jenuh pada membran sel dan DNA.<sup>[34]</sup>

Komponen membran sel mengandung asam lemak tak jenuh yang banyak sehingga membran sel akan lebih mudah teroksidasi oleh radikal bebas yang dihasilkan oleh neutrofil sehingga merusak sel epitel. Hasil oksidasi tersebut berupa lemak peroksida yang bersifat racun dan meningkatkan pengeluaran prostaglandin untuk menghasilkan sitokin pro-inflamasi untuk meningkatkan sistem imun tubuh. Penelitian secara *in vivo* pada tikus menjelaskan bahwa pengeluaran prostaglandin ( $PGE_2$ ) dari makrofag akibat induksi kerusakan pada membran sel akan mensupresi kerja dari sistem imun termediasi sel T. Selain itu, pengeluaran  $PGE_2$  akan menurunkan ekspresi proliferasi sel limfosit T.<sup>[35]</sup>



Peningkatan radikal bebas juga akan berpengaruh pada terganggunya fungsi protein integral termasuk sistem imun yang diperantai sel. Semakin banyak sel yang terlibat dalam proses inflamasi, semakin mudah sel tersebut dapat mengalami kerusakan dan akhirnya mati. Salah satu cara untuk mencegah adanya kerusakan dan menurunkan stress oksidatif adalah konsumsi antioksidan. Asupan antioksidan eksogen, misalnya asupan vitamin C, vitamin E beta karoten, seng, dan selenium.<sup>[36]</sup>

Beberapa vitamin dan mikronutrien, seperti selenium memiliki kemampuan untuk mengubah ROS menjadi senyawa yang konstan dan tidak berbahaya melalui reaksi redoks. Vitamin E dapat meningkatkan jumlah titer antibodi pada vaksin tetanus dan hepatitis B dengan meningkatkan kerja sistem imun yang diperantai oleh sel T, supresi Fas dan ekspresi Fas ligand mRNA, serta mencegah kematian sel T helper akibat infeksi virus HIV. Antioksidan N-asetilsistein dapat menginduksi ekspresi reduksi dari sel mastosit untuk sekresi IgE dan IL-4. Selain itu, penelitian lain menjelaskan bahwa senyawa golongan polifenol dapat meningkatkan ekspresi enzim antioksidan, seperti HO-1 secara in vitro.<sup>[34]</sup>

Salah satu sumber antioksidan eksogen adalah senyawa florotanin didalam alga coklat *Sargassum polycystum* yang mana jumlah florotanin di alga coklat ini berjumlah 329,3269 mg/100 g.<sup>[12]</sup>

Kerangka molekul florotanin terdiri dari 8 cincin fenol, sedangkan tanaman darat lainnya menghasilkan tanin hanya terdiri dari 3 sampai 4 cincin. Cincin fenol bertindak sebagai perangkap elektron untuk radikal bebas. Akibatnya, florotanin memiliki sifat antioksidan yang sangat kuat karena strukturnya yang unik.<sup>[37]</sup> Selain itu, komponen florotanin diduga dapat meningkatkan ekspresi sitokin yang dapat meningkatkan kerja makrofag dan sel limfosit. Pembuatan teh dari alga coklat *Sargassum polycystum* diharapkan menjadi solusi alternatif sebagai asupan antioksidan eksogen bagi masyarakat.

#### **Aktivitas Antioksidan Teh dari Alga Coklat (*Sargassum polycystum* Agardh)**

Kandungan fenol alga cokelat adalah 20% sampai 30% dari berat kering<sup>[38]</sup> Florotanin yang terkandung dalam alga coklat diketahui dapat menjadi sumber utama fenolik sebagai antioksidan yang paling efektif. Hal ini diperkuat dengan penelitian dari Mugozi dan A. Husni, yakni dengan penambahan ekstrak florotanin dari *Sargassum sp.* hingga 0,5% mempengaruhi aktivitas antioksidan secara signifikan serta mampu meningkatkan aktivitas antioksidan susu sampai  $\pm 15\%$ <sup>[39],[40]</sup>. Penelitian ini membuktikan bahwa dengan konsentrasi florotanin yang semakin tinggi, aktivitas antioksidan juga semakin tinggi. Adapun perlakuan perendaman dan tanpa perendaman mempengaruhi aktivitas antioksidan teh alga yang dapat dilihat pada tabel 3.2<sup>[28]</sup> Nilai fenol teh alga seband-



ing dengan nilai antioksidannya. Semakin banyak penambahan ekstrak *Sargassum polycystum* pada minuman instan maka aktivitas antioksidan minuman instan semakin meningkat.<sup>[41]</sup> Pada studi aktivitas antioksidan teh alga *Sargassum sp.*, perlakuan dengan perendaman (A1: perendaman 1 menit, A2 perendaman 3 menit, dan A3 (perendaman 5 menit) dan tanpa perendaman menunjukkan hasil yang berbeda secara signifikan. Aktivitas antioksidan tersebut terlihat mengalami peningkatan pada variasi perendaman (*blanching*) selama 3 menit.

**Tabel 2.** Aktivitas antioksidan dan IC<sub>50</sub> dari Teh *Sargassum sp.*<sup>[28]</sup>

Sampel	Aktivitas (%)	IC <sub>50</sub> (ppm)
A1 (1 menit perendaman)	4 ± 1,34	2.215 ± 20,32
A3 (3 menit perendaman)	10,4 ± 1,79	2.086 ± 23,25
A5 (5 menit perendaman)	18 ± 2,01	638 ± 14,12
A0 (tanpa perendaman)	4 ± 1,21	2.226 ± 24,35
TK (The Rumpul Laut Konvensional)	12,9 ± 1,38	650 ± 13,56
Vitamin C	6 ± 0,23	6 ± 0,12

Berdasarkan pada tabel 2 di atas didapatkan bahwa waktu perendaman teh *Sargassum sp.* pada perlakuan lama perendaman lima menit memiliki aktivitas antioksidan tertinggi yakni 18% dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 638 ppm. Hal ini dikarenakan semakin besar nilai IC<sub>50</sub>

maka aktivitas antioksidan teh semakin lemah. Berdasarkan nilai IC<sub>50</sub>, semua perlakuan tergolong lemah.<sup>[42]</sup> Waktu pemanasan akan mempengaruhi aktivitas biologis bahan aktif dalam pangan, yaitu jika waktu pemanasan terlalu lama maka aktivitas biologis bahan aktif akan berkurang. Hal ini terjadi pada saat teh pengeringan teh akibat proses oksidasi pada polifenol yang menurunkan aktivitas.<sup>[43]</sup>

Aktivitas antioksidan dapat menurun seiring dengan semakin lamanya waktu perendaman sampel.<sup>[44]</sup> Disisi lain, proses pemanasan pada waktu yang tepat termasuk perendaman selama lima menit dapat meningkatkan aktivitas antioksidan saat menangkap radikal bebas DPPH. Perendaman dapat melepaskan antioksidan dari sel, sehingga meningkatkan hasil ekstraksi.<sup>[45]</sup> Diketahui bahwa perlakuan pemanasan pada bahan akan menurunkan aktivitas antioksidan yang terkandung di dalamnya, karena proses pemanasan akan merusak fenol dan flavonoid yang terdapat pada bahan tersebut.<sup>[46]</sup> Namun pemanasan perendaman ternyata dapat meningkatkan aktivitas antioksidan.<sup>[47]</sup>

Metode perlakuan lain yang dapat meningkatkan aktivitas antioksidan adalah dengan mengukus beberapa sayuran yang diuji dengan metode FRAP. Waktu perendaman juga mempengaruhi aktivitas antioksidannya. Proses pemanasan yang berlebihan dapat merusak sel dan menyebabkan senyawa (terma-

suk senyawa aktif) di dalam sel larut dalam pelarut, serta menyebabkan ikatan kimiawi menjadi putus, terhidrolisis dan lebih mudah larut dalam air.<sup>[44]</sup>

## KESIMPULAN

Ekstrak alga coklat *Sargassum polycystum* mengandung senyawa florotanin yang dapat berperan sebagai imunostimulan dengan mekanisme imunooksidatif. Dalam penyediannya, *Sargassum polycystum* diolah menjadi teh celup yang mana aktivitas antioksidan dan florotanin dari teh alga coklat meningkat seiring dengan bertambahnya waktu perendaman. Dalam hal ini teh alga coklat pada perlakuan lama perendaman lima menit memiliki aktivitas antioksidan tertinggi yakni 18% dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 638 ppm.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada seluruh pihak yang telah terlibat secara langsung dan tidak langsung dalam penyelesaian jurnal ini dengan memberikan kritikan dan saran yang membangun.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Debora, Yantina. Indeks Kesehatan Indonesia Masih Sangat Rendah. 2017; 17 August 2020. <https://tirto.id/indeks-kesehatan-indonesia-masih-sangat-rendahcBRn>
2. Wulandari, S., Hasibuan, A. S. dan Cahya, C. A. D., Efektifitas Imunostimulan dari Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata*) pada Tikus Jantan dengan Metode Hipersensitivitas Tipe Lambat, *Jurnal Farmasimed (Jfm)*, 2019; 2(1), pp. 21-30. Doi: 10.35451/jfm.v2i1.304.
3. Agustin, T., A.S. Dachlan dan E. Halim. Penggunaan Imunostimulan dalam Bidang Dermatovenereologia Indonesia, 2019; 46(2).
4. Alamgir, M. dan S.J. Uddin. Recent advances on the ethnomedicinal plants as immunomodulatory agent. *Ethnomedicine: A Source of Complementary Therapeutics*.2010; 227-244.
5. Hosokawa, M., et al, Fucoxanthin regulates adipocytokine mRNA expression in white adipose tissue of diabetic/obese KK-Ay mice. *Arch. Biochem. Biophys.* 2010; (504): 17–25. doi: 10.1016/j.abb.2010.05.031.
6. Barahona, T., et al, Bioactive polysaccharides from marine algae. *J. Bioact Carbohydr and Dietary Fibre.* 2014; (4): 125–138. doi: org/10.1016/j.bcdf.2014.09.002.
7. Liu, J., S. Willfor, dan C. Xu. A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization, and biomedical applications. *Bioactv Carbohydrand Dietary Fibre.* 2015; (5):31–61.doi: org/10.1016/j.bcdf.2014.12.001.



8. Bakar, N. A., et al, Seaweed (*Eucheuma cottonii*) reduced inflammation, mucin synthesis, eosinophil infiltration and MMP-9 expressions in asthma-induced rats compared to Loratadine. *Journal of Functional Foods*. 2015; 710-722.
9. Peasura, N., et al, Assessment of biochemical and immunomodulatory activity of sulphated polysaccharides from *Ulva intestinalis*. *International journal of biological macromolecules*. 2016; (91): 269-277.
10. Erniati, Zakaria., et al, Chemical evaluation of nori-like product (geluring) made from the mixture of *Gelidium* sp. and *Ulva lactuca* seaweedik, potogana de nya. *Curent Research Nutrition and Food Science*. 2018; 6(3): 664-671.
11. Sameet, H. Antiallergic effects of ethanol extracts from brown seaweeds. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2009; 10(2):147-153.
12. Istiqomah. Kandungan Senyawa Antioksidan Florotanin pada Kerupuk Puli Alga Coklat (*Sargassum polycystum*). Institut Teknologi Sepuluh November. 2013.
13. Vo, T.S., dan Se Kwon K. Potential Anti-HIV Agents from Marine Resources: An Overview. *Journal of Mar. Drugs*. 2010; (8): 2871-2892.
14. Dadang, dan Bambang Wahyu Nughroho. *Bahan Pelatihan Pengembangan dan Pemanfaatan Insektisida Alami*. Pusat Kajian Pengendalian Hama Terpadu. Institut Pertanian Bogor. 2000.
15. Sedjati, S., et al, Aktivitas Antioksidan dan Kandungan Senyawa Fenolik Makroalga Coklat *Sargassum* sp. *Jurnal Kelautan Tropis*, 2017; 20(2); 24-130.
16. Sambada, Edhi. *Metode Folin-Ciocalteu* 29 Agustus 2020; edhisambada.wordpress.com.
17. Li, Y., et al, Extraction and Identification of Phlorotannins from the Brown Alga, *Sargassum fusiforme* (Harvey) Setchell. *Marine Drugs*, 2017; 15(2). doi: 10.3390/md15020049.
18. Khadijah, K., et al, Penentuan Total Fenolik Dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanolik Daun Samama (*Anthocephalus Macrophyllus*) Asal Ternate, Maluku Utara. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 2017; 15(1):11-18.
19. Thomas, N.V., dan S.K. Kim. Potential pharmacological applications of polyphenolic derivatives from marine brown algae. *Environmental toxicology and pharmacology*, 2017; 32(3): 325-335.
20. Anggraito, Y.U., et al, *Metabolit Sekunder Dari Tanaman: Aplikasi Dan Produksi*. Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam,

- Universitas Negeri Semarang (UNNES), Semarang. 2018.
21. Riyanto, Erwin Ivan, Ita Widowati, dan Agus Sabdono. Skrining Aktivitas Antibakteri pada Ekstrak Sargassum Polycystum Terhadap Bakteri *Vibrio harveyi* dan *Micrococcus luteus* Di Pulau Panjang Jepara. *J. Marine Reaserch* 2013; 1(1): 115-121.
  22. Septiana, Triaisyah dan Ari Asnani. Kajian Sifat Fisikokimia Ekstrak Rumput Laut Coklat Sargassum Duplicatum Menggunakan Berbagai Pelarut dan Metode Ekstraksi. *J. Argo Intek*, 2018; 6(1): 22-28.
  23. Pangestuti, I. E., S. Sumardianto, dan U. Amalia, Skrining Senyawa Fitokimia Rumput Laut Sargassum Sp. dan Aktivasnya Sebagai Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Eschericia coli* (Phytochemical Compound Screening of Sargassum Sp. Saintek Perikanan: Indonesian Journal of Fisheries Science and Technology, 2017; 12(2): 98-102.
  24. Lee, S., et al, Antineuroinflammatory property of phlorotannins from *Ecklonia cava* on A $\beta$ 25-35-induced damage in PC12 cells. *Marine drugs*. 2019 17(1):7.
  25. Chowdhury, et al, Comparison of *Ecklonia cava*, *Ecklonia stolonifera* and *Eisenia bicyclis* for phlorotannin extraction. *Journal of environmental biology*. 2014; 35(4): 713.
  26. Ditjen POM, Depkes RI. Cara Pembuatan Simplisia. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 1985; 10-15.
  27. BPOM RI. Acuan Sediaan Herbal. Direktorat Obat Asli Indonesia. 2011; 6(1): 9
  28. E. Sinurat, Suryaningrum Th. D. Aktivitas Antioksidan dan Sifat Sensori Teh Rumput Laut Sargassum sp. Berdasarkan Variasi Lama Perendaman. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 2019; 22(3):581-588.
  29. Takahashi, A., T. Watanabe, dan A. Mondal. A Mechanism based inhibition of cancer metastasis with (-)-epigallocatechingallate. *Biochem and Biophysical Research Communications*. 2014; 443(1): 1–6.
  30. Rohmatussolihat. Antioksidan, penyelamat sel-sel tubuh manusia. *BioTrends* 2019; (4): 5-9.
  31. Moncada S, Palmer R M J, dan Higgs E A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharm-col Rev*. 1991; (43) : 109.
  32. Fialkow, L., et al, Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radic Biol Med*. 2007 (42): 153–164. doi: 10.1016/j.freeradbio-med.2006.09.030.
  33. Hajian S. Positive effect of antioxidants on immune system. *Im-*

- munopathol Persa. 2015; 1(1):1-2.
34. Valko, Marian, et al. Free radicals, metals, and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. ; 160(1): 1-40.
  35. De la Fuente, M. Effects of antioxidants on immune system ageing. *European Journal of Clinical Nutrition*, 200256(3): S5-S8
  36. Meydani, S. N. dan Haytek M. Vitamin E and the immune response, in *International conference on nutrition, unity, and illness in the elderly* edited by R K Chandra (ARTS Biomedical Publ, St. Johns, Newfoundland) .1992. 105.
  37. Chojnacka, K., et al, Biologically active compounds in seaweed extracts-the prospects for the application". In *The open conference proceedings journal* 2018; 3:1.
  38. Husni, A., D Ariani, dan Budhiyanti, 2015. Aktivitas Antioksidan dan Tingkat Penerimaan Konsumen pada Minuman Instan yang Diperkaya dengan Ekstrak *Sargassum polycystum*. *agriTECH*, 35(4), pp.368-376.
  39. Mugozi, A. dan A, Husni. Pengaruh Penambahan Ekstrak Florotanin dari *Sargassum Sp.* pada Susu Segar terhadap Aktivitas Antioksidan dan Tingkat Penerimaan Konsumen. *JPHPI* 2019, Departemen Perikanan Fakultas Pertanian Universitas Gadjah Mada. 2019; 22(3).
  40. Gazali, M., Nurjanah, dan Zamani N.P. Eksplorasi senyawa bioaktif alga cokelat *Sargassum sp.* agardh sebagai antioksidan dari Pesisir Barat Aceh. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 2018; 21(1): 167- 178.
  41. Mardawati, EF., Filianty, dan Harta H. Kajian aktivitas antioksidan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dalam rangka pemanfaatan limbah kulit manggis di Kecamatan Puspahiang Kabupaten Tasikmalaya. *Jurnal Industri Teknologi Pertanian*. 2008; 2(3).
  42. Rohdiana, D. Aktivitas penangkapan radikal polifenol dalam daun teh. *Majalah Jurnal Indonesia*. 2001; (1): 52-58.
  43. Wicaksono, Gilang S., dan Elok Z. Pengaruh karagenan dan lama perendaman daun sirsak terhadap mutu dan karakteristik jelly drink daun sirsak. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2014; 3(1): 281-291.
  44. Pujimulyani, Dwiwati, et al, Aktivitas antioksidan dan kadar senyawa fenolik pada kunir putih (*Curcuma mangga Val.*) segar dan setelah blanching. *Agritech*. 2010; 30(2):68-74.
  45. Saragih, R. Uji kesukaan panelis pada teh daun torbangun (*Coleus amboinicus*). *Jurnal Kesehatan*

- dan Lingkungan. 2014; 1(1): 46-52.
46. Halvorsen, BL, et al., Content of redox-active compounds (ie, antioxidants) in foods consumed in the United States. *American Journal of Clinical Nutrition* 2016 (84): 95-105.
  47. Sitorus, Erwin, Liddy I.M., dan Dewa G.K. Aktivitas antioksidan tumbuhan suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth). *Jurnal Ilmiah Sains*. 2013; 13(2):80-85.



# bimfi.e-journal.id

Organized by:



Supported by:



Index by:

