



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

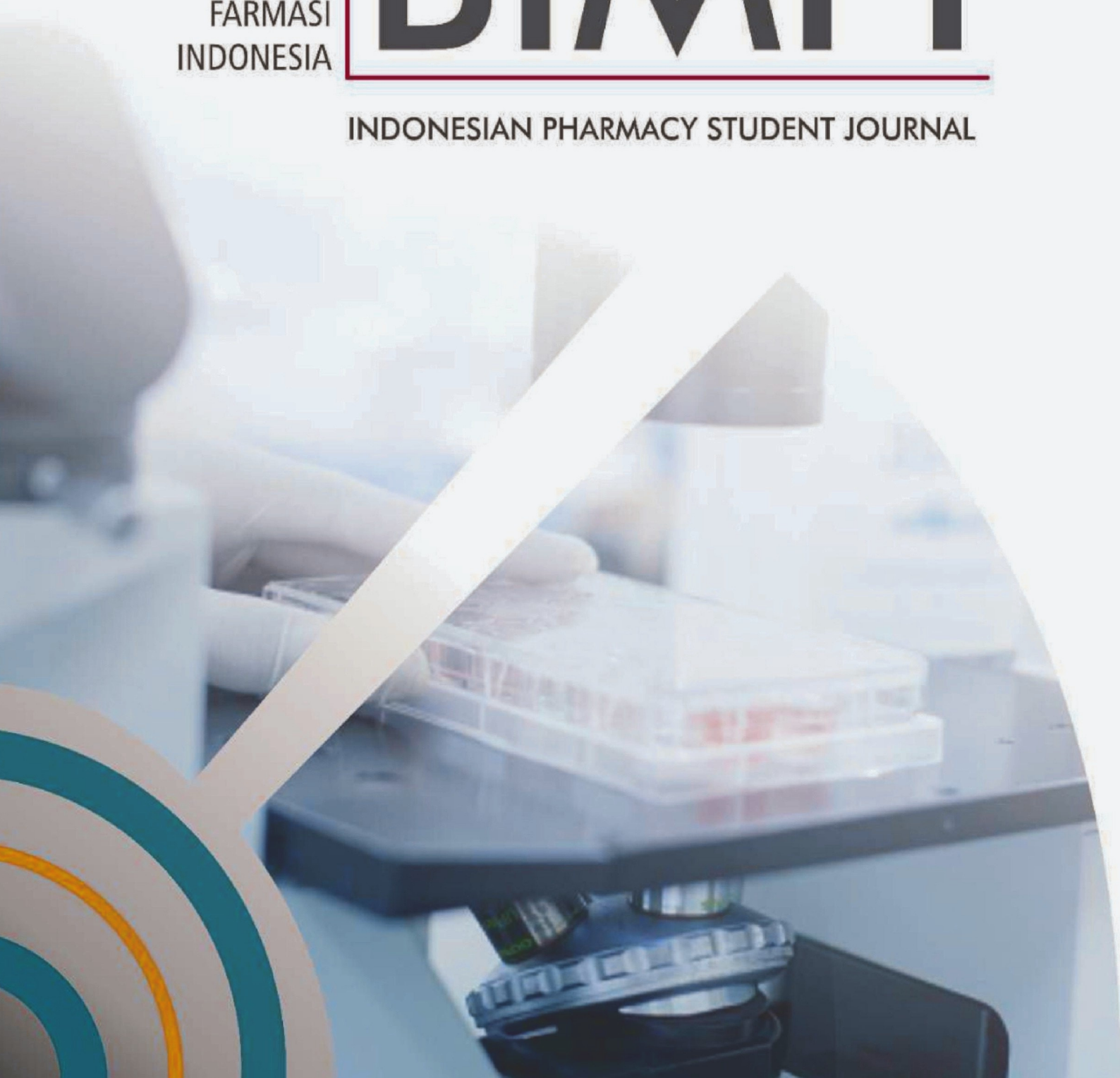


Volume 9 No.2
September - Desember 2022

BERKALA
ILMIAH
MAHASISWA
FARMASI
INDONESIA

BIMFI

INDONESIAN PHARMACY STUDENT JOURNAL



Susunan Pengurus

Penanggung Jawab

Muhammad Hildan Maulana

Pimpinan Umum

Bagas Trikuncoro Bawono
Universitas Jember

Wakil Pimpinan Umum

Westi Nur Dinayanti
Universitas Bhakti Kencana

Pimpinan Redaksi

Ai Widiawati
Universitas Mulawarman

Sekretaris

Febi Elaura *Universitas Perintis Indonesia*

Bendahara

Qurrata A'yun *Universitas Muhammadiyah
Prof. Dr. HAMKA*
Laora Assandy Daffa *Universitas Jember*

Mitra Bestari

Ira Adiyati Rum, S.Si., M.Si
Universitas Bhakti Kencana
Soni Muhsinin, S.Si., M.Si
Universitas Bhakti Kencana
Dra. apt. Ni Nyoman Sri Mas
Hartini., MAB. *Universitas Bhakti Kencana*
Dr. apt. Ayik Rosita P., S. Farm.,
M.Farm. *Universitas Jember*
Dr. apt. Yuni Retnaningtyas., S.
Farm., M.Si. *Universitas Jember*

Dewan Redaksi

Assyfa Atha *Universitas Gadjah Mada*
Indah Siwi Andhikasari *Universitas
Darussalam Gontor*

PSDM dan LITBANG

Dina Rosa Yuliantina *Universitas Garut*
Nadhifa Azzahra
Universitas Perintis Indonesia
Hasna Syifa Kamila *Universitas Diponegoro*
Nanda Aryani Putri *Universitas Mulawarman*

Humas dan Promosi

Jessey Nobelia Lorencia Aruan
Universitas Sumatera Utara
Kurnia Dewita *Universitas Perintis Indonesia*
Fildzah Millati Hanifa *Universitas
Diponegoro*
Nada Sekar Martani Sugianto
Universitas Padjadjaran

Tata Letak dan Layout

Thias Saidah Najminuri *Universitas Islam
Bandung*
Bernadette Daryn Clarissa
Sambodo *Universitas Diponegoro*

Susunan Pengurus	ii
Daftar Isi	iii
Pedoman Penulisan	iv
Setitik Ilmu	xi
Sambutan Pemimpin Umum	xii

Penelitian

KETEPATAN PENYIMPANAN OBAT HIGH ALERT MEDICATION DI INSTALASI FARMASI RSUD Dr. SOEGIRI LAMONGAN TAHUN 2022 <i>Hifar Rahmadinah</i>	1
UJI <i>BIOINFORMATIC MODELING</i> SENYAWA AKTIF BIJI MELINJO (<i>Gnetum gnemon</i> <i>L.</i>) PADA PROTEIN KANKER SERVIKS DAN SARS COV- <i>Dhecella Winy Cintya Ningrum, Devi Rahmawati, Melany Ayu Octavia, Rifki Febriansah</i>	8

Tinjauan Pustaka

SEJARAH HIV (<i>HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS</i>) HINGGA PERKEMBANGAN VAKSINASI GLOBAL <i>Wilhelmina</i>	22
KARAKTERISTIK DAN RESPON ANTIBODI VAKSIN DENGAN SEDIAAN MICRONEEDLE PATCH <i>Lika Ginanti Febriana, Adira Rahmawaty, Anisa Nur Fitriani, Syifa Amanda, Najla Eksakta, Sriwidodo</i>	44

Penelitian

PENETAPAN KADAR ASAM RETINOAT PADA KRIM MALAM YANG DI JUAL BEBAS DI KOTA PEKALONGAN DENGAN METODE SPEKTROFOTOMETRI UV-VIS <i>Yusrilia</i>	52
--	----

Petunjuk Penulisan

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: pathophysiology, 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.

Setitik Ilmu

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.*

Salam Sejahtera bagi kita semua. Puji syukur kehadirat Allah SWT. atas rahmat dan karunia-Nya sehingga jurnal elektronik Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI) Volume 9 Nomor 2 tahun 2022 dapat diterbitkan dengan tepat waktu. Jurnal Elektronik BIMFI Volume 9 Nomor 2 ini memuat naskah penelitian dan artikel ilmiah karya mahasiswa/i farmasi seluruh Indonesia yang telah lolos berbagai tahap, mulai dari tahap review dan penilaian oleh mitra bestari serta tahap penyuntingan oleh tim dan dewan penyunting.

Saya mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat Ira Adiyati Rum, S.Si., M.Si., Soni Muhsinin, S.Si., M.Si., Dra. apt. Ni Nyoman Sri Mas Hartini., MAB., Dr. apt. Ayik Rosita P., S. Farm., M.Farm., dan Dr. apt. Yuni Retnaningtyas., S. Farm., M.Si., selaku mitra bestari E-journal BIMFI Volume 9 Nomor 2.

Ucapan terimakasih saya sampaikan kepada seluruh rekan pengurus BIMFI 2022 - 2024 yang terdiri atas wakil pemimpin, sekretaris, bendahara, tim redaksi, tim tata letak dan layouter, tim humas dan promosi, tim PSDM dan litbang yang telah memberikan kontribusi serta dedikasi terbaik pada penerbitan E-journal BIMFI Volume 9 Nomor 2. Ucapan terimakasih pula saya sampaikan kepada Muhammad Hildan Maulana selaku Sekretaris Jenderal ISMAFARSI beserta jajarannya yang telah memberikan dukungan material, moral, serta bentuk kerja sama promosi terhadap BIMFI maupun e-journal yang kami terbitkan.

Kami menyadari bahwa pentingnya jurnal sebagai sumber referensi terpercaya sangat esensial. Oleh karena itu, kami berharap e-journal BIMFI dapat memberi kebermanfaatan di bidang ilmu pengetahuan khususnya bidang kefarmasian serta berkontribusi dalam implementasi Tridharma Perguruan Tinggi dengan mudah dan terjangkau. Sekian yang dapat saya sampaikan. Atas perhatian pembaca saya ucapkan terima kasih.

#BIMFI20222024

#Goforthwrite

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Bagas Trikuncoro Bawono

KETEPATAN PENYIMPANAN OBAT HIGH ALERT MEDICATION DI INSTALASI FARMASI RSUD Dr. SOEGIRI LAMONGAN TAHUN 2022

Hifar Rahmadinah^{1,2}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Negeri Maulana Malik
Ibrahim Malang, Indonesia

^aEmail Korespondensi : hifarrahmadinah99@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: *High Alert Medication (HAM)* merupakan kelompok obat yang perlu diwaspadai dalam penggunaannya. Kelompok *obat high alert medication* terbagi menjadi obat *LASA (Look A Like Sound A Like)*, elektrolit konsentrat tinggi, dan sitostatika (obat kanker).

Metode: Penelitian ini termasuk penelitian deskriptif dengan mengamati, mengklasifikasi, mencatat, dan menganalisis dengan pedoman Standar Operasional Prosedur. Sampel penelitian ini menggunakan obat *LASA (Look A Like Sound A Like)* dan elektrolit konsentrat tinggi. Lokasi Penelitian dilakukan di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan tahun 2022.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa profil penyimpanan obat *LASA (Look A like Sound A Like)* dan elektrolit konsentrat tinggi menggunakan metode penyimpanan berdasarkan bentuk dan jenis sediaan farmasi, *FIFO, FEFO*, dan abjad/alfabetis. Ketepatan penyimpanan obat *LASA (Look A like Sound A Like)* untuk indikator obat *LASA* yang dipisah dengan padanannya yaitu sebesar 97,72 % dan obat *LASA* berlabel "*LASA*" dengan dasar kuning sebesar 90,9 %. Ketepatan Penyimpanan Obat elektrolit konsentrat tinggi diberi label "*High Alert*" sebesar 100% dan obat elektrolit konsentrat tinggi diberi tulisan "*Elektrolit Pekat*" dengan warna dasar kuning sebesar 100%.

Kesimpulan: Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa penyimpanan obat *LASA (Look A like Sound A Like)* belum memenuhi ketepatan berdasarkan SOP yang telah dikeluarkan.

Kata kunci: *LASA (Look A Like Sound A Like)*, Elektrolit konsentrat tinggi, *Medication Error*

Abstract

Introduction: High Alert Medication (HAM) is a group of drugs that need to be watched out for in their use. The high-alert medication group is divided into *LASA (Look A Like Sound A Like)* drugs, highly concentrated electrolytes, and cytostatics (cancer drugs).

Methods: This research includes descriptive research by observing, classifying, recording, and analyzing with SOP guidelines. The sample of this study used *LASA (Look A Like Sound A Like)* drugs and highly concentrated electrolytes. Location The research was conducted at the pharmacy installation of RSUD Dr. Soegiri Lamongan in 2022.

Result: The results show that the storage profile of *LASA (Look Alike Sound A Like)* and high concentrate electrolytes uses a storage method based on the storage method based on the form and type of pharmaceutical preparations, *FIFO, FEFO*, and alphabetically. The storage accuracy of *LASA* drugs (*Look Alike Sound A Like*) for indicators of separated *LASA* drugs with their equivalents is 97.72% and *LASA* drugs labeled "*LASA*" with a yellow base is 90.9%. Accuracy of High-concentrated electrolyte medicine is labeled "*High Alert*" at 100% and high-concentrated electrolyte medicine is labeled "*Concentrated Electrolyte*" with a yellow base color of 100%.

Conclusion: Based on these results, it can be concluded that the LASA (Look Alike Sound A Like) storage has not met the accuracy based on the issued SOP.

Keywords: *Lasa, medication error, electrolyte*

PENDAHULUAN

Salah satu aspek terpenting dalam pengelolaan obat adalah penyimpanan, dalam tahap penyimpanan adanya kegiatan pemelihara mutu, memudahkan pengawasan, menjaga kelangsungan persediaan obat, informasi tentang obat apa saja yang datang, meminimalisir risiko kehilangan, dan kesalahan medikasi/*medication error* (Kemenkes, 2014)^[1]. Kesalahan medikasi atau *medication error* merupakan kegiatan penggunaan obat yang tidak tepat namun dapat dicegah. Di Indonesia, kejadian *medication error* belum tersusun sistematis dan akurat, namun *medication error* sangat sering terjadi pada institusi kesehatan (Dwiprahasto, 2006)^[2]. Kejadian *medication error* kerap terjadi di rumah sakit dengan angka kejadian yang bervariasi. Di Instalasi Farmasi RSUD Prof. DR. H. M. Anwar Makkatutu Kabupaten Bantaeng melaporkan angka kejadian *medication error* sebesar 0,027% dari total 77.571 lembar resep yang dilayani yakni 2094 resep (Bayang *et al*, 2012)^[3]. *Dispensing error* adalah salah satu tahap *medication error* yang disebabkan oleh penyimpanan obat yang dapat menimbulkan salah obat (*wrong medicine*), jumlah obat (*wrong quantity*), dan salah dosis (*wrong drug strength*) (Aldhwaihi *et al*, 2016)^[4]. Prevalensi berdasarkan data nasional tentang

medication error berada di urutan pertama yakni 24,8% dari 10 insiden besar yang terjadi di rumah sakit (PERSI, 2007)^[5].

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian: Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan mengamati, mengklasifikasi, mencatat, dan menganalisis (Amirah dan Ahmaruddin, 2020)^[6]. Metode pengumpulan di dapatkan dari data primer dan data sekunder. Data primer yang didapatkan pada penelitian ini diperoleh dari hasil *checklist* ketepatan penyimpanan obat *high alert medication* berdasarkan SOP RSUD Dr. Soegiri Lamongan, wawancara, dan dokumentasi profil penyimpanan obat *high alert medication* di Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan pada tahun 2022. Data sekunder didapatkan dari studi literatur.

Waktu Dan Tempat: Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Agustus sampai November tahun 2022 di Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan.

Populasi: Populasi dalam penelitian ini adalah obat *high alert medication* di Instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan tahun 2022.

Sampel: Sampel penelitian ini adalah data penyimpanan obat *high alert medication* selain kelompok obat sitostatika yakni obat LASA dan elektrolit konsentrat tinggi.



HASIL PENELITIAN

3.1 Gambaran Umum Lokasi Penelitian

Lokasi penelitian adalah tempat yang digunakan untuk memperoleh solusi dari masalah yang ditawarkan pada penelitian (Hamid Darmadi, 2011)^[7]. Dalam penelitian ini menggunakan seluruh obat *LASA* dan elektrolit konsentrat tinggi yang berada di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan.

Instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri lamongan memiliki 16 apoteker dan satu diantaranya adalah kepala instalasi farmasi di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan memiliki 6 tempat penyimpanan obat 1 adalah gudang obat dan 5 adalah depo penyimpanan obat.

3.1.1 Profil Penyimpanan *High Alert Medication (HAM)* di Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan

Kondisi penyimpanan obat yang baik dapat menjamin stabilitas dan keamanan obat. Selain itu, kualitas dan kuantitas sediaan obat dapat terjaga dengan baik, menghindari obat dengan zat kontaminasi, mempertahankan susunan kelas obat terapi yang tersusun dengan alfabetis, dan adanya peningkatan mutu obat dalam pelayanan pendistribusian (Permenkes, 2016). Jumlah obat *High Alert Medication* di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Jumlah Obat *High Alert Medication* di Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan.

Kelompok <i>High Alert Medication</i>	Jumlah obat	Jumlah (%)
<i>LASA (Look Alike Sound Alike)</i>	44	95,65
Elektrolit Konsentrat Tinggi	2	4,35
Sitostatika	0	0
Total	46	100

Jumlah Obat *High Alert Medication* di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan terdiri dari obat *LASA (Look Alike Sound Alike)* dengan jumlah 44 obat, obat elektrolit konsentrat tinggi dengan jumlah 2 obat, dan obat sitostatika 0 obat. Penyimpanan obat *high alert medication* menggunakan metode alfabetis, bentuk dan jenis sediaan obat, *FIFO*, dan *FEFO*.

Tabel 2. Metode Penyimpanan Obat *HAM* di Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan berdasarkan Permenkes No. 72 Tahun 2016.

Metode Penyimpanan Obat <i>HAM</i> Berdasarkan Permenkes No. 72 Tahun 2016	Ya	Tidak



Berdasarkan kelas terapi		✓
Berdasarkan Bentuk dan Jenis Sediaan Farmasi	✓	
<i>FIFO</i>	✓	
<i>FEFO</i>	✓	
Alfabetis/abjad	✓	

Berdasarkan tabel 2 Metode penyimpanan obat *HAM* di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan metode penyimpanan obat yang digunakan berdasarkan bentuk dan jenis sediaan farmasi, *FIFO*, *FEFO*, dan alfabetis/abjad sehingga memudahkan dalam mengingat dan pengambilan obat. Metode penyimpanan obat berdasarkan kelas terapi tidak diterapkan di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan dikarenakan jumlah obat yang banyak membutuhkan tempat yang lebih luas serta lebih sulit dalam pengecekan stok obat. Penelitian yang dilakukan di Gudang Instalasi Farmasi RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit I juga tidak menggunakan metode penyimpanan berdasarkan kelas terapi (Sheina, dkk., 2010)^[9]. Penyimpanan berdasarkan kelas terapi memerlukan keahlian khusus seperti harus mengetahui penggolongan obat minimal dengan membaca brosur masing-masing tiap obat tersebut untuk menyusun obat secara kelas terapi (Laelatul, 2020)^[10].

3.2 Jumlah Obat *Look Alike Sound Alike*

Di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan total obat *LASA* yang tersedia pada saat akan diteliti adalah 44 obat yang terdiri dari obat *LASA* golongan ucapan mirip, kemasan sama dan nama obat sama kekuatan berbeda. Sebagaimana disebutkan oleh (Rusli, 2018)^[11] bahwa obat *LASA* (*Look Alike Sound Alike*) tergolong dalam 3 macam golongan antara lain ucapan mirip, kemasan mirip dan nama obat sama kekuatan berbeda. Jumlah obat *LASA* dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Jumlah obat *LASA* di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan

<i>Look Alike Sound Alike</i>	Jumlah Obat	Jumlah (%)
Nama obat sama kekuatan berbeda	34	77,29
Beda obat ucapan mirip	7	15,9
Beda obat kemasan mirip	3	6,82

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit umum Pindad Bandung jumlah obat *LASA* 62,04% dari total obat keseluruhan (Eli, Hemawati, 2020)^[12].

Ketepatan penyimpanan obat *LASA* terdapat 5 obat yang tidak memenuhi standar operasional prosedur yang telah dikeluarkan oleh RSUD Dr. Soegiri Lamongan. Terdapat 4 obat yang tidak tepat dikarenakan tidak adanya label/stiker "*LASA*" sehingga diperoleh ketepatan sebesar 90,9 %. Salah satu obat yang tidak dikarenakan obat tidak dipisah dengan padanannya sehingga diperoleh ketepatan sebesar 97, 72 %. Nama obat yang tidak tepat secara penyimpanannya berdasarkan SOP yang dikeluarkan.

Tabel 4. Jumlah obat elektrolit konsentrat tinggi

Elektrolit Konsentrat Tinggi	Jumlah Obat	Jumlah (%)
Sodium Chloride 3% dan Potassium Chloride 7,46 %	2	100
Total	2	100

Jumlah obat elektrolit konsentrat tinggi di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan terdapat 2 obat elektrolit konsentrat tinggi Sodium Chloride 3% dan Potassium Chloride 7,46 %. Jumlah obat elektrolit Contoh elektrolit konsentrasi tinggi menurut Permenkes No. 72 tahun 2016 kalium klorida 2meq/ml atau yang

lebih pekat, kalium fosfat, natrium klorida lebih pekat dari 0,9%, dan magnesium sulfat = 50% atau lebih pekat jumlah obat ini tidak sebanyak dengan obat *LASA*. Obat elektrolit konsentrat tinggi perlu diperhatikan dalam penyimpanannya karena sering menyebabkan *medication error* karena diberikan secara tidak sengaja di unit pelayanan pasien atau pada keadaan darurat. Penggunaan obat ini harus diencerkan terlebih dahulu (Liana, T., 2018)^[113].

Tabel 5. Jumlah jenis-jenis obat elektrolit konsentrat tinggi

Elektrolit Konsentrat Tinggi	Jumlah Obat	Ketepatan %
Label/stiker berwarna merah " <i>High Alert</i> "	2	100
Label/stiker berwarna kuning dan bertuliskan "Elektrolit Pekat"	2	100

Ketepatan penyimpanan obat elektrolit konsentrat tinggi di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan memenuhi ketepatan 100% pada parameter SOP yang berlaku di RSUD Dr. Soegiri

Lamongan. Berdasarkan hasil penelitian ketepatan penyimpanan obat elektrolit konsentrat tinggi di Rumah Sakit Prima Medika Pematang pada bulan Desember 2020 didapatkan hasil ketepatan obat sebesar 100% dengan jumlah 8 obat. Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Tk. IV Guntung Payung Banjarbaru memiliki 3 obat elektrolit konsentrat tinggi dengan ketepatan 100% berdasarkan SOP yang di keluarkan (Wahyuni, Amaliyah, dkk., 2021)^[14].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa profil penyimpanan obat *LASA (Look A like Sound A Like)* dan elektrolit konsentrat

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Profil penyimpanan obat *high alert medication* di Instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan.
 - a) *LASA*
Metode penyimpanan berdasarkan bentuk dan jenis sediaan farmasi, *FIFO*, *FEFO*, dan Abjad/Alfabetis.
 - b) Elektrolit Konsentrat tinggi:
Metode penyimpanan berdasarkan bentuk dan jenis sediaan farmasi, *FIFO*, *FEFO*, dan Abjad/Alfabetis.

tinggi menggunakan metode penyimpanan berdasarkan metode penyimpanan berdasarkan bentuk dan jenis sediaan farmasi, *FIFO*, *FEFO*, dan abjad/alfabetis. Ketepatan penyimpanan obat *LASA (Look A like Sound A Like)* untuk indikator obat *LASA* yang dipisah dengan padananya 97,72 % dan obat *LASA* berlabel “*LASA*” dengan dasar kuning sebesar 90,9 %. Ketepatan Penyimpanan obat elektrolit konsentrat tinggi untuk indikator Obat elektrolit konsentrat tinggi diberi label “*High Alert*” sebesar 100% dan obat elektrolit konsentrat tinggi diberi tulisan “Elektrolit Pekat” dengan warna dasar kuning sebesar 100%.

2. Ketepatan penyimpanan obat *high alert medication* di instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan :

- a) *LASA*: Obat *LASA* berlabel “*LASA*” dengan dasar kuning sebesar 90,9% dan obat *LASA* harus diberi jarak dengan padananya sebesar 97,72 %.
- b) Elektrolit konsentrat tinggi : Obat elektrolit konsentrat tinggi berlabel “*High Alert*” sebesar 100 % dan obat elektrolit konsentrat tinggi berlabel “Elektrolit pekat” sebesar 100%

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diberikan saran :



1. Diharapkan kepada Instalasi farmasi RSUD Dr. Soegiri Lamongan untuk lebih meningkatkan ketepatan penyimpanan obat *LASA (look alike sound alike)* yaitu dengan cara pemberian label "*LASA*" pada obat *LASA (look alike sound alike)*, memisahkan obat *LASA (look alike sound alike)* dan padanannya.
2. Bagi peneliti selanjutnya agar mengkaji lebih luas lagi tempat penyimpanan obat *high alert medication error* di keseluruhan depo farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementrian, Kesehatan. 2014. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 58 tahun 2014 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Jakarta. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
2. Dwiprahasto. 2006. Intervensi Pelatihan untuk Meminimalkan Risiko Medication Error di Pusat Pelayanan Kesehatan Primer, Jurnal Berkala Ilmu Kedokteran.
3. Bayang, A.T., Pasinringi, S., & Sangkala. 2013. Faktor Penyebab *Medication Error* di RSUD Anwar Makkatutu Kabupaten Bantaeng. *E-Journal Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin*. Sulawesi Selatan.
4. Aldhwaihi K, Schifano F, Pezzolesi C, and Umaru N. 2016. Systematic Review of the Nature of Dispensing Errors in Hospital Pharmacies. *Integrated Pharmacy Research and Practice* 5: 1-10.
5. Persatuan Rumah Sakit Indonesia. 2007. *Laporan Peta Nasional Keselamatan Pasien Konggres PERSI*. Jakarta.
6. Amirah, A. dan Ahmaruddin, S. 2020. *Konsep Dan Aplikasi Epidemiologi*. Yogyakarta: Deepublish.
7. Darmadi, Hamid. 2011. *Metode Penelitian Pendidikan*. Bandung: Alfabeta.
8. Kementerian Kesehatan. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 72 tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Departemen Kesehatan RI, Jakarta
9. Sheina, Baby. 2010. Penyimpanan Obat Di Gudang Instalasi Farmasi Rs Pku Muhammadiyah Yogyakarta Unit I. *KES MAS* Vol. 4, No. 1, Januari 2010 : 1 - 75.
10. Laelatul Badriyah. 2020. *Sistem Penyimpanan Obat Berdasarkan Standar Pelayanan Kefarmasian Di Puskesmas Tegal Selatan*. Karya Tulis Ilmiah. Politeknik Harapan Bersama Kota Tegal Tahun 2020.
11. Rusli. 2016. *Farmasi Rumah Sakit dan Klinik*. Jakarta: Pusdik SDM Kesehatan.
12. Rusli. 2018. *Farmasi Klinik*. Jakarta: Kemenkes RI.
13. Eli, Hemawati. 2020. *Profil Golongan LASA di Rumah Sakit Umum Pindad Bandung*. Karya Tulis Ilmiah. Universitas Bhakti Kencana Program Pendidikan Diploma 3 Program Studi Farmasi Bandung.
14. Liana, Tusholihah., 2018 *Gambaran Penyimpanan Obat-obat High Alert di Unit Pelayanan Instalasi Farmasi RSUD "Kanjuruhan" Kepanjen Kabupateb Malang*, *Artikel Ilmiah*, Akademi Farmasi Putra Indonesia Malang.

Penelitian | UJI BIOINFORMATIC MODELING SENYAWA AKTIF BIJI MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) PADA PROTEIN KANKER SERVIKS DAN SARS COV-2

Dhecella Winy Cintya Ningrum^{1a}, Devi Rahmawati²,
Melany Ayu Octavia³, Rifki Febriansah⁴

Fakultas Kedokteran & Ilmu Kesehatan, Universitas
Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

^aEmail Korespondensi : dhecella.winy.fkik19@mail.umy.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Kasus kanker serviks di Indonesia menempati peringkat kedua pada penyakit kanker dengan data tahun 2020 sebesar 36.633 kasus. Pada kondisi pandemi COVID-19, pasien kanker rentan terinfeksi. Data studi dari Cina, 11 Februari 2020 terdapat 107 pasien kanker yang terinfeksi COVID-19 per 72.314 kasus. Hal ini menjadi perhatian khusus karena lemahnya imunitas pasien kanker yang disebabkan oleh efek samping kemoterapi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui potensi senyawa aktif biji melinjo dalam menghambat protein kanker serviks dan SARS CoV-2.

Metode: Metode penelitian yang digunakan yaitu bioinformatika dan *molecular docking*. Uji bioinformatika terhadap senyawa uji dilakukan menggunakan STITCH dan STRING. Lalu, uji *molecular docking* menggunakan Autodock Vina dengan melihat *docking score* terendah. *Docking* protein target kanker serviks menggunakan pembandingan Paclitaxel. Sedangkan pada SARS CoV-2 menggunakan pembandingan Favipiravir dan Remdesivir.

Hasil: Diperoleh hasil uji bioinformatika berupa protein target kanker serviks yaitu MYC dan TP53 (Resveratrol), FN1 dan MAPK1 (Gnetin C), SERPINE1 dan VEGFA (Asam Oleat). Hasil analisis afinitas ikatan protein target tersebut menggunakan *molecular docking* didapatkan hasil afinitas ikatan terbaik pada protein kanker yaitu senyawa Gnetin C dengan protein FN1 dengan *docking score* sebesar -10,8 kkal/mol. Sedangkan pada protein SARS CoV-2 afinitas terbaik setelah obat Remdesivir ialah pada senyawa Resveratrol dan Nsp3 dengan *docking score* sebesar -7,4 kkal/mol.

Kesimpulan: Dapat disimpulkan hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa aktif Resveratrol dan Gnetin C memiliki potensi yang baik dalam menghambat protein kanker serviks dan SARS CoV-2 dengan *docking score* yang lebih rendah dibandingkan dengan obat pembandingnya.

Kata kunci: *Gnetum gnemon L.*, *Bioinformatic modelling*, kanker serviks, SARS CoV-2

Abstract

Introduction: Cervical cancer cases in Indonesia are ranked second with the results of data in 2020 of 36,633 cases. During the COVID-19 pandemic, cancer patients are susceptible to being infected by COVID-19. Study data from China, February 2020, there were 107 cancer patients infected with COVID-19. It should get more attention because weakened immune form cancer patients. The purpose of this study was to determine the potential of active compounds from melinjo seeds in inhibiting cervical cancer proteins and SARS CoV-2.

Methods: The method used is bioinformatics test (STITCH -STRING) and molecular docking test using Autodock Vina. The results will be seen from the lowest docking score.

Result: The results of the bioinformatics test were obtained in the form of target proteins for cervical cancer regulators, namely MYC and TP53 (Resveratrol), FN1 and MAPK1 (Gnetin C), SERPINE1 and VEGFA (Oleic Acid). The results from the analysis of the binding affinity a target protein obtained the best binding affinity for cancer proteins, namely Gnetin C with FN1 with a docking score of -10.8 kcal/mol. The best affinity for SARS CoV-



2 protein after Remdesivir was for Resveratrol and Nsp3 with a docking score of -7.4 kcal/mol.

Conclusion: The results showed that the active compounds Resveratrol and Gnetin C had good potential in inhibiting cervical cancer protein and SARS CoV-2 with a lower docking score compared to the comparison drug

Keywords: *Gnetum gnemon L*, bioinformatic modeling, cervical cancer, SARS CoV-2

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit mematikan yang disebabkan karena pertumbuhan sel abnormal yang cenderung menyerang jaringan disekitarnya dan menyebar ke organ tubuh¹. Terdapat banyak jenis penyakit kanker di Indonesia, salah satunya kanker serviks. Kanker serviks atau kanker mulut rahim adalah kanker terbanyak kelima yang terjadi pada wanita di seluruh dunia². Berdasarkan data *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) Kasus kanker serviks di Indonesia menempati peringkat kedua dengan hasil data tahun 2020 sebesar 36.633 kasus (9,2%)³.

Salah satu strategi yang dapat dilakukan dalam penyembuhan kanker, yaitu kemoterapi⁴. Namun efek samping dari kemoterapi yaitu melemahnya imunitas pasien COVID-19 sehingga menyebabkan pasien kanker rentan terinfeksi COVID-19⁵. Data studi dari Cina, 11 Februari 2020 terdapat 107 (0,5%) pasien kanker yang terinfeksi COVID-19 per 72.314 kasus⁶. Hal ini menjadi perhatian khusus, sehingga perlu dilakukannya riset penemuan dan pengembangan lebih jauh mengenai alternatif antikanker yang tidak menyebabkan efek samping serius

terkhusus bagi pasien kanker serviks yang terinfeksi COVID-19.

Tanaman melinjo (*Gnetum gnemon L.*) adalah tanaman yang berasal dari Asia tenggara dan kepulauan Pasifik Barat termasuk Fiji, Indonesia, Malaysia, Papua Nugini dan Vanuatu. Melinjo merupakan tumbuhan berbiji terbuka, biji nya tidak terbungkus daging tapi terbungkus oleh kulit luar⁷. Tanaman ini diketahui dapat dikembangkan sebagai kandidat alternatif antikanker dan antivirus. Senyawa stilbenoid pada biji melinjo dilaporkan berpotensi sebagai antikanker yaitu resveratrol dan gnetin C yang dapat menginduksi apoptosis sel kanker dan menghambat replikasi SARS CoV-2 secara *in vitro*⁸. Kandungan senyawa lainnya yaitu asam oleat memiliki peran dalam induksi apoptosis di *carcinoma cell* dan menghambat proliferasi sel pada tumor *cell line*⁹. Asam lemak diketahui memiliki aktivitas antivirus yang cukup baik¹⁰.

Dalam melakukan penemuan senyawa obat baru, salah satu langkah awal diperlukan pengujian secara *in silico*. Uji *in silico* merupakan metode simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu sebagai upaya pemanfaatan teknologi bioinformatika. Manfaat dari uji *in silico* adalah memberi



hipotesis, memprediksi dan memberi penemuan kemajuan baru dalam pengobatan dan terapi¹¹. Terdapat banyak *software* dan *database* yang dapat digunakan dalam uji *in silico*, *software* yang biasa digunakan diantaranya PubChem, STRINGdb, STITCH dan lain-lain. PubChem merupakan *database* berbagai senyawa kimia sedangkan STITCH dan STRINGdb merupakan *database* dan *tools* untuk menganalisis interaksi antara senyawa aktif dengan protein target. Dalam melakukan validasi uji *in silico* dapat dilakukan dengan metode *molecular docking*. Penambatan molekul atau *molecular docking* merupakan metode komputasi yang digunakan untuk melihat afinitas ikatan maupun memperkirakan tempat ikatan senyawa dengan protein¹². Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa aktif pada biji melinjo dalam menghambat protein peregulator kanker serviks dan SARS CoV-2.

METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

Alat dan Bahan atau program aplikasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop lenovo ideaPad 3, situs web <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, situs web PDB www.rcsb.org, Autodock Tools, Autodock Vina, Discovery Studio Visualizer, situs web STITCH <http://stitch.embl.de/>, situs web STRING <http://string-db.org/> dan Marvin Sketch. Struktur senyawa uji resveratrol, Gnetin

C, asam oleat, favipiravir, remdesivir, paclitaxel, protein 3CI-Pro, RBD-s, Nsp3 TMPRSS2, MYC, TP53, FN1, MAPK1, SERPINE1 dan VEGFA.

2.1 Uji Bioinformatika

Uji ini melalui *website* <http://stitch.embl.de/>. Dipilih menu “*search*” dan masukkan nama senyawa yang ingin diketahui targetnya. Pada kolom *organism* dipilih *Homo Sapiens*. Hasil analisis berupa *direct target proteins* (DTPs). Lalu, DTPs dianalisis untuk interaksi antar protein dengan *database* STRINGdb (<http://string-db.org/>) hingga muncul *indirect target proteins* (ITPs). Unduh data DTPs dan ITPs, lalu sinkronisasikan dengan *gene* peregulator kanker serviks yang diunduh melalui PubMed *gene database*. Dilanjutkan analisis dengan web Venny 2.1 untuk membuat diagram ven. Hasil dari protein target yang terpilih divisualisasi dengan Cytoscape v 3.8.2 untuk menentukan top 10 yang didasarkan pada *degree score*. Dua protein *degree score* tertinggi dipilih untuk dianalisis dengan *molecular docking*.

2.2 Uji Molecular Docking

Pengambilan struktur protein melalui *Protein Data Bank* (PDB) (www.rcsb.org). Protein dan ligan dipreparasi dengan DS Visualizer. Ligan asli berasal dari file protein target. Senyawa uji atau ligan uji di unduh melalui Pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).



Protein disimpan dengan nama reseptor.pdb, ligan asli disimpan dengan nama *nativeligan*.pdb dan ligan uji disimpan dengan nama ligan.pdb. Lalu, dikonversi ke format PDBQT dengan *Autodock Tools*. File protein uji dan ligan dipastikan berada di folder Vina. Buat *text* file baru yang diberi nama *conf.txt* dan diisi dengan keterangan sesuai dengan proses *docking* yang dilakukan. Konformasi dipilih dengan nilai RMSD <2 Å. Visualisasi hasil *docking* untuk melihat ikatan antara protein uji dengan ligan uji menggunakan *DS Visualizer*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Protein target kanker serviks hasil uji bioinformatika menggunakan *STITCH-STRING* terhadap masing-masing senyawa dapat dilihat pada tabel (1). Sedangkan hasil uji bioinformatika SARS CoV-2 tidak didapatkan protein target yang dapat berinteraksi pada senyawa yang diuji yang mana juga memiliki peran dalam regulator COVID-19. Hal ini diduga karena masih terbatasnya informasi protein target baik pada *website* NCBI maupun *STITCH-STRING*. Sehingga peneliti menggunakan protein 3C_lpro, RBD-s, Nsp3 dan TMPRSS2 pada SARS CoV-2 untuk di analisis dengan *molecular docking*.

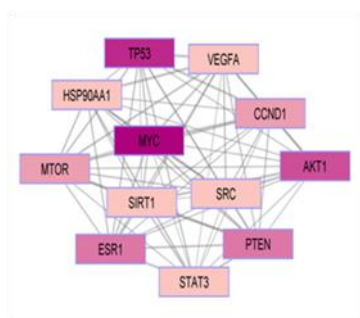
Top protein target divisualisasikan menggunakan *Cytoscape* sehingga membentuk suatu *nodes* yang dihubungkan oleh *edges* seperti pada Gambar 1. *Nodes* menggambarkan

suatu protein target yang berinteraksi, sedangkan *edges* merupakan garis yang menghubungkan *nodes* yang menandakan adanya suatu interaksi. Visualisasi didasarkan pada besar kecilnya *degree score* yang mana menggambarkan jumlah *edge* yang menghubungkan *node* ke *node* lain, baik sebagai target atau sumber, semakin pekat warna *nodes* yang terbentuk maka semakin besar peranan dari protein target tersebut¹³. Pada tabel (1) dan Gambar 1 menunjukkan bahwa protein target kanker dengan *degree score* tertinggi dengan warna terpekat masing-masing senyawa uji adalah MYC, FN1 dan SERPINE1. Lalu tertinggi kedua yaitu protein TP53, MAPK1 dan VEGFA.

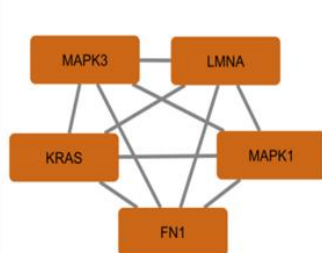
Protein-protein terpilih tersebutlah yang digunakan untuk analisis lebih lanjut menggunakan uji *molecular docking*. Hasil analisis *molecular docking* berupa *docking score* yang menggambarkan afinitas ikatan antara ligand uji dan protein target dapat dilihat pada tabel (2) (hasil *docking* protein SARS CoV-2) dan tabel (3) (hasil *docking* protein kanker). Hasil *docking score* menunjukkan nilai ikatan yang bervariasi pada masing-masing senyawa dan protein target. Visualisasi hasil *docking* interaksi antara ligan uji dan residu asam amino ditampilkan dalam bentuk 2D yang dipilih berdasarkan konformasi dengan afinitas tertinggi atau hasil *docking score* terendah dengan nilai RMSD <2.00 Å.

Tabel 1. Top 10 protein target kanker masing-masing senyawa berdasarkan *degree score*

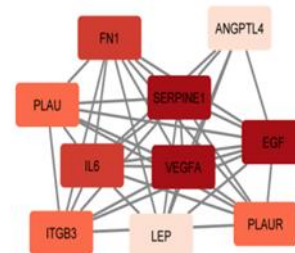
No.	Resveratrol		Gnetin C		Asam Oleat	
	Simbol Protein	Degree Score	Simbol Protein	Degree Score	Simbol Protein	Degree Score
1.	MYC	43	FN1	4	SERPINE1	10
2.	TP53	42	MAPK1	4	VEGFA	10
3.	AKT1	41	KRAS	4	EGF	10
4.	ESR1	40	MAPK3	4	IL6	9
5.	PTEN	40	LMNA	4	FN1	9
6.	CCND1	39			ITGB3	8
7.	MTOR	39			PLAUR	8
8.	HSP90AA1	38			PLAU	8
9.	SIRT1	38			ANGPTL4	7
10.	SRC	38			LEP	7



(a)



(b)



(c)

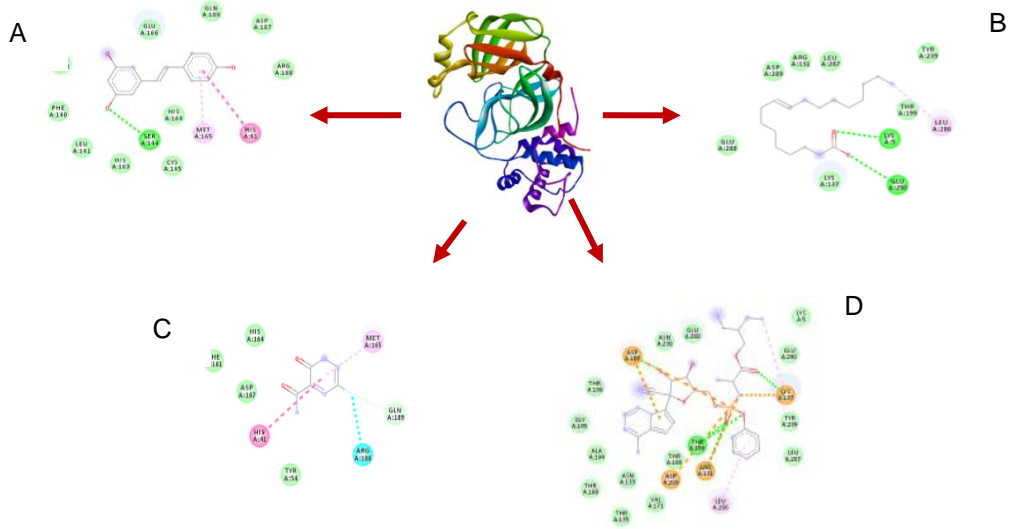
Gambar 1. Visualisasi top 10 dan 5 protein target peregulator kanker terhadap senyawa: Resveratrol (a), Gnetin C (b) dan Asam Oleat (c).

Dalam uji *molecular docking*, *Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan nilai yang digunakan sebagai parameter atau penentu keberhasilan suatu ikatan. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati konformasi asal¹⁴. Nilai standar dalam penambatan molekul yang digunakan

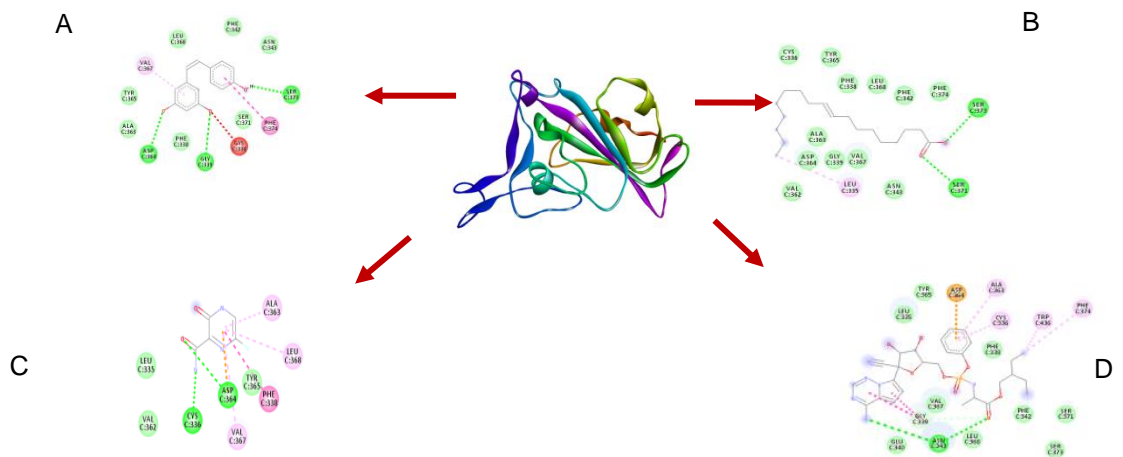
sebagai validasi metode *molecular docking* umumnya menggunakan nilai RMSD <2.00 Å¹⁵. Sedangkan *docking score* menggambarkan besarnya energi yang diperlukan oleh ligan untuk berikatan dengan protein target. Semakin rendah *docking score* maka semakin tinggi afinitas ikatan senyawa uji terhadap protein target¹⁶

Tabel 2. Hasil uji *molecular docking* protein SARS CoV-2

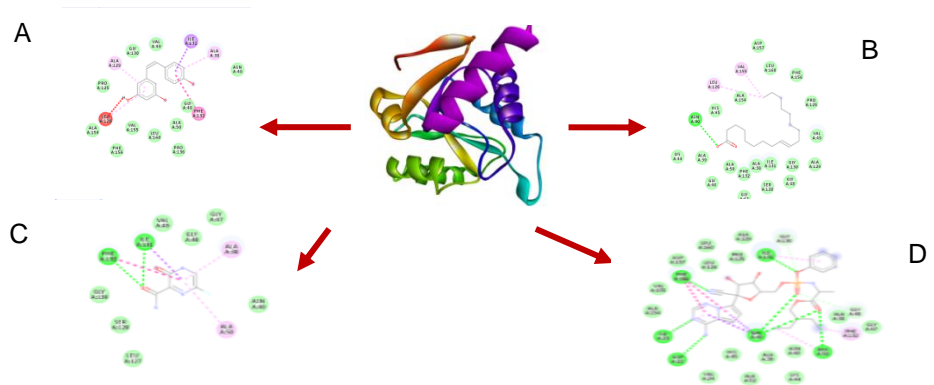
No	Protein	Protein Target	Senyawa Uji	Nilai RMSD (<2.00 Å)	Docking Score (kcal/mol)	Konformasi Asam Amino
1	SARS CoV-2	3Cl-Pro	Resveratrol	0,000	-6,3	1
		RBD-s		0,000	-7,3	1
		Nsp3		0,000	-7.4	1
		TMPRSS2		0,000	-5.6	1
		3Cl-Pro		0,000	-4,1	1
		RBD-s	Asam Oleat	0,000	-5,6	1
		Nsp3		0,000	-6.1	1
		TMPRSS2		0,000	-4.7	1
		3Cl-Pro		0,000	-4,6	1
		RBD-s		Favipiravir	0,000	-4,9
		Nsp3	0,000		-5.3	1
		TMPRSS2	0,000		-5.5	1
		3Cl-Pro	0,000		-7,6	1
		RBD-s	Remdesivir		0,000	-6,8
		Nsp3		0,000	-9.0	1
TMPRSS2	0,000	-7.4		1		



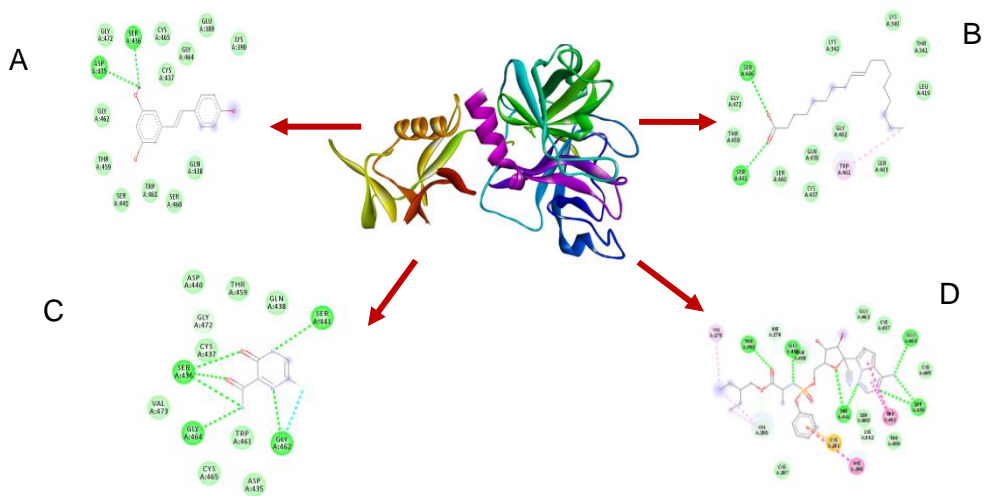
Gambar 2. Visualisasi 2D interaksi antara ligan dan protein 3C1pro resveratrol (A), asam oleat (B), favipiravir (C), remdesivir (D).



Gambar 3. Visualisasi 2D interaksi antara ligan dan protein RBD-s resveratrol (A), asam oleat (B), favipiravir (C), remdesivir (D)



Gambar 4. Visualisasi 2D interaksi antara ligan dan protein Nsp3 resveratrol (A), asam oleat (B), favipiravir (C), remdesivir (D).



Gambar 5. Visualisasi 2D interaksi antara ligan dan protein TMPRSS2 resveratrol (A), asam oleat (B), favipiravir (C), remdesivir (D).

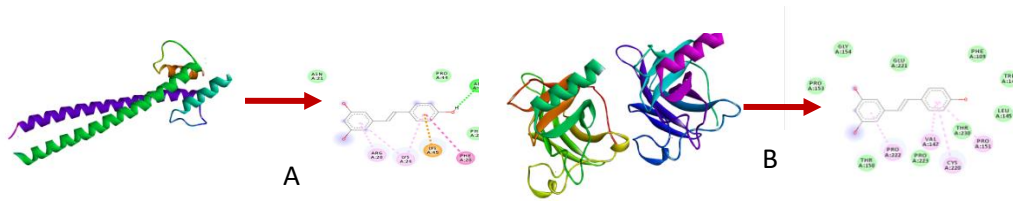
Berdasarkan hasil *docking* menggunakan program Autodock Vina pada protein SARS CoV-2 menunjukkan bahwa *docking score* terendah dengan afinitas ikatan tertinggi yaitu pada interaksi antara ligan uji resveratrol terhadap protein Nsp3. Jika dibandingkan dengan ligan uji lainnya afinitas ikatan resveratrol dengan Nsp3 merupakan yang terbaik setelah remdesivir dengan *docking score* sebesar -7,4 kkal/mol (RMSD= 0,000) yang mana hampir mendekati remdesivir sebagai pembanding dengan *docking score* sebesar -9,0 kkal/mol (RMSD= 0,000).

Protein non-struktural multi-domain 3 (Nsp3) merupakan suatu protein terbesar

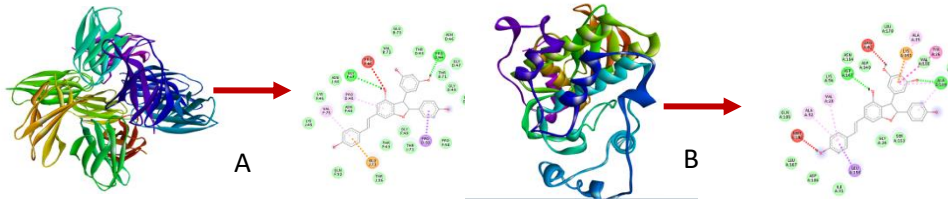
yang dikodekan oleh genom SARS CoV-2 dengan massa molekul sekitar 200 kD. Protein Nsp3 termasuk suatu komponen penting dari kompleks replikasi/ transkripsi. Nsp3 memainkan banyak peran dalam siklus kehidupan virus yaitu dalam penataan ulang membran inang yang mengarah pada pembentukan vesikel membran ganda sitoplasma (DMVs) yang diperlukan untuk replikasi virus. Nsp3, nsp4 dan nsp6 berkerja sama memiliki kemampuan dalam menginduksi pembentukan DMVs¹⁷. Selanjutnya hasil *molecular docking* terhadap protein kanker dapat dilihat pada Tabel 3 dan divisualisasi pada Gambar 6,7,8, 9, 10 dan 11.

Tabel 3. Hasil uji *molecular docking* protein kanker

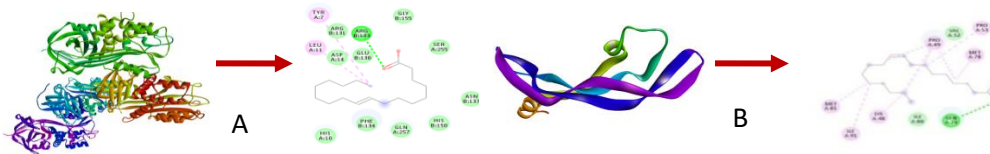
No	Protein	Protein Target	Senyawa Uji	Nilai RMSD (<2.00 Å)	<i>Docking Score</i> (kcal/mol)	Konformasi Asam Amino
1	Kanker	MYC	Resveratrol	0,000	-5,4	1
		TP53		0,000	-7,3	1
		FN1	Gnetin C	0,000	-10,8	1
		MAPK1		0,000	-10,1	1
		SERPINE1	Asam Oleat	0,000	-5,3	1
		VEGFA		0,000	-3,6	1
		MYC	Paclitaxel	0,000	-7,2	1
		TP53		0,000	-7,9	1
		FN1		0,000	-8,7	1
		MAPK1		0,000	-9,6	1
		SERPINE1		0,000	-8,6	1
		VEGFA		0,000	-5,6	1



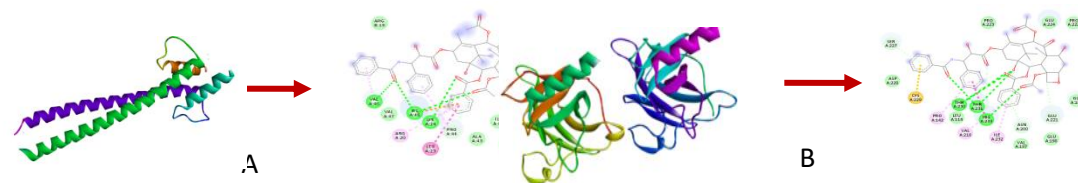
Gambar 6. Visualisasi 2D interaksi antara resveratrol dan protein MYC (A), TP53(B).



Gambar 7. Visualisasi 2D interaksi antara gnetin C dan protein FN1 (A), MAPK1 (B).

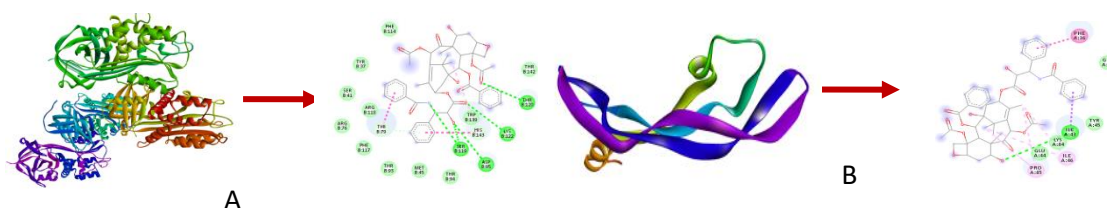


Gambar 8. Visualisasi 2D interaksi antara asam oleat dan protein SERPINE1 (A), VEGFA (B)



Gambar 9. Visualisasi 2D interaksi antara paclitaxel dan protein MYC (A), TP53 (B).

Gambar 10. Visualisasi 2D interaksi antara paclitaxel dan protein FN1 (A), MAPK1 (B).



Gambar 11. Visualisasi 2D interaksi antara paclitaxel dan protein SERPINE1 (A), VEGFA (B).

Sedangkan pada protein kanker (pada Tabel 3), hasil uji *molecular docking* menunjukkan bahwa interaksi antara ligan uji gnetin C dengan protein FN1 memiliki afinitas ikatan terbaik jika dibandingkan dengan ligan uji lainnya maupun dengan pembanding kemoterapi paclitaxel. Senyawa gnetin C terhadap FN1 memiliki *docking score* terendah yaitu sebesar -10,8 kkal/mol (RMSD= 0,000).

Fibronectin (FN1) merupakan suatu glikoprotein yang memediasi interaksi antara sel dan matriks ekstraseluler serta berperan penting dalam adhesi sel, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi¹⁸. FN1 ialah ligan untuk anggota keluarga reseptor integrin¹⁹. Protein ini terlibat dalam terjadinya dan perkembangan berbagai tumor. FN1 mengaktifkan jalur PI3K/Akt dengan mengikat reseptor integrin 5 β 1 pada kanker payudara²⁰. Dan juga mempromosikan proliferasi sel dan migrasi pada berbagai jenis kanker²¹.

Hasil *molecular docking* divisualisasikan dalam bentuk struktural 2D menggunakan

DS *visualizer*. Interaksi antara ligan uji dan protein target dapat berupa ikatan hidrogen, ikatan *van der waals*, pi-alkyl, alkil, akseptor yang tidak menguntungkan, pi-sigma, pi-anion, pi-cation, pi-pi T-shaped, pi-pi stacked. Ikatan hidrogen terjadi bila terdapat atom hidrogen (H) berikatan secara kovalen dengan salah satu atom seperti fluorine (F), nitrogen (N), dan oksigen (O). Semakin banyak ikatan hidrogen dengan residu asam amino yang terbentuk, maka semakin kuat ikatan antara ligan dan proteinnya²².

Berdasarkan struktur 2D, dapat dilihat jumlah ikatan hidrogen pada senyawa dan protein target dengan *docking score* terendah pada protein SARS CoV-2 yaitu interaksi antara remdesivir dengan Nsp3 (Gambar 3) memiliki jumlah ikatan hidrogen sebanyak 6 yaitu residu asam amino ALA A:50, VAL A:49, ILE A:131, PHE A:156, ILE A:23, ASP A:22 serta beberapa ikatan *van der waals* yang lebih dominan. Untuk ligan uji yang memiliki *docking score* terendah kedua setelah remdesivir (pembanding) yaitu resveratrol

dan protein Nsp3 diketahui tidak memiliki ikatan hidrogen, namun memiliki banyak ikatan *van der waals*, pi-sigma, pi-alkyl, pi-pi Ti-shaped, dan 1 *unfavorabel* donor.

Kemudian pada protein kanker dengan *docking score* terendah pada interaksi antara gnetin C dan FN1 menunjukkan bahwa berdasarkan struktur 2D interaksi diantara kedua nya memiliki 2 ikatan hidrogen yaitu residu asam amino PRO D:44 dan GLY F:47 serta terdapat ikatan lainnya seperti ikatan *van der waals*, pi-anioin, pi-sigma, pi-alkyl dan 1 *unfavorabel* donor. Ikatan pi-sigma, pi-alkyl, alkyl merupakan contoh ikatan hidrofobik²³. Interaksi hidrofobik merupakan residu asam amino yang bersifat nonpolar dan cenderung membentuk gugus-gugus dibagian dalam protein sehingga dapat mencegah atau menghalangi masuknya protein kontak dengan air²⁴. Sedangkan ikatan *van der waals* merupakan salah satu contoh interaksi elektrostatik²⁵. Interaksi elektrostatik adalah interaksi yang terjadi antara atom yang tidak bersifat kovalen karena terdapat perbedaan polaritas sehingga interaksi yang terjadi bersifat lemah namun berpotensi dalam menghambat reseptor yang dituju karena terdapat jumlah ikatan yang banyak. Kemudian, pengertian *unfavorabel* donor ialah ikatan yang menggambarkan gaya tolak menolak antara dua molekul, pembentukan ikatan ini bisa mengurangi

kestabilan ikatan jenis lain, sehingga mempengaruhi kestabilan ligan²⁶.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa protein target kanker yang didapatkan dari hasil uji bioinformatika yaitu MYC, TP53, FN1, MAPK1, SERPINE1, dan VEGFA. Sedangkan, untuk analisis protein SARS CoV-2 menggunakan protein target 3Clpro, RBD-s, Nsp3 dan TMPRSS2. Senyawa uji resveratrol memiliki afinitas ikatan terbaik kedua terhadap protein SARS CoV-2 Nsp3 (PDB code: 7cz4) setelah remdesivir yaitu dengan *docking score* sebesar -7,4 kkal/mol. Kemudian pada hasil *docking* protein kanker menunjukkan interaksi terbaik pada gnetin C terhadap protein FN1 (PDB code: 5dft) dengan *docking score* -10,8 kkal/mol. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa aktif resveratrol dan gnetin C memiliki potensi yang baik dalam menghambat protein kanker serviks maupun SARS CoV-2 dengan *docking score* yang lebih rendah maupun hampir mendekati obat pembandingnya paclitaxel (pembanding kanker) dan favipiravir serta remdesivir sebagai pembanding SARS CoV-2.

SARAN

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi tambahan bagi pembaca, selain itu dapat dikembangkan untuk penelitian selanjutnya dengan



menggunakan metode lain seperti *molecular dynamic* maupun pengujian secara *in vitro* ataupun *in vivo*. Sehingga diharapkan akan dapat memberikan solusi bagi pengobatan kanker serviks yang terinfeksi COVID-19 terkhusus di Indonesia

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih peneliti berikan kepada pihak kampus Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang telah menaungi peneliti dalam proses belajar selama di bangku perkuliahan. Peneliti juga mengucapkan terimakasih secara khusus kepada tim riset antikanker UMY yang telah membimbing dan mendukung peneliti untuk menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Corwin J. E. *Buku Saku Patofisiologi*. 3rd ed. Buku Kedokteran EGC; 2009.
2. Rasjidi I. Epidemiologi Kanker Serviks. *Cancer*. 2009;III(3):103-108.
3. Anonim. *Kasus Baru Dan Kematian Penyakit COVID-19*; 2021. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
4. Handayani LS. *Menaklukan Kanker Serviks Dan Kanker Payudara Dengan 3 Terapi Alami*. Agromedia Pustaka; 2012.
5. Davey P. *Medicine At A Glance*. Erlangga; 2005.
6. Al-shamsi HO. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID- 19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist*. 2020;25 (6):936.
7. Budiyanto. Klasifikasi Melinjo (Gnetum gnemon). Biologionline. Published 2014. <http://www.biologionline.info/2014/05/klasifikasi-melinjo-gnetum-gnemon.ht>
8. Kato, H., Samizo, M., Kawabata, R., Takano, F., Ohta T. Stilbenoids from the melinjo (Gnetum gnemon L) fruit modulate cytokine production in murine peyer's patch cells Ex vivo. *Planta Med*. 2011;77(10):1027–1034.
9. C. Carrillo MDT. Antitumor Effect of Oleic Acid : Mechanisms of Action. A Review. *Nutr Hosp*. Published online 2012:1860-1865.
10. Schoggins JW. Lipids in Innate Antiviral Defense. *Cell Host Microbe*. 2013;14 (4):379-385.
11. Hardjono S. Sintesis dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi)urea. *Berk Ilm Kim Farm*. 2013;2(1):1.
12. Herman R. Studi in Silico Lima Senyawa Aktif sebagai Penghambat Protein Virus Dengu.



- J Kefarmasian Indones.* 2019;9(1):40-47.
13. Simos, T., U. Georgopoulou, G. Thyphronitis JK& CP. Analysis of protein interaction networks for the detection of candidate Hepatitis B and C Biomarkers. *IEE J Biomed Heal Informatics.* 2015;19(1):181-189.
 14. Purnomo H. Kimia komputasi: molecular docking plants penambatan molekul plants [protein-ligand-ant-system] (“ilmu semut”). *Pustaka Pelajar Yogyakarta.* Published online 2013:62-63.
 15. Daisy P, Nivedha RP BR. In silico drug designing approach for biotin protein ligase of Mycobacterium tuberculosis. *Asian J Pharm Clin Res.* 2013;6(1):103-107.
 16. Ruswanto. Molecular docking empat turunan isonicotino hidrazide pada mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA). 2015;Vol13, No.
 17. Angelini M.M., Akhlaghpour M., Neuman B.W. BMJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3,4 and 6 induce double-membrane vesicles. *MBio.* Published online 2013.
 18. Pankov R YK. Fibronectin at glance. *J cell Sci.* Published online 2002:115:3861-3863. doi:10.1242/jsc.00059
 19. Plow EF, Haas TA, Zhang L, Loftus J SJ. Ligand binding to integrins. In: *J Bio Chem.* ; 2000:275:21785-21788. doi:10.1074/jbc.R000003200
 20. Korah R, Boots M WR. Integrin alpha5beta1 promotes survival of growth-arrested breast cancer cells: An in vitro paradigm for breast cancer dormancy in bone marrow. *Cancer Res.* Published online 2004:64:4514-4522. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3853.
 21. Lou X, Han X, Jin C, Tian W, Yu W, Ding D, Cheng L, Huang B, Jiang H LB. SOX2 targets fibronectin 1 to promote cell migration and invasion in ovarian cancer: New molecular leads for therapeutic intervention. *OMICS.* Published online 2013:17:510-518. doi:10.1089/omi.2013.0058.
 22. Glowacki ED, Vladu MI BS. Hydrogen-bonds in molecular solids-from biological systems to organic electronics. *J Mater Chem B.* 2013;1:3742-3753.
 23. Zubair MS. Penambatan molekuler dan simulasi dinamika molekuler senyawa dari genus nigella terhadap penghambatan aktivitas enzim protease HIV-1. *J Farm Galen.* 2020;6(1):132-140.

24. Arwansyah, Laksmi, A., tTony I. S. Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Curr Biochem.* 2014;1:11-19.
25. Guan, W. et al. Clinical characteristic of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
26. Dhorajiwala T M, Halder S T SLR. Biomed. *Biotechnol Res J.* Published online 2019:553–558.



SEJARAH HIV (HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS) HINGGA PERKEMBANGAN VAKSINASI GLOBAL

Wilhelmina^{1a}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Indonesia

^aEmail Korespondensi: 11181051@bku.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: HIV atau *Human Immunodeficiency Virus* merupakan virus yang merusak kekebalan tubuh dengan menginfeksi sel CD4 sehingga menyebabkan hilangnya daya tahan tubuh dan menjadikan pasien mudah terinfeksi hingga meninggal dunia. Kasus HIV pada bulan Maret 2021 mengalami peningkatan, terdapat 427.201 orang dengan kasus HIV dan 131.417 orang dengan AIDS. Hingga saat ini belum ada vaksin yang berfungsi untuk pengobatan HIV.

Isi: Tinjauan ini bertujuan untuk menjelaskan sejarah perkembangan HIV hingga perkembangan vaksin sebagai pembaruan teknologi untuk pengobatan HIV.

Metode: Metode yang digunakan adalah pengumpulan literatur menggunakan sumber pustaka primer artikel ilmiah yang telah terpublikasi yang diperoleh dari internet menggunakan mesin pencari Google Scholar, Scopus, ScienceDirect, NCBI, Elsevier dan Pubmed dalam 15 tahun terakhir

Kesimpulan: Tantangan utama yang dihadapi oleh uji coba ini adalah variasi antigenik HIV yang tinggi, adanya reservoir HIV laten, dan kesulitan mendapatkan respon antibodi penetralisir yang luas. Strategi pembuatan vaksin tradisional seperti *Live attenuated virus*, *inactivated virus* tidak lagi direkomendasikan. Pendekatan baru berupa vaksin mRNA telah dieksplorasi dan terbukti aman dan efektif untuk mendapatkan tanggapan CTLs (*Cytotoxic T. Lymphocytes*)

Kata kunci: *Human Immunodeficiency Virus*, **Acquired immunodeficiency syndrome**, **Antiretroviral**, **Vaksin HIV**, *Self-amplifying*.

ABSTRACT

Introduction: HIV or *Human Immunodeficiency Virus* is a virus that damages the immune system by infecting CD4 cell. The infection causes humans to lose their immune system, resulting in how humans that are infected with HIV will be easily infected by various disease and die. On March 2021, there is an increasing number in people infected by HIV, there were 427.201 people with HIV cases and 131.417 people with AIDS. Until now there is no vaccine that can be used for HIV treatment.

Content: This review aim to explain the history of HIV development to the vaccine development as technology advancement for HIV treatment

Method: The method used was literature collection through publicized scientific articles in the last 15 years as the primary references from the internet through various search engines such as Google Scholar, Scopus, ScienceDirect, NCBI, Elsevier and Pubmed.

Conclusion: The main challenges faced by this trial were the high antigenic variation of HIV, the presence of a latent HIV reservoir, and the difficulty of eliciting a broad neutralizing antibody response. Traditional vaccine making methods such as *Live attenuated virus*, *inactivated virus* is not recommended for HIV treatment. Latest vaccine making strategy, namely mRNA



vaccines has been explored and proven safe and effective to elicit CTLs (Cytotoxic T Lymphocytes) responses

Keywords: *Human Immunodeficiency Virus, Acquired immunodeficiency syndrome, Antiretroviral, HIV Vaccine, Self-amplifying*

PENDAHULUAN

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) merupakan virus yang merusak sistem kekebalan tubuh dengan menginfeksi sel CD4 (*cluster of differentiation 4*) yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh, rusaknya sistem kekebalan tubuh menyebabkan manusia kehilangan daya tahan tubuh sehingga mudah terinfeksi dan meninggal [1]. Maret 2021, kasus HIV masih mengalami peningkatan yaitu sebanyak 427.201 orang dengan kasus HIV, dan sebanyak 131.417 orang dengan kasus AIDS. Jumlah pasien melakukan pengobatan antiretroviral sebanyak 269.289 orang, 219.898 orang masih hidup dan 49.391 orang telah meninggal [2]. Hingga saat ini belum terdapat vaksin yang dapat digunakan untuk pengobatan HIV, uji coba ini belum berhasil mengembangkan vaksin yang berfungsi[3]. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk menjelaskan sejarah perkembangan HIV hingga perkembangan vaksin sebagai pembaruan teknologi untuk pengobatan HIV.

Tantangan utama yang dihadapi oleh uji coba ini adalah variasi antigenik HIV yang tinggi, adanya reservoir HIV laten, dan kesulitan mendapatkan respon antibodi penetralisir yang luas [4].

METODE

Review artikel ini dilakukan dengan mengumpulkan literatur menggunakan sumber pustaka primer artikel ilmiah yang telah terpublikasi yang diperoleh dari internet menggunakan mesin pencari Google Scholar, Scopus, ScienceDirect, NCBI, Elsevier, dan Pubmed dalam 15 tahun terakhir. Melalui jurnal Nasional maupun Internasional. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian adalah “(*Human Immunodeficiency Virus, difference between HIV-1 and HIV-2, HIV infection, HIV replication, Retrovirus, Antiretroviral, Vaccine HIV, HIV vaccine development, HIV vaccine candidate, moderna vaccine hiv*)”.

Label 5. 1. Data based temuan literatur artikel

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
Google Scholar	185	11
Pubmed	1	0
Scient Direct	1	0
JUMLAH	187	11

HASIL DAN PEMBAHASAN

Klasifikasi

Karakteristik *HIV* *Human immunodeficiency virus (HIV)* dikelompokkan ke genus *Lentivirus* dalam keluarga *Retroviridae*, subfamili *Orthoretrovirinae*[5]. *Retrovirus* adalah Salah satu keluarga virus RNA yang memiliki enzim (*reverse transcriptase*)



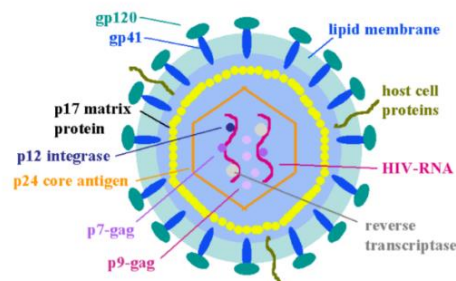
yang mampu membuat salinan DNA komplementer dari RNA virus, yang kemudian diintegrasikan ke dalam DNA sel inang. Retrovirus dapat dibagi menjadi tiga kelompok besar yaitu oncoretrovirus (retrovirus onkogenik), lentivirus (retrovirus lambat) dan spumavirus (virus berbusa). *Oncoretrovirus* dapat menyebabkan kanker pada beberapa spesies, lentivirus dapat menyebabkan defisiensi imun yang parah dan kematian pada manusia dan hewan lainnya, dan spumavirus bersifat jinak dan tidak terkait dengan penyakit apa pun pada manusia atau hewan^[6].

Retrovirus banyak menyebabkan penyakit serius pada manusia, mamalia lain, dan burung. Terdapat empat retrovirus manusia menular dan telah diidentifikasi yaitu human *T-lymphotropic virus* tipe 1 (HTLV-1) dan HTLV-2, Selanjutnya, *human immunodeficiency virus* tipe 1 (HIV-1) dan HIV-2 AIDS, diidentifikasi masing-masing pada tahun 1983 dan 1986^[7].

Human immunodeficiency virus (HIV)

Human immunodeficiency virus (HIV) menyerang sistem kekebalan tubuh, khususnya sel darah putih yang disebut sel CD4 (*cluster of differentiation 4*)^[8]. Pada penderita HIV terjadi penurunan imunitas perlahan lahan, yang akan menyebabkan tubuh menjadi mudah terserang infeksi oportunistik dan menyebabkan kematian^[9]. HIV menghancurkan sel CD4 melemahkan kekebalan seseorang terhadap infeksi oportunistik, seperti tuberkulosis dan

infeksi jamur, infeksi bakteri parah dan beberapa jenis kanker^[8].

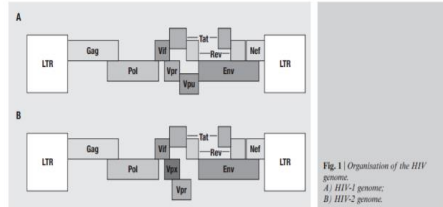


Gambar 1. Struktur HIV^[10]

HIV memiliki diameter sekitar 100 nm. Dan memiliki kapsid yang mengelilingi materi genetik berupa RNA HIV. HIV memiliki 3 gen penyusun utama, yaitu *envelope gene* (*env gene*) berupa gp120 dan gp4 yang berfungsi untuk mengkode glikoprotein amplop virus dan mengenali reseptor permukaan. Kedua yaitu *polymerase gene* (*pol gene*) berfungsi membentuk enzim *reverse transcriptase* (RTase) mengkode untuk enzim penting untuk replikasi virus yang merupakan reverse transcriptase, mengubah RNA virus menjadi DNA, integrase yang menggabungkan DNA virus menjadi DNA kromosom inang (provirus) dan protease yang memecah prekursor protein Gag dan Pol yang besar menjadi komponennya. Ketiga yaitu *core gene* (*gag gene*) berfungsi mengkode protein yaitu p7, p9, p17 dan p24 ^{[11], [12]}. (**Gambar 1.**)

HIV memiliki 2 tipe yaitu HIV-1 dan HIV-2, Keduanya merupakan anggota *famili* Retrovirus, dalam genus Lentivirus. Namun HIV-2 kurang patogen

dibandingkan HIV-1. Pada HIV-2 Penularan heteroseksual terjadi lebih sedikit daripada HIV-1. Tingkat perkembangan penyakit pada infeksi HIV-2 jauh lebih rendah daripada HIV-1 [12], [13].



Gambar 2. Struktur dan genetika HIV^[13]

Terdapat gen yang aktif pada proses infeksi HIV yaitu viral infectivity factor (vif), viral protein x (vpx), viral protein u (vpu) dan viral protein r (vpr). HIV-1 mempunyai gen vpu tetapi tidak mempunyai gen vpx, sebaliknya HIV-2 mempunyai vpx tetapi tidak mempunyai vpu. Perbedaan genetika inilah yang menyebabkan perbedaan patogenitas penyakit diantara kedua tipe HIV tersebut [13].

Tabel 1. Karakteristik gen HIV

Protein	Fungsi	Pustaka
Vif	Protein Vif yang meningkatkan infektivitas keturunan partikel virus.	Vif [13]
Nef	Protein Nef memiliki banyak fungsi termasuk transduksi sinyal	Nef [13]

seluler dan regulasi ke bawah reseptor CD4 pada permukaan sel untuk

memungkinkan pertunasan virus pada tahap akhir siklus replikasi virus

Vpr Vpr adalah protein [14].

aksesori multifungsi yang penting untuk infeksi virus pada sel T CD4+ target dan makrofag. Vpr dimasukkan ke dalam virus dan berfungsi untuk mengangkut kompleks

praintegrasi ke dalam nukleus di mana proses integrasi virus ke dalam genom inang selesai

Vpx Vpx pada HIV-1 [13].

merupakan fungsi yang dilakukan oleh Vpx pada HIV-2

Vpu Vpu memiliki dua [12].

fungsi penting dalam infeksi HIV-1. Pertama, melalui jalur proteasomal ubiquitin, ia

meningkatkan degradasi protein CD4 yang diproduksi secara de novo di retikulum endoplasma. Kedua, Vpu menambah pelepasan virion keturunan dari sel yang terinfeksi dengan melawan efek Tetherin, faktor restriksi host

transkriptase balik non-nukleosida; NRTI, penghambat transkriptase balik nukleosida^[15].

Fusion

Fase awal dimulai dengan perlekatan virion pada permukaan sel, saat virus masuk ke dalam tubuh, sel T akan melindungi tubuh manusia dengan cara menghancurkan sel yang terinfeksi oleh patogen namun yang terjadi sel T merupakan target yang akan dihancurkan oleh HIV, sehingga kekebalan tubuh manusia akan cepat menurun. Pada tahap pertama ini, protein virus berinteraksi dengan reseptor spesifik pada permukaan sel inang. HIV memasuki sel targetnya melalui CD4 dan dengan reseptor (CC-chemokine receptor 5 (CCR5) atau CX-chemokine receptor 4 (CXCR4) melalui interaksi dengan glikoprotein envelope (Env). Proses perlekatan virus pada reseptor spesifik menyebabkan adanya perubahan membran sel dan virus^[15], [16].

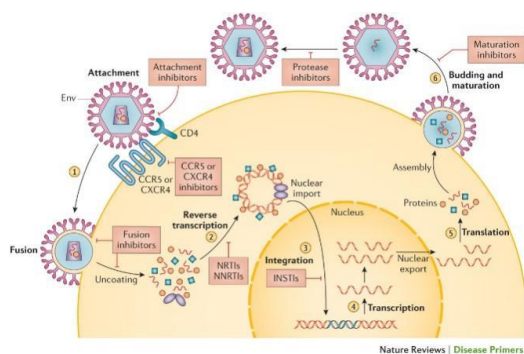
Reverse Transcription

Setelah genome virus melewati tahap fusion, informasi genetik virus akan masuk ke dalam sel. Genom HIV yang terdiri dari dua RNA untai plus dilindungi oleh nukleokapsid, RNA virus untai tunggal akan ditranskripsi menjadi DNA untai ganda linier dengan proses yang disebut *Reverse Transcription*^[15], [16].

Integration dan Translasi

Kompleks pra-integrasi berikutnya diimpor ke dalam nucleus untuk mentranskripsikan DNA HIV menjadi mRNA virus tahap ini

Infeksi dan Replikasi HIV



Gambar 3. Replikasi HIV^[15]

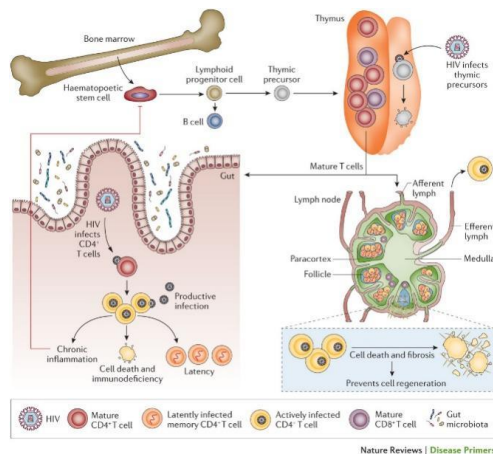
Langkah awal infeksi sel ditandai dengan interaksi protein-protein yang kompleks^[5]. Setiap langkah entri HIV, *Reverse Transcription*, *integration*, dan pematangan virus dalam siklus hidup HIV merupakan target potensial untuk obat antiretroviral. INSTI, transfer untai integrase penghambat; NNRTI, penghambat



biasa disebut elongasi. mRNA ini kemudian diekspor ke ribosom yang berada disitoplasma yang merupakan tempat terjadi translasi untuk membuat protein virus dengan bantuan fasilitator yaitu RNA polymerase. Translasi merupakan proses penerjemahan kode DNA sehingga menghasilkan rantai polipeptida penyusun protein^[15].

Maturation

Virus akan terbungkus dalam genom virus baru yang telah mengalami replikasi dan siap dilepaskan dari sel inang. Proses ini termasuk tahap pematangan virus, untuk membuat protein virus dan akhirnya virion matang^[15].

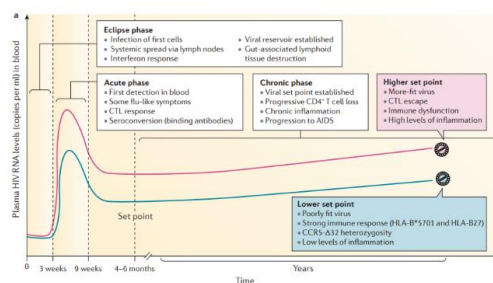


Gambar 4. Infeksi virus HIV^[15]

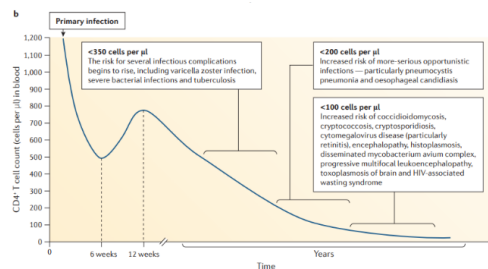
Infeksi HIV memiliki efek yang mendalam dan kompleks pada sistem kekebalan tubuh. HIV menginfeksi CD4+ yang diaktifkan oleh sel T, melalui mekanisme langsung (sitopatik) atau tidak langsung infeksi ini dapat menyebabkan kematian sel. Selama beberapa minggu pertama infeksi, Kematian sel ini terjadi di dalam

jaringan mukosa (terutama di usus). HIV bisa juga menginfeksi timus, menyebabkan cepat hilangnya timus (di luar penuaan normal), yang akan berkontribusi pada kegagalan regeneratif sel T. hilangnya CD4+ dengan cepat juga terjadi dikelenjar getah bening sekunder. Immunodefisiensi akan muncul sebagai akibat dari berkurangnya sel T ini akan menghasilkan beban patogen yang berlebihan dan peradangan yang kronis, selanjutnya akan memperburuk kerusakan pada sistem limfoid, misalnya fibrosis jaringan di kelenjar getah bening. Proses inflamasi kronis merangsang respon imunoregulasi yang menumpulkan fungsi sel T dan mungkin juga merusak hematopoiesis secara langsung atau tidak langsung, meskipun mekanisme yang mendasari efek pada tulang sumsum masih belum jelas. Setelah beberapa tahun, defisiensi imun akan semakin parah dan individu mengembangkan karakteristik infeksi atau komplikasi onkologis akan menyebabkan kelanjutan penyakit AIDS^[15] (**Gambar 4**).

Fase-fase infeksi HIV dan *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*



Gambar 5. *Plasme HIV levels (copies per ml) in blood* [15]



Gambar 6. *CD4+ T cell count in blood* [15]

Eclipse phase

Selama infeksi HIV prototipe 7-16 hari, virus yang ditransmisikan pertama kali menginfeksi sel target di jaringan mukosa dan kemudian menyebar melalui sistem limfoid [15].

Acute phase

Setelah *eclipse phase*, kadar RNA HIV pertama kali dapat dideteksi dalam darah dan kemudian meningkat secara eksponensial mencapai puncak dalam beberapa minggu, pada titik ini juga munculnya respon imun adaptif dan muncul gejala seperti flu [15].

Chronic phase

Selanjutnya dalam *chronic phase* penghancuran Sel T CD4+ menyebabkan imunodefisiensi dan peradangan kronis [15]. Selama fase kronik, jumlah Sel-T CD4+ menurun secara drastis, dan viremia tinggi [13]. Tanggapan antibodi HIV sebagian besar tidak efektif karena pelepasan virus yang cepat. Tingkat kondisi matang (*set point*) viremia, yang mencerminkan interaksi virus-host yang kompleks Idealnya nilai CD4+ pada orang

dengan sistem kekebalan yang baik yaitu berkisar antara 500-1200 cell/mm³. Sedangkan pada orang dengan sistem kekebalan yang terganggu nilai CD4+ semakin lama akan semakin menurun hingga di bawah 500 cel/mm³ (Gambar 2.6). CD4+ merupakan penanda pada permukaan sel sel darah putih manusia, terutama sel-sel limfosit. CD4+ pada orang yang memiliki sistem kekebalan menurun menjadi sangat penting, karena berkurangnya nilai CD4+ dalam tubuh manusia menunjukkan lemahnya peranan sel sel limfosit dalam memerangi infeksi yang masuk ke tubuh manusia. Pada pasien yang terinfeksi HIV nilai CD4+ akan terus menurun seiring dengan progresifitas penyakit. Maka dari itu, jumlah CD4 dapat menjadi salah satu indikator untuk menilai tingkat sistem kekebalan tubuh pada pasien dengan HIV/AIDS [9]. [15].

Telah dilaporkan bahwa individu yang menunjukkan gejala yang lebih parah dan tahan lama dalam perjalanan infeksi akut cenderung berkembang lebih cepat menjadi AIDS. AIDS pertama kali diakui dalam kohort laki-laki homoseksual muda yang sebelumnya dalam keadaan sehat dengan onset baru yang mendalam defisit imunologi, Pasien dengan gejala AIDS akan menerima diagnosis AIDS ketika jumlah CD4+ mereka turun di bawah 200 cell/mm³ (**Gambar 6**) atau jika mereka mengembangkan infeksi oportunistik tertentu [17]. Penderita AIDS dapat memiliki viral load yang tinggi dan sangat menular,

tanpa pengobatan penderita AIDS biasanya bertahan hidup sekitar tiga tahun.

Antiretroviral dan Vaksinasi

Antiretroviral

Pengobatan utama untuk pasien HIV atau AIDS adalah terapi Antiretroviral. Namun Antiretroviral tidak dapat membasmi HIV, mekanisme obat ini hanya memperlambat laju pertumbuhan virus tersebut, membantu menghambat proses replikasi HIV dalam sel CD4, dengan demikian dapat mengurangi jumlah virus untuk menularkan ke sel CD4 lainnya. Mekanisme ini akan menghasilkan dampak yang baik yaitu kembali pulihnya sistem kekebalan tubuh yang rusak akibat infeksi HIV^[18] (Gambar 2.3). Empat kelas umum obat ART yang digunakan saat ini adalah entry inhibitor, reverse transcriptase inhibitor, InSTI, dan HIV PI^[8]. Reverse Transcriptase Inhibitor, bekerja memblokir *Reverse Transcription*^[15]. terdiri dari dua kelas yaitu NRTI (*Nukleosida/Nukleotida Reverse Transcriptase Inhibitor*) dan NNRTI (*Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*). Contoh obat NRTI yaitu Abacavir, Didanosine, Emtricitabine, Lamivudine, Stavudine, Tenofovir alafenamide, Tenofovir disoproxil fumarate, dan Zidovudine. Contoh Obat NNRTI yaitu Devalirdine, Doravirine, Efavirine, Nevirapine, dan Rilpivirine^[8]. Entry Inhibitor, terdiri dari

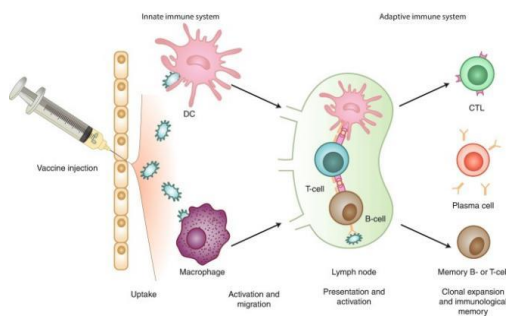
contoh obat: Enfuvirtide, Ibalizumab-uyyk, dan Maraviroc. InSTI (*Integrase strand transfer inhibitors*), Penghambat transfer unta integrase mencegah genom HIV diintegrasikan ke dalam genom inang^[15], terdiri dari contoh obat Bictegravir, Dolutegravir, Elvitegravir (coformulated with cobistat), dan Raltegravir^[8]. PI (Protease Inhibitors), bekerja memblokir langkah terakhir dalam siklus hidup virus^[15]. terdiri dari Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir^[8] (**Gambar 3**).

Vaksinasi dan Vaksin

Vaksinasi merupakan bentuk imunitas aktif yang sederhana, efektif, dan aman untuk melindungi orang dari penyakit berbahaya yang disebabkan oleh virus. Vaksinasi menggunakan pertahanan alami dari tubuh untuk membangun ketahanan terhadap infeksi tertentu dan membuat sistem kekebalan kelompok (*herd immunity*) atau sistem imun tubuh lebih kuat. Vaksinasi tidak hanya melindungi diri sendiri, namun juga melindungi orang-orang di sekitar kita. Orang yang memiliki sakit parah disarankan untuk tidak mendapatkan vaksin tertentu, sehingga mereka bergantung pada orang yang mendapatkan vaksinasi dan membantu mengurangi penyebaran penyakit (WHO 2020). Vaksin adalah zat atau senyawa yang berfungsi untuk meningkatkan respon



kekebalan tubuh terhadap virus yang akan menyerang (Antigen)^[20]. Antigen merupakan molekul unik yang ditemukan dipermukaan patogen. Ketika mendapatkan vaksin, sistem kekebalan tubuh akan memberikan respon mengenali antigen yang menyerang seperti virus atau bakteri^[21], ^[22] Menghasilkan antibodi, yaitu protein yang diproduksi secara alami oleh sistem kekebalan untuk melawan penyakit. Jika terjadi infeksi virus di masa mendatang, sistem kekebalan dapat dengan cepat menghancurkannya sebelum tubuh jatuh sakit^[23], ^[24], ^[25].



Gambar 7. Mekanisme Vaksin Memicu Kekebalan Tubuh^[26]

Setelah vaksin disuntikkan, komponen vaksin akan diambil oleh sel penyaji antigen (APC) seperti makrofag dan sel dendritik (DC). Sel APC yang telah mengambil antigen menjadi aktif dan mulai bermigrasi menuju kelenjar getah bening di dekatnya yang merupakan tempat sel T dan B. Di dalam kelenjar getah bening, antigen yang diproses oleh APC dipresentasikan ke limfosit. Ketika limfosit mengenali antigen dan menerima sinyal

kostimulasi yang sesuai, sel T (CD4+) dan sel B akan menjadi aktif. yang mana Sel T berfungsi membantu sel B memproduksi antibodi untuk melaawan antigen. Selain itu, memori sel B dan T terbentuk yang memberikan perlindungan jangka panjang (terkadang seumur hidup) terhadap infeksi patogen atau virus. Sel limfosit B yang memiliki daya afinitas yang rendah serta autoreaktif akan mengalami proses apoptosis. Sedangkan sel yang memiliki daya afinitas yang tinggi dan tidak autoreaktif akan menjadi sel B memori. Bila terpapar dengan antigen yang sama untuk kedua kalinya maka sel B memori tersebut dapat menghasilkan antibodi yang memiliki daya afinitas yang tinggi^[26].

Oleh karena itu, vaksin merupakan cara yang aman dan efektif untuk menghasilkan kekebalan dalam tubuh tanpa menyebabkan penyakit. Hal tersebut yang menjadikan vaksin sebagai solusi yang sangat direkomendasikan dan intervensi kesehatan dengan biaya yang paling efektif. Mekanisme vaksin tidak seperti obat-obatan pada umumnya yaitu mengobati atau menyembuhkan, vaksin berfungsi untuk mencegah dan mengendalikan penyakit menular serta dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas tanpa efek jangka panjang^[23]. Namun pengembangan vaksin HIV terbukti menjadi tantangan yang sulit, kesulitan dalam membuat vaksin ini muncul dari variasi genetik virus yang sangat besar dan pentingnya *Cytotoxic T Lymphocytes*

(CTLs) dalam mengendalikan penyebaran hiv untuk menghancurkan sel terinfeksi yang mengandung mikroba atau protein mikroba. Sementara strategi vaksin tradisional tidak mungkin memberikan perlindungan HIV yang aman dan efektif, strategi baru untuk memperoleh sel T sitotoksik telah memberikan manfaat klinis yang substansial dalam sistem model primata bukan manusia. Saat ini strategi vaksin mRNA sedang dievaluasi dalam uji klinis pada manusia, vaksin yang efektif diperlukan untuk menghentikan penyebaran HIV yang berkelanjutan di seluruh dunia.^{[27], [28]}.

Platform Vaksin HIV

Strategi pembuatan vaksin dengan metode tradisional yaitu *Live attenuated virus*, *inactivated virus*, dapat digunakan untuk berbagai patogen virus pada manusia akan tetapi vaksin konvensional tidak di rekomendasikan untuk HIV. Vaksin tradisional tidak terbukti bermanfaat untuk infeksi HIV. Selain itu metode vaksin HIV dengan platform subunit dan *recombinant protein* belum menimbulkan tanggapan antibodi yang menetralkan HIV atau *broadly neutralising antibodies* (bnAbs) dan tidak menghasilkan CTL [3], [27], [29]. Para peneliti telah mengeksplorasi pendekatan baru yaitu Vaksin mRNA. Dengan strategi vaksin ini terbukti aman dan efektif untuk mendapatkan tanggapan CTLs (*Cytotoxic*

T Lymphocytes) pada primata bukan manusia^[28].

Vaksin Subunit

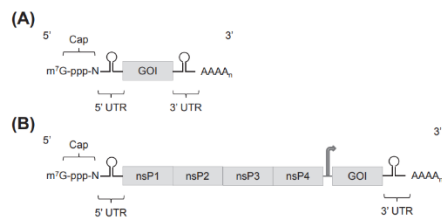
Vaksin subunit mengandung fragmen antigenik dari suatu mikroorganisme yang dapat merangsang respon imun. AIDSVAX gp120 merupakan vaksin AIDS yang dirancang menggunakan konsep subunit yang kemudian lolos pengujian pada manusia, namun vaksin ini gagal melindungi terhadap infeksi HIV dalam uji coba kemanjuran. Telah dihipotesiskan bahwa kegagalan dalam kedua uji coba disebabkan oleh kurangnya induksi antibodi penetransir terhadap isolat HIV-1 primer yang beragam secara genetik^{[3], [29]}. Kemampuan untuk menginduksi bnAbs menjadi tantangan yang rumit, Induksi bnAbs dihambat oleh kestabilan dari glikan yang melindungi Env HIV^[4].

Vaksin mRNA

mRNA adalah modalitas terapi yang relatif baru dengan potensi untuk berbagai aplikasi klinis, termasuk vaksin melawan agen infeksi^[30]. Vaksin berbasis mRNA (*Messenger RNA*) mengandung untai mRNA (dibuat di laboratorium) yang mengkode protein antigen khusus penyakit untuk memicu respon imun dalam tubuh. Respon imun yang menghasilkan antibodi akan melindungi kita dari infeksi jika virus yang sebenarnya masuk ke tubuh kita^[21]. Vaksin mRNA diklasifikasikan oleh kapasitas translasi RNA dan Penargetan



sel dendritik (DC). Kedua klasifikasi oleh kapasitas translasi RNA yaitu molekul mRNA kecil *non-amplifying* yang mengkode antigen yang diinginkan dan molekul mRNA *self-amplifying* yang lebih besar yang mengkode replika virus yang direkayasa dari virus (**Gambar 8**), Kedua pendekatan memiliki kelebihan dan keterbatasan tertentu^[31].



Gambar 8. Klasifikasi Translasi RN^[31]

Karakterisasi vektor mRNA *non-amplifying* dan *self-amplifying* mRNA. (A) Ilustrasi skema mRNA eukariotik matang yang mengandung struktur tutup $m^7 Gp_3 N$ (N : any nucleotide), wilayah 5' yang tidak diterjemahkan (5' UTR), kerangka baca terbuka mengkodekan gen yang diminati (GOI), 3' wilayah yang tidak diterjemahkan (3' UTR), dan ekor 100–250 residu adenosin (poli(A) ekor). (B) Ilustrasi skema dari *self-amplifying* mRNA berasal dari alphavirus yang mengandung 5'cap, gen nonstruktural (nsP1-4), Promotor subgenomik 26S (panah terbuka), wilayah 3' yang tidak diterjemahkan (3' UTR), dan ekor poli(A).

Non-amplifying

MRNA non-amplifikasi merupakan pendekatan yang sederhana dan ekonomis untuk pengembangan vaksin mRNA. Disuntikkan sendiri atau dienkapsulasi dalam liposom, sebagai sumber imunogen, beberapa tahun terakhir kemajuan meningkatkan imunogenisitas dan keamanan vaksin berdasarkan mRNA non-amplifikasi, yaitu penggunaan kodon yang dioptimalkan, 3' cap ping, 3' dan 5' wilayah yang tidak diterjemahkan, ekor poli A, modifikasi dan pemurnian nukleosida metode^[32]. Keuntungan menggunakan mRNA *non-amplifying* yaitu kesederhanaan konstruksi, ukuran RNA yang relatif kecil dibandingkan dengan *Self-amplifying* dan tidak adanya protein tambahan yang disandikan yang bisa menjadi target kekebalan yang tidak diinginkan. Namun karena dengan waktu paruh yang pendek dan ketidakstabilan mRNA hanya sementara dan tingkat rendah ekspresi dapat dicapai in vivo dengan mRNA *non-amplifying*, mRNA diencerkan dalam sel yang membelah dengan cepat. Dalam upaya meningkatkan stabilitas, daya tahan, dan tingkat ekspresi vaksin berbasis mRNA telah dioptimalkan dengan memasukkan elemen urutan tertentu dan sintesis, ribonukleotida diubah^[31].

Self-amplifying

Self-amplifying RNAs (saRNAs) adalah replika yang direkayasa dari virus RNA yang mengkodekan imunogen vaksin serta

mesin replikasi virus. Dengan demikian, saRNA mampu mereplikasi RNA mereka setelah memasuki sitosol sel, sehingga meningkatkan produksi imunogen yang dikodekan dibandingkan dengan RNA non-amplifikasi, karena produksi imunogen yang disandikan yang kuat, saRNA menunjukkan tingkat imunogenisitas yang sama dengan RNA non-amplifikasi pada dosis yang lebih rendah, sebagian besar saRNA dikembangkan dari alphavirus untai tunggal, seperti virus ensefalitis venezuela equine, virus Sindbis dan virus hutan Semliki^[32]. Dalam mRNA self-amplifying berbasis alphavirus, RNA tambahan mengandung ORF besar yang mengkodekan empat protein nonstruktural (nsP1-4) dan promotor subgenomik. Gen dalam genom virus yang mengkode virus protein struktural digantikan oleh gen yang mengkode gen yang diinginkan, sehingga membuat mRNA tidak mampu menghasilkan virus menular. Setelah pengiriman ke sitosol sel, mRNA yang dilepaskan secara translasi kompeten, dan keterlibatan dengan ribosom sel inang menghasilkan empat komponen fungsional RNA-dependent RNA polymerase (RDRP) atau aparatus replikasi genom virus: nsP1, nsP2, nsP3, dan nsP4^[31].

Produksi dan Pemurnian vaksin mRNA Self-amplifying

mRNA terapeutik biasanya disintesis menggunakan transkripsi in vitro (IVT) dengan polimerase subunit tunggal

(misalnya, T7, T3, dan SP6) menggunakan template DNA untuk menghasilkan banyak salinan mRNA berkode^[30]. Semua jenis vaksin mRNA memiliki elemen struktural yang sama struktur tutup, 5'UTR, 3'UTR, kerangka baca terbuka (OFR), dan ekor poli(A) (40-120 residu adenosin). Mereka diproduksi di lingkungan bebas sel dengan transkripsi enzimatis dari template pDNA. Hal ini hanya diperlukan untuk mengganti pengkodean urutan untuk antigen target tanpa mempengaruhi keseluruhan struktur fisio-kimia dari vaksin mRNA^[33].

Isolasi mRNA

Langkah pertama dalam produksi vaksin mRNA adalah menghasilkan template pDNA yang mengandung sekuens promotor dengan afinitas pengikatan tinggi terhadap RNA polimerase yang bergantung pada DNA. Selanjutnya, DNA plasmid sirkular dipotong dengan enzim restriksi dan diubah menjadi molekul linier beruntai tunggal. Template ini kemudian ditranskripsi secara in vitro (IVT) menggunakan enzim RNA polimerase yang bergantung pada DNA yang bergerak melalui template sampai mencapai akhir. Sebuah DNase mendegradasi template sementara [m^7Gp_3 N] secara enzimatis ditambahkan ke ujung 5' mRNA. Tutup ini dapat diganti secara sintesis dengan analog yang memberikan lebih banyak keuntungan pada urutan mRNA. Keberadaannya diperlukan untuk



translasi in vivo yang efektif dan berfungsi untuk melindungi mRNA dari pencernaan nuklease di dalam sel. Setelah sintesis, mRNA dimurnikan untuk menghilangkan komponen reaksi seperti enzim, DNA templat sisa, transkrip yang dipersingkat, dan transkrip untai ganda yang abnormal. Karena pengotor dapat mengaktifkan respons imun bawaan yang tidak spesifik atau tidak diinginkan, bahan RNA yang sangat murni sangat penting untuk efektivitas vaksinasi mRNA^[33].

Pemurnian

Molekul mRNA akhir menjalani pengujian untuk menilai fitur akhir, seperti identitas, penampilan, konten, integritas, DNA residu, kontaminasi endotoksin, dan sterilitas. Selanjutnya, kemampuan mRNA untuk diterjemahkan ke dalam produk protein yang diinginkan setelah pengiriman ke sel target diperiksa dengan uji potensi. Tergantung pada karakteristik akhir mRNA yang diinginkan, prosedur ini sedikit disesuaikan untuk memungkinkan modifikasi nukleosida, strategi pembatasan baru, atau protokol pemurnian yang disesuaikan. Semua protokol dan instruksi produksi mRNA mengikuti tingkat Good Manufacturing Practice (GMP), yang mengharuskan produsen untuk memastikan bahwa produk mereka dapat dilacak, aman, murni, dan efektif^[33].

Metode pengiriman yang ideal

Setelah pemurnian, mRNA disimpan dalam buffer akhir atau dicampur dengan sistem pengiriman untuk digunakan^[33]. Metode pengiriman yang ideal akan melindungi mRNA dari degradasi dan memfasilitasi masuknya sel dengan toksisitas minimal. mRNA untuk tujuan terapeutik memiliki ketidakstabilan molekul RNA, kurangnya metode pengiriman yang efisien, aktivasi kekebalan bawaan yang tidak terkontrol melalui sensor RNA dan kesulitan dalam pembuatan mRNA skala besar^[34].

mRNA terdiri dari ratusan hingga ribuan nukleotida yang harus mencapai sitosol dengan panjang penuh untuk translasi aktif. Oleh karena itu, perlindungan terhadap RNase sangat penting untuk sebagian besar strategi pengiriman in vivo. Kedua, pengiriman mRNA intraseluler yang efisien merupakan tantangan lain karena muatan negatif dan ukuran molekul mRNA yang besar. Muatan negatif mencegah sebagian besar mRNA dari translokasi melintasi membran sel bermuatan negatif. Ukurannya yang besar membuat enkapsulasi dan pengiriman yang efisien lebih menantang daripada muatan lainnya, seperti molekul kecil, siRNA, dan *Antisense Oligonucleotide* (ASO). Berbagai strategi pengiriman telah diselidiki untuk mengatasi hambatan ini dengan bahan pengiriman yang berbeda, metode formulasi, dan rute administrasi^[35]. Dalam beberapa tahun terakhir, kemajuan teknologi dan metode pengiriman yang

lebih baik telah mengatasi hambatan ini dan vaksin berbasis mRNA telah muncul sebagai platform baru yang menjanjikan untuk mengirimkan antigen. Merancang produk obat mRNA membutuhkan pencapaian tingkat ekspresi protein yang efektif pada tingkat dosis tertentu dan pengembangan sistem pengiriman yang kuat yang melindungi mRNA baik dalam sirkulasi atau di interstitium cukup lama

untuk mencapai jaringan yang diinginkan^[30]. Kurangnya teknologi pengiriman yang efisien untuk molekul mRNA adalah hambatan utama untuk pengembangan vaksin berbasis mRNA^[34].

Tabel 2. Metode pengiriman [35].

Format Pengiriman	Keuntungan	Tantangan
Nanopartikel berbasis lipid	<ul style="list-style-type: none"> - Melindungi mRNA dari degradase RNase - Pengiriman mRNA intraseluler yang efisien - Reprodusibilitas tinggi - Mudah untuk ditingkatkan 	<ul style="list-style-type: none"> - Potensi efek samping uji klinis
Nanopartikel berbasis polimer	<ul style="list-style-type: none"> - Melindungi mRNA dari degradasi RNase - Pengiriman mRNA intraseluler yang efisien 	<ul style="list-style-type: none"> - Potensi efek samping - Polidispersitas
Protamin	<ul style="list-style-type: none"> - Melindungi mRNA dari degradasi RNase - Kompleks protamine-mRNA memiliki aktivitas adjuvant 	<ul style="list-style-type: none"> - Efisiensi pengiriman rendah mRNA - mRNA yang dikomplekskan dengan protamin diterjemahkan dengan buruk
Peptida lainnya	<ul style="list-style-type: none"> - Melindungi mRNA dari degradasi RNase - Peptida menawarkan banyak fungsi untuk dieksploitasi - Pengiriman intraseluler yang efisien dari mRNA yang menggandakan diri sendiri - Ekspresi yang kuat 	<ul style="list-style-type: none"> - Efisiensi pengiriman rendah

Nanoemulsifikasi	<ul style="list-style-type: none"> - Melindungi mRNA dari degradasi RNase - CNE berbasis squalene memiliki aktivitas adjuvant - Formulasi dapat disiapkan dan disimpan tanpa RNA untuk penggunaan di masa mendatang - Mudah ditingkatkan 	
mRNA telanjang	<ul style="list-style-type: none"> - Mudah disimpan dan disiapkan - Mudah ditingkatkan 	<ul style="list-style-type: none"> - Rentan terhadap degradasi RNase - Efisiensi pengiriman rendah
DC	<ul style="list-style-type: none"> - APC yang efisien penting untuk kekebalan bawaan/adaptif - Biokompatibilitas 	<ul style="list-style-type: none"> - Populasi sel heterogeny - Proses kompleks untuk memanipulasi dan mengkarakterisasi DC

Nanopartikel lipid (LNP) mewakili sistem yang paling cocok sampai saat ini untuk pengiriman mRNA. mRNA yang diformulasikan LNP memasuki sel melalui penyerapan yang dimediasi reseptor ke dalam endosom dan kemudian dilepaskan ke sitosol di mana ia diterjemahkan ke dalam protein yang diinginkan. Kemajuan substansial dalam pengembangan sistem lipid baru untuk terapi mRNA baru-baru ini^[30].

Penargetan sel dendritik (DC)

Metode pengiriman mRNA dilakukan dengan melalui pengiriman vaksin yang disuntikan dengan mRNA dalam beberapa sistem pengiriman tertentu, dengan harapan beberapa mRNA imunogen yang dikodekan diambil diekspresikan oleh DC. Pendekatan alternatif untuk vaksinasi HIV

melibatkan penghilangan monosit dari pasien individu, pematangan monosit menjadi DC *ex vivo*, memuat DC dengan mRNA yang mengkode imunogen HIV dan kemudian memasukkan kembali DC yang mengandung imunogen kembali ke pasien. Strategi ini tentu saja lebih padat karya dan mahal daripada injeksi langsung mRNA tetapi memastikan bahwa DC menghadirkan peptida yang diturunkan imunogen untuk mengaktifkan CD4 serumpun+ dan CD8+sel T^[32].

Penargetan sel dendritik (DC) adalah strategi baru untuk meningkatkan kemanjuran vaksinasi. Pendekatan ini didasarkan pada pengiriman antigen *in situ* melalui antibodi yang spesifik untuk reseptor endositik yang diekspresikan pada permukaan DC. Namun beberapa hal perlu ditinjau, kompleksitas himpunan

bagian DC dan jalur presentasi antigen yang perlu dipertimbangkan dalam pengaturan penargetan DC. Sel dendritik (DC) adalah penentu utama vaksinasi karena perannya dalam memicu respons imun sel T terhadap antigen yang diinokulasi. Di perifer, DC memiliki peran sebagai sentinel yang menangkap dan memproses antigen untuk disajikan oleh molekul major histocompatibility complex (MHC) ke sel T. Molekul MHC-I menyajikan antigen ke sel CD8 + T, sedangkan molekul MHC-II secara khusus dikenali oleh sel CD4 + T. Respon imun yang diinduksi oleh DC tergantung pada lingkungan di mana antigen ditangkap. Dengan tidak adanya sinyal inflamasi, DC sebagian besar tolerogenik, menyebabkan respons sel T yang teredam. Sebaliknya, sebagai respons terhadap infeksi, peradangan atau adjuvant vaksin, DC menjalani pematangan yang sangat penting untuk menginduksi kekebalan sel T yang efektif. DC dewasa meningkatkan regulasi molekul MHC dan molekul co-stimulator dan menghasilkan berbagai sitokin. Bersamaan dengan presentasi antigen oleh molekul MHC, proses pematangan ini menghasilkan aktivasi sel T naif dan diferensiasinya menjadi sel T efektor^[36].

Ada beberapa alasan mengapa mentransfeksi DC dengan mRNA yang mengkode antigen spesifik adalah strategi yang sangat menarik untuk pasien yang

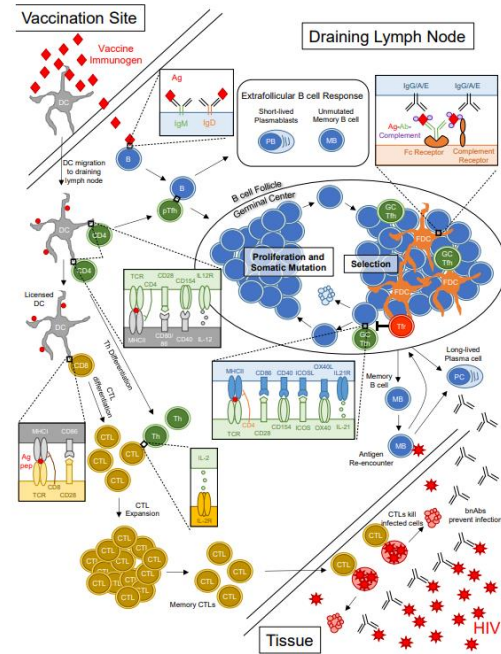
terinfeksi HIV-1. Pertama, dengan memasukkan urutan penargetan lisosom dalam mRNA yang ditransfusikan, antigen dapat diarahkan ke kompartemen lisosom untuk degradasi, yang telah terbukti merangsang respons sel CD4 spesifik antigen. Karena sebagian besar pasien terinfeksi HIV-1 yang menjalani terapi antiretroviral (ART) tidak memiliki tanggapan proliferasi sel CD4 spesifik virus, kemampuan untuk merangsang respons ini mungkin penting dalam memberikan bantuan pada sel CD8 yang tidak berfungsi pada pasien ini. Kedua, karena mRNA yang ditransfusikan dikirim langsung ke sitoplasma di mana ia diterjemahkan, ini meniadakan kebutuhan untuk optimasi kodon dari urutan HIV-1, karena efek utama dari optimasi kodon adalah untuk meningkatkan stabilitas dan ekspor mRNA dari nukleus. Terakhir, imunisasi dengan DC yang ditransfeksi mRNA memungkinkan seseorang mengirimkan produk gen virus secara keseluruhan, yang seharusnya memungkinkan pengenalan oleh orang-orang dari berbagai jenis antigen leukosit manusia (HLA). Strategi ini mengatasi keterbatasan pendekatan yang menggunakan peptida spesifik sebagai antigen, yang membatasi imunogenisitas vaksin tersebut pada subset subjek tertentu yang memiliki tipe HLA yang menunjukkan epitop tersebut. Transfeksi mRNA yang mengkode seluruh produk gen HIV-1 juga meniadakan kebutuhan untuk

mensintesis, memurnikan, dan mengkarakterisasi imunogen protein tingkat vaksin, yang secara teknis dan finansial menantang^[37].

Hipotesis Immunologi Kandidat Vaksin HIV

Kandidat vaksin HIV yaitu mRNA 1644 pada 18 Agustus 2021 telah mulai memasuki uji tahap klinis fase 1 pada manusia menemukan bahwa 97% orang yang mendapat vaksinasi memiliki respon imunologi yang sesuai. Vaksin ini menggunakan mRNA untuk menginstruksikan sel untuk menghasilkan protein yang akan memicu respon imun terhadap HIV dan merangsang sel b untuk menghasilkan *broadly neutralising antibodies* (bnAbs) atau antibodi penetral luas terhadap HIV ^[28]. Terdapat keunggulan utama dibandingkan dengan pendekatan konvensional, vaksin berbasis mRNA dapat meminimalisir potensi risiko infeksi dan induksi insersi mutagenesis akibat degradasi mRNA dalam sel lingkungan mikro, selain itu memiliki efektivitas yang tinggi untuk meningkatkan imun karena perancangan modifikasi struktur mRNA akan meningkatkan kestabilan dan translasi yang baik, dalam imunisasi dosis rendah vaksin ini memiliki potensi yang tinggi untuk menetralkan immunoglobulin sehingga dapat menginduksi respon imun yang kuat dengan mengaktifasi sel T^[28], ^[38]. Vaksin Messenger RNA (mRNA) membawa

transkrip pengkodean antigen, dan menggunakan mesin translasi sel inang untuk menghasilkan antigen, yang kemudian merangsang respon imun^[39].



Gambar 9. Mekanisme vaksin menghasilkan *Cytotoxic T Lymphocytes* (CTLs) ^[32].

Imunogen vaksin mendorong antigen spesifik untuk merespons imun humoral yang optimal, sel B spesifik antigen harus berinteraksi dengan sel pra-TFH (*Pre-T Follicular Helper cell*) untuk memulai reaksi *Germinal center*. Di dalam *Germinal center*, sel B berproliferasi dan mengalami mutasi somatik, hasil mutasi tersebut dimasukkan ke dalam gen yang mengkode reseptor sel B, sehingga meningkatkan atau mengurangi afinitas untuk antigen. Sel B yang mengandung reseptor yang telah memperoleh afinitas melalui mutasi

berinteraksi dengan sel TFH untuk menerima kelangsungan hidup sinyal dan masuk kembali ke siklus proliferasi dan mutasi. *Germinal center* menghasilkan sel plasma berumur panjang, yang mensekresikan antibodi afinitas tinggi dan sel B memori yang berdiferensiasi menjadi sel plasma setelah bertemu kembali dengan antigen. Untuk perlindungan diri dari HIV vaksin yang dibuat harus menginduksi *broadly neutralising antibodies* (bnAbs) atau antibodi penetral luas yang berfungsi sebagai lapisan pertahanan dengan mencegah HIV menginfeksi sel. Untuk induksi optimal dari respon imun seluler, diperlukannya CD8+ Sel T, sel dendritik dan sel pembantu CD4+. Sel T CD4+ melisensi sel dendritik untuk mengaktifkan spesifik peptide Sel T CD8+ naif, yang menerima sinyal costimulator baik dari sel dendritik maupun sel T CD4+ untuk berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi *Cytotoxic T Lymphocytes* (CTLs). Untuk perlindungan dari HIV, tujuan kedua dari vaksin hiv ini yaitu untuk mendapatkan CTL memori spesifik HIV untuk berfungsi sebagai lapisan pertahanan sekunder, membunuh sel inang yang terinfeksi oleh virus yang lolos dari netralisasi oleh bnAbs^[32].

Singkatan : Ag: antigen; CTL: Cytotoxic T Lymphocyte; DC: Dendritic cell; FDC: Follicular Dendritic cell; GC TFH: Germinal Center T follicular Helper cell; pTFH: Pre-T Follicular Helper cell; TFR: T Follicular Regulatory cell.

KESIMPULAN

Dari berbagai hasil analisis beberapa jurnal yang ada, hingga saat ini HIV masih terus membunuh manusia dan belum ada vaksin untuk dapat melawannya. Tantangan utama yang dihadapi oleh peneliti adalah variasi antigenik HIV yang tinggi, adanya reservoir HIV laten, dan kesulitan mendapatkan respon antibodi penetralisir yang luas. Saat ini strategi pembuatan vaksin dengan metode tradisional yaitu *Live attenuated virus, inactivated virus* tidak di rekomendasikan untuk pengobatan HIV. Para peneliti telah mengeksplorasi pendekatan baru yaitu Vaksin mRNA. Dengan strategi vaksin ini terbukti aman dan efektif untuk mendapatkan tanggapan CTLs (*Cytotoxic T Lymphocytes*). Saat ini Kandidat vaksin HIV mRNA dari perusahaan Moderna pada 18 Agustus 2021 telah mulai memasuki uji tahap klinis fase 1 pada manusia menemukan bahwa 97% orang yang mendapat vaksinasi memiliki respon imunologi yang sesuai.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] WHO, "HIV/AIDS @ www.who.int." 2020, [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [2] Direktur Jenderal P2P, "Laporan Perkembangan HIV AIDS & Penyakit Infeksi Menular Seksual (PIMS) Triwulan I Tahun 2021,"



- Kementeri. Kesehat. RI*, vol. 4247608, no. 021, pp. 613–614, 2021, [Online]. Available: https://siha.kemkes.go.id/portal/per-kembangan-kasus-hiv-aids_pims#.
- [3] D. C. Hsu and R. J. O'Connell, "Progress in HIV vaccine development," *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 13, no. 5, pp. 1018–1030, 2017, doi: 10.1080/21645515.2016.1276138.
- [4] Bracaglia, "乳鼠心肌提取 HHS Public Access," *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 3, pp. 139–148, 2017, doi: 10.1016/j.physbeh.2015.05.007.
- [5] R. Seitz, "Human Immunodeficiency Virus (HIV)," *Transfus. Med. Hemotherapy*, vol. 43, no. 3, pp. 203–222, 2016, doi: 10.1159/000445852.
- [6] V. S. Prasolov and D. S. Ivanov, "Retroviral vectors in gene therapy," *Vopr. Med. Khim.*, vol. 46, no. 3, pp. 207–225, 2000, doi: 10.1007/978-981-13-0481-1_1.
- [7] C. Voisset, R. A. Weiss, and D. J. Griffiths, "Human RNA 'Rumor' Viruses: the Search for Novel Human Retroviruses in Chronic Disease," *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 72, no. 1, pp. 157–196, 2008, doi: 10.1128/mbr.00033-07.
- [8] P. R. Fowler, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 3rd Edition*, vol. 27, no. 4. 1997.
- [9] K. Ibrahim, Y. Kurnia H, L. Rahayuwati, B. E. Nuralisa, and S. U. Rifa'atul Fitri, "Hubungan antara Fatigue, Jumlah CD4, dan Kadar Hemoglobin pada Pasien yang Terinfeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV)," *J. Keperawatan Padjadjaran*, vol. 5, no. 3, 2018, doi: 10.24198/jkp.v5i3.649.
- [10] C. Hoffmann and B. S. Kamps, *HIV Medicine 2003*. Paris: flying publisher, 2003.
- [11] A. Gigantesco and M. Giuliani, "Quality of life in mental health services with a focus on psychiatric rehabilitation practice," *Ann Ist Super Sanità*, vol. 47, no. 4, pp. 363–372, 2011, doi: 10.4415/ANN.
- [12] N. Khan and J. D. Geiger, "Role of viral protein U (Vpu) in HIV-1 infection and pathogenesis," *Viruses*, vol. 13, no. 8, 2021, doi: 10.3390/v13081466.
- [13] S. J. Popper *et al.*, "Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2," *J. Infect. Dis.*, vol. 180, no. 4, pp. 1116–1121, 1999, doi: 10.1086/315010.

- [14] M. Kogan and J. Rappaport, "HIV-1 Accessory Protein Vpr: Relevance in the pathogenesis of HIV and potential for therapeutic intervention," *Retrovirology*, vol. 8, pp. 1–20, 2011, doi: 10.1186/1742-4690-8-25.
- [15] S. G. Deeks, J. Overbaugh, A. Phillips, and S. Buchbinder, "HIV infection," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 1, no. October, 2015, doi: 10.1038/nrdp.2015.35.
- [16] F. Kirchhoff, "Encyclopedia of AIDS," *Encycl. AIDS*, no. January 2013, 2016, doi: 10.1007/978-1-4614-9610-6.
- [17] N. Ford, G. Meintjes, M. Vitoria, G. Greene, and T. Chiller, "The evolving role of CD4 cell counts in HIV care," *Curr. Opin. HIV AIDS*, vol. 12, no. 2, pp. 123–128, 2017, doi: 10.1097/COH.0000000000000348.
- [18] A. Andriani, R. Rika, S. S.-S. Journal, and undefined 2014, "Hubungan Kepatuhan Mengonsumsi Anti Retroviral Virus (Arv) dengan Kenaikan Jumlah Cd4 Odha di Lancang Kuning Support Group Pekanbaru," *Neliti.Com*, vol. 2, no. 3, pp. 150–159, 2014, [Online]. Available: [https://www.neliti.com/publications/286523/hubungan-kepatuhan-](https://www.neliti.com/publications/286523/hubungan-kepatuhan-mengonsumsi-anti-retroviral-virus-arv-dengan-kenaikan-jumlah-arv-dengan-kenaikan-jumlah)
- [19] World Health Organization (WHO), "How-Do-Vaccines-Work @ Www.Who.Int," 2020. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=Cj0KCQiA47GNBhDrARIsA>.
- [20] Paisal & Subangkit, "Strategi Pengembangan Vaksin Dengue. Jurnal Biotek Medisiana Indonesia," vol. 2, no. 2, pp. 43–49, 2013.
- [21] O. Sharma, A. A. Sultan, H. Ding, and C. R. Triggler, "A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19," *Front. Immunol.*, vol. 11, no. October 2020, pp. 1–17, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.585354.
- [22] Purwaniati and A. Asnawi, "TARGET KERJA OBAT ANTIVIRUS COVID-19: REVIEW," vol. VII, no. 2, pp. 30–42, 2020.
- [23] World Health Organization (WHO), "Module 2: types of vaccine and adverse reactions," *WHO Vaccine Saf. Basics*, pp. 38–60, 2013.
- [24] D. Husada, "Vaksin SARS-CoV-2: Tinjauan Kepustakaan," pp. 228–242, 2020.

- [25] I. P. Sari and S. Sriwidodo, "Perkembangan Teknologi Terkini dalam Mempercepat Produksi Vaksin COVID-19," *Maj. Farmasetika*, vol. 5, no. 5, p. 204, 2020, doi: 10.24198/mfarmasetika.v5i5.28082 .
- [26] D. J. A. Crommelin, R. D. Sindelar, and B. Meibohm, "Pharmaceutical biotechnology: Fundamentals and applications," *Pharm. Biotechnol. Fundam. Appl.*, pp. 1–653, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-00710-2.
- [27] N. L. Letvin, "Progress toward an HIV vaccine," *Annu. Rev. Med.*, vol. 56, pp. 213–223, 2005, doi: 10.1146/annurev.med.54.101601.152349.
- [28] J. Prakash Sahoo, P. Mishra, K. C. Samal, and J. P. Sahoo, "A New HIV Vaccine Heads to Clinical Trials by Moderna's mRNA Technology," *Biot. Res. Today*, vol. 3, no. 10, pp. 853–856, 2021, doi: 10.13140/RG.2.2.32653.26081.
- [29] A. Nath, "HIV/AIDS vaccine: An update," *Indian J. Community Med.*, vol. 35, no. 2, pp. 222–225, 2010, doi: 10.4103/0970-0218.66862.
- [30] J. Nelson *et al.*, "Impact of mRNA chemistry and manufacturing process on innate immune activation," *Sci. Adv.*, vol. 6, no. 26, 2020, doi: 10.1126/sciadv.aaz6893.
- [31] L. A. Brito *et al.*, *Self-Amplifying mRNA Vaccines*, vol. 89. Elsevier Ltd, 2015.
- [32] Z. Mu, B. F. Haynes, and D. W. Cain, "HIV mRNA vaccines—progress and future paths," *Vaccines*, vol. 9, no. 2, pp. 1–22, 2021, doi: 10.3390/vaccines9020134.
- [33] K. Khalid *et al.*, "HIV and Messenger RNA Vaccine," *Cureus*, vol. 13, no. 7, pp. 1–11, 2021, doi: 10.7759/cureus.16197.
- [34] N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, and D. Weissman, "mRNA vaccines—a new era in vaccinology HHS Public Access," *Nat Rev Drug Discov*, vol. 17, no. 4, pp. 261–279, 2018, doi: 10.1038/nrd.2017.243.mRNA.
- [35] C. Zeng, C. Zhang, P. G. Walker, and Y. Dong, "Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines," 2020, doi: 10.1007/82_2020_217.
- [36] C. Macri, C. Dumont, A. P. R. Johnston, and J. D. Mintern, "Targeting dendritic cells: a promising strategy to improve vaccine effectiveness," *Clin. Transl.*

Immunol., vol. 5, no. 3, pp. e66-8,
2016, doi: 10.1038/cti.2016.6.

- [37] R. T. Gandhi *et al.*, “Immunization of HIV-1-infected persons with autologous dendritic cells transfected with mRNA encoding HIV-1 Gag and Nef: Results of a randomized, placebo-controlled clinical trial,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 71, no. 3, pp. 246–253, 2016, doi: 10.1097/QAI.0000000000000852.
- [38] F. Wang, R. M. Kream, and G. B. Stefano, “An evidence based perspective on mRNA-SARScov-2 vaccine development,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 26, pp. 1–8, 2020, doi: 10.12659/MSM.924700.
- [39] A. S. Cordeiro and M. J. Alonso, “Recent advances in vaccine delivery,” *Pharm. Pat. Anal.*, vol. 5, no. 1, pp. 49–73, 2016, doi: 10.4155/ppa.15.38.



KARAKTERISTIK DAN RESPON ANTIBODI VAKSIN DENGAN SEDIAAN *MICRONEEDLE PATCH*

Lika Ginanti Febriana^{1a}, Adira Rahmawaty², Anisa Nur Fitriani², Syifa Amanda², Najla Eksakta², Sriwidodo³

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

³Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

^aEmail Korespondensi: ginantilika@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Vaksinasi adalah salah satu metode pengobatan pencegahan modern. Vaksinasi merupakan cara yang efektif untuk mengendalikan kejadian infeksi penyakit. Namun, pendekatan vaksinasi saat ini menghadapi sejumlah tantangan yang berdampak pada kepatuhan vaksinasi. Sebagian besar vaksin diberikan melalui injeksi intramuskular (IM) atau subkutan (SC) menyebabkan rasa sakit dan ketidaknyamanan, dalam banyak kasus, menyebabkan kepatuhan yang buruk akibat fobia jarum. Perkembangan teknologi *microneedle patch* telah diaplikasikan pada berbagai jenis vaksin. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memaparkan karakteristik dan respon antibodi berbagai jenis sediaan *microneedle patch* yang menunjang efektivitas vaksin

Metode: Metode penelitian yang digunakan adalah kajian pustaka naratif. Sumber pustaka yang digunakan pada penelitian ini ditelusuri melalui basis data PubMed® dengan kata kunci *microneedle vaccine*, *vaccine patch*, dan *microneedle patch vaccine*. Kriteria inklusi dari literatur yang digunakan adalah artikel penelitian yang terbit pada tahun 2001-2021 dalam Bahasa Inggris, penelitian eksperimental, dan terkait dengan topik studi. Kriteria eksklusi terdiri dari artikel penelitian non eksperimental dan yang tidak terkait dengan studi.

Hasil: Penelusuran artikel dengan kata kunci menghasilkan 56 artikel. Artikel yang termasuk kriteria eksklusi tidak diikutsertakan dalam tinjauan pustaka. Didapatkan 20 artikel yang dapat digunakan dalam tinjauan pustaka..

Kesimpulan: Berbagai aspek seperti jenis *microneedle patch*, tinggi jarum, dan respon antibodi sediaan vaksin dengan bentuk *microneedle patch* dapat menjadikan indikator untuk menilai potensi *microneedle patch*. *Dissolving Microneedle* merupakan jenis yang paling ideal karena dapat melarutkan zat aktif obat dalam tubuh, pembuatannya yang cenderung lebih mudah, dan polimer yang digunakan bersifat inert. Untuk menembus kulit, *microneedle* memiliki bentuk ujung runcing runcing dengan panjang 150-1500 µm, lebar 50-250 µm, dan ketebalan ujung 1-25 µm. *Microneedle patch* dapat menginduksi pembentukan antibodi menjadi lebih cepat.

Kata Kunci: *Microneedle Patch*, Vaksin, Vaksinasi, antibodi, jarum

ABSTRACT

Introduction: Vaccination is one of the greatest medical advances of modern preventive medicine. Vaccination is the most effective way to control the incidence of infectious diseases. However, the current vaccination approach faces a number of challenges that impact vaccination compliance. Most vaccines given by intramuscular (IM) or subcutaneous (SC) injection cause pain and discomfort, in most cases, leading to poor adherence due to needle phobia. The development of microneedle patch technology has been applied to various types of vaccines. This review aims to describe the characteristics and antibody responses of various types of microneedle patch preparations that support vaccine effectiveness.

Methods: The research method used is narrative literature review. The library sources used in this study were traced through the PubMed® database with the keywords

microneedle vaccine, vaccine patch, and microneedle patch vaccine. Inclusion criteria from the literature used were research articles published in 2001-2021 in English, experimental research, and related to the study topic. Exclusion criteria consisted of non-experimental research articles and those not related to the study.

Result: *Articles search with keywords yielded 56 articles. Articles with the exclusion criteria were not included in the literature review. There were 20 articles that could be used in the literature review*

Conclusion: *Various aspects such as the type of microneedle patch, needle height, and antibody response to vaccine preparations in the form of a microneedle patch can be used as indicators to assess the potential of a microneedle patch. There are four types of microneedle, namely Solid Microneedle, Coated Microneedle, Dissolving Microneedle, and Hollow Microneedle. To penetrate the skin, the microneedle has a pointed tip with a length of 150-1500 μ m, a width of 50–250 μ m, and a tip thickness of 1–25 μ m. Microneedle patch can induce antibody formation to be faster*

Keywords: *Microneedle Patch, Vaccine, Vaccination, antibody, needle*

PENDAHULUAN

Vaksinasi adalah salah upaya pencegahan yang paling efektif untuk mengendalikan kejadian infeksi penyakit.^[1] Pelaksanaan vaksinasi menghadapi beberapa tantangan, salah satunya adalah rendahnya kepatuhan vaksinasi. Penyebab permasalahan kepatuhan pasien terhadap vaksinasi dipicu administrasi vaksin diberikan melalui injeksi intramuskular (IM) atau subkutan (SC). Administrasi dengan IM atau SC dapat menyebabkan rasa sakit dan ketidaknyamanan, sehingga menyebabkan kepatuhan yang buruk akibat fobia jarum.^[2,3] Berdasarkan studi pada tahun 2019, ketakutan terhadap jarum suntik ditemukan di berbagai variasi umur dan jenis kelamin. Persentase terbesar rasa takut pada jarum suntik sebesar 60% terjadi pada usia anak hingga remaja sedangkan pada orang dewasa sebanyak 22%. Sementara fobia jarum suntik terkait kecemasan (*anxiety disorder*) mencapai 10% dari total populasi. Tingginya risiko cara pemberian injeksi vaksin menyebabkan penurunan kepatuhan

masyarakat terhadap vaksinasi. Hal ini dapat mempengaruhi tingkat keberhasilan vaksinasi yang berdampak pada kesehatan masyarakat.^[4]

Tantangan keberhasilan vaksinasi lainnya adalah risiko pungenan jarum suntik sebagai media penghantaran vaksin. Risiko penggunaan jarum suntik diantaranya dapat menjadi perantara penularan virus patogen, luka di area penyuntikan, fobia, hingga rasa sakit. Sistem penghantaran obat kini telah berkembang untuk mengurangi risiko tersebut dengan pendekatan penghantar yang invasif untuk menghantarkan vaksin ke dalam jaringan dengan teknologi *microneedle*.^[5,6] *Microneedle patch* (MNPs) merupakan *patch* dengan jarum struktur kerucut padat skala mikron yang terbuat dari eksiipien yang dapat larut pada *patch* yang mengirimkan antigen vaksin melintasi penghalang stratum korneum ke epidermis dan dermis kulit yang sesuai. *Microneedle* (MN) telah diusulkan sebagai platform pengiriman vaksin yang inovatif dan sarana yang layak untuk menghindari tantangan yang terkait dengan pemberian vaksin

konvensional. *Microneedle* dikategorikan ke dalam empat jenis utama yaitu *solid*, *coated*, *hollow*, dan *dissolvable*.^[7] Rute intradermal untuk imunisasi menawarkan beberapa keuntungan imunologi karena adanya sejumlah besar sel penyaji antigen (sel Langerhans dan sel dendritik lainnya) di kulit.^[8,9] Penggunaan *microneedle patch* membawa keuntungan lain seperti meningkatkan penerimaan terapi di kalangan masyarakat dari anak-anak hingga orang tua dan tenaga kesehatan.^[10]

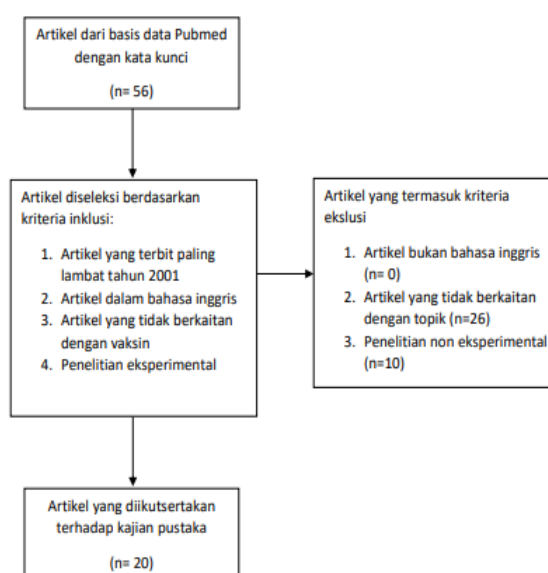
Perkembangan teknologi *microneedle patch* telah diaplikasikan pada berbagai jenis vaksin. Hasil penelitian mengenai *microneedle patch* dari berbagai jenis vaksin perlu dikaji untuk mengetahui efektivitas vaksin dalam bentuk sediaan *microneedle patch*. Berbagai aspek seperti jenis *microneedle patch*, tinggi jarum, dan respon antibodi sediaan vaksin dengan bentuk *microneedle patch* dapat menjadikan indikator untuk menilai potensi *microneedle patch*. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memaparkan karakteristik dan respon antibodi berbagai jenis sediaan *microneedle patch* yang menunjang efektivitas vaksin

METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah kajian pustaka naratif. Sumber pustaka yang digunakan pada penelitian ini ditelusuri melalui basis data *PubMed*® dengan kata kunci *microneedle vaccine*, *vaccine patch*, dan *microneedle patch vaccine*. Kriteria inklusi dari literatur yang digunakan adalah artikel penelitian yang

terbit pada tahun 2001-2021 dalam Bahasa Inggris.

Penelusuran artikel dengan kata kunci menghasilkan 56 artikel. Artikel dengan kriteria eksklusi yaitu non bahasa Inggris, penelitian eksperimental, dan tidak berkaitan dengan studi tidak diikutsertakan dalam tinjauan pustaka. Didapatkan 20 artikel yang dapat digunakan dalam tinjauan pustaka, Alur penelusuran artikel dilakukan dalam skema **Gambar 1**.



Gambar 1. Alur penelusuran artikel

HASIL

Penelitian terkait *Microneedle vaccine* telah berkembang dengan berbagai jenis vaksin termasuk vaksin COVID-19. Penelitian terhadap beberapa vaksin seperti vaksin influenza, hepatitis dan vaksin lainnya dalam sediaan *microneedle patch* telah terdata. Berikut ditampilkan tabel yang berisi spesifikasi dan respon antibodi *microneedle* yang digunakan

pada berbagai macam vaksin dengan sediaan *microneedle patch* pada **Tabel.1**

Tabel 1. Spesifikasi dan Respon Antibodi Sediaan *Microneedle Vaccine*

No.	Vaksin	Tipe <i>Microneedle</i>	Spesifikasi	Respon Antibodi	Referensi
1.	Vaksin Influenza (Fluvirin®)	<i>Dissolvable microneedle</i>	Panjang: 650 μm Jumlah: 100 <i>microneedle</i>	Penggunaan <i>patch microneedle</i> yang dapat larut untuk vaksinasi influenza dapat ditoleransi dengan baik dan menghasilkan respons antibodi yang kuat.	[11]
2.	Diphtheria Toxoid	<i>Dissolving hollow microneedle</i>	Panjang: 120 μm Diameter: 150 μm	Peningkatan respons imun lebih dari pemberian dosis penuh tunggal	[12]
3.	Hepatitis C DNA Vaccine	<i>Coated stainless steel microneedle</i>	Panjang: 700 μm Lebar: 160 μm	Memiliki efisiensi yang sama dalam <i>priming</i> limfosit T sitotoksik	[13]
4.	Anthrax rPa	<i>MicroCor solid-state biodegradable microneedle</i>	Panjang: 200 μm	Penghantaran makromolekul transdermal dapat dilakukan dengan mudah dan efektif	[14]
5.	<i>Heat-inactivated S. flexneri ΔtolR strain vaccine</i>	<i>Dissolving microneedle</i>	Panjang: 500 μm Lebar: 300 μm	Memunculkan respons imun sistemik dan mukosa tertentu terhadap patogen enterobakteri,	[15]

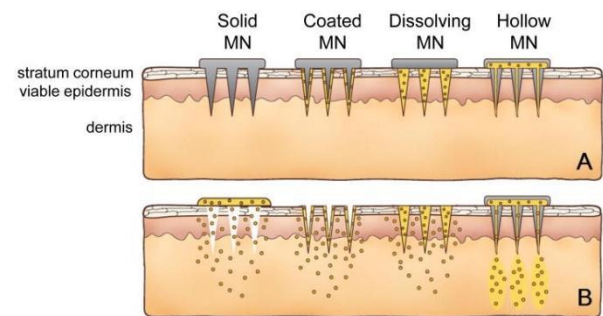
Karakteristik vaksin dengan sediaan *microneedle patch* pada **Tabel 1**. ditinjau dari aspek tipe, spesifikasi, dan respon antibodi sediaan vaksin

3.1 Tipe *Microneedle Patch*

Dalam pengembangan dunia farmasi, *microneedle* yang memiliki jarum yang tajam dapat menembus ke dalam atau mengikis kulit untuk membuat lubang dimana obat dapat terdistribusi, baik untuk efek lokal di kulit atau untuk pengiriman sistemik setelah penyerapan oleh kapiler kulit. Terdapat empat jenis tipe *microneedle*, yaitu *Solid Microneedle*, *Coated Microneedle*, *Dissolving Microneedle*, dan *Hollow Microneedle* seperti tertera pada **Gambar 2**. *Solid Microneedles* padat untuk *pretreatment* jaringan yang terbuat dari bahan solid hingga semi-solid dan menggunakan teknik fabrikasi, *Coated Microneedles* berlapis obat dan menggunakan bahan yang mampu melapisi obat serta dapat masuk ke dalam jaringan kulit, *Dissolving Microneedle* dapat larut dalam jaringan dan mudah terdistribusikan secara efektif, serta *Hollow Microneedle* dibuat dengan *microneedle* yang berongga^[16].

Pembuatan formulasi *microneedle patch* untuk *pneumococcal conjugated vaccine*, digunakan jenis *Dissolving Microneedle*. *Dissolving Microneedle* merupakan metode yang dapat melarutkan zat aktif obat dalam tubuh dan mampu mendistribusikan obat secara efektif. Metode ini lebih menguntungkan dari

ketiga metode yang lain, karena selain mampu mendistribusikan obat secara efektif, pembuatannya yang cenderung lebih mudah, menggunakan bahan dengan kepolaran tinggi dan dapat menembus kulit, biasanya terbuat dari polimer atau gula, serta bersifat inert. *Microneedle* polimer dirancang untuk biodegradasi lambat di kulit. *Microneedle* yang terbuat dari CMC dibuat dengan menggunakan teknik sentrifugasi untuk menghindari pembentukan rongga kecil dalam matriks *microneedle* yang melemahkan struktur¹⁶.



Gambar 2. Jenis-Jenis *Microneedle* dan Gambaran Penetrasi pada Kulit¹⁶

3.2 Spesifikasi *Microneedle Patch*

Microneedle memiliki bentuk ujung runcing dengan panjang 150-1500 μm , lebar 50-250 μm , dan ketebalan ujung 1-25 μm ¹⁷. Rata-rata ketebalan kulit pada orang dewasa 2284 - 6052,4¹⁸. Desain yang sesuai harus dipilih untuk jarum mikro sesuai dengan dengan dosis obat, onset kerja, periode pengiriman, pengiriman efisiensi, pengemasan, limbah tajam, dan waktu pemakaian tambah¹⁷. *Microneedle* biasanya dibentuk patch untuk

mempermudah penggunaan. Bagian puncak harus tajam agar dapat menembus kulit dengan panjang mikro agar hanya sampai pada bagian epidermis tanpa menyentuh saraf rasa sakit di kulit dengan kerja lepas lambat untuk sediaan vaksin⁷. Penelitian-penelitian pada pembuatan microneedle merancang panjang microneedle 200 - 650 μm dengan puncak tajam. Panjang microneedle dipilih berdasarkan ketebalan kulit sesuai dengan usia target. Umumnya vaksin diberikan pada usia bayi dan anak Rata-rata ketebalan kulit deltoid dan suprascapular pada bayi adalah 1.670 μm - 2.600 μm dan 3.000 μm - 3950 μm pada remaja. Jenis kelamin tidak berhubungan dengan ketebalan kulit pada kelompok umur. Jarum intradermal yang sesuai untuk bayi dan anak-anak cenderung kurang dari 1200 μm ¹⁹. Pada kelima penelitian diatas panjang *microneedle* disesuaikan pada waktu pemberian masing-masing jenis vaksin yaitu pada usia bayi hingga usia anak

3.3 Respon Antibodi

Respon tubuh ketika vaksin diinjeksikan pertama kali kedalam tubuh merupakan respon non spesifik dimana sel fagosit, *natural killer*, dan sel limfosit B akan mengenali protein asing tersebut untuk dilakukan pembentukan antibodi untuk melawan protein asing yang masuk kedalam tubuh, disatu sisi sel limfosit T akan menyimpan memori dari protein asing tersebut agar ketika terjadi reinfeksi maka

tubuh akan mengeluarkan respon spesifik dan dapat bekerja lebih cepat dalam melepaskan antibodi²⁰.

Hal ini berlaku sama untuk sediaan vaksin dalam bentuk *microneedle patch*, antibodi tubuh akan terbentuk dan merespon ketika vaksin telah didistribusikan ke dalam tubuh. Namun vaksin dalam bentuk sediaan *microneedle patch* ini memiliki kelebihan dibandingkan vaksin yang diadministrasikan secara injeksi yaitu mampu menginduksi respons sel B yang mengarah pada respons sel plasma yang lebih kuat dan peningkatan IgG serum yang lebih tinggi, sehingga respon pembentukan antibodi menjadi lebih cepat pada percobaan dengan vaksin malaria²⁰. Berdasarkan hal tersebut, terdapat potensi bahwa *microneedle patch* memiliki pengaruh yang signifikan dalam pembentukan dan respon antibodi. Dari kelima vaksin yang telah memiliki sediaan *microneedle patch* dan telah melalui berbagai macam tahapan tersebut, respon antibodi yang didapatkan memenuhi dan sesuai dengan respon antibodi yang dihasilkan oleh sediaan injeksi maupun *microneedle patch*

KESIMPULAN

Sediaan *microneedle patch* berpotensi sebagai penghantaran vaksin yang efektif berdasarkan jenis, spesifikasi, serta respon antibodi terhadap vaksin yang terkandung dalam sediaan *microneedle patch*. *Dissolving Microneedle* merupakan



jenis yang paling ideal karena dapat melarutkan zat aktif obat dalam tubuh, pembuatannya yang cenderung lebih mudah, dan polimer yang digunakan bersifat inert. Karakteristik *microneedle* memiliki bentuk ujung runcing runcing dengan panjang 150-1500 µm, lebar 50–250 µm, dan ketebalan ujung 1–25 µm. *Microneedle patch* dapat menginduksi pembentukan antibodi menjadi lebih cepat.

SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai keterkaitan aspek dalam penelitian ini berdasarkan uji efikasi sediaan *microneedle patch* pada berbagai vaksin

DAFTAR PUSTAKA

1. Rodgers AM, Cordeiro AS, Kissenpfennig A, Donnelly RF. Microneedle arrays for vaccine delivery: the possibilities, challenges and use of nanoparticles as a combinatorial approach for enhanced vaccine immunogenicity. *Expert Opin Drug Deliv.* 2018;15(9):851-67.
2. Nir Y, Paz A, Sabo E, Potasman I. Fear of injections in young adults: prevalence and associations. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(3):341–44.
3. Taddio A, Ipp M, Thivakaran S, Jamal A, Parikh C, Smart S, et al. survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. *Vaccine.* 2012;30(32):4807–12.
4. Orenius T, Psych L, Saila H, Mikola K, Ristolainen L. Fear of injections and needle phobia among children and adolescents: an overview of psychological, behavioral, and contextual factors. *SAGE Open Nurs.* 2018;14(4).
5. Ren T, Wang X, Zhang S, Yang PH. Vaccine and needle-free vaccination delivery system. *Journal of Microbial and Biochemical Technology.* 2014;6(6):359-60.
6. Adhikari B, Chu SY, Goodso JL, Martin M, Rota PA. Assessing the potential cost-effectiveness of microneedle patches in childhood measles vaccination programs: the case for further research and development. *Drug R D.* 2016;(16):327-33.
7. Shafa A dan Sriwidodo. Microneedle: teknologi baru penghantar vaksin covid-19. *Majalah Farmasetika.* 2021;6(1):85–98.
8. Arnou R, Icardi G, Decker MD, Ambrozaitis A, Kazek MP, Weber F, et al. Intradermal influenza vaccine for older adults: a randomized controlled multicenter phase III study. *Vaccine.* 2009;27:7304–12.
9. Hung IF, Levin Y, To K, Chan KH, Zhang AJ, Li P, et al. Dose sparing intradermal trivalent influenza (2010/2011) vaccination overcomes reduced immunogenicity of the 2009 h1n1 strain. *Vaccine.* 2012; 30:6427–35.
10. Norman JJ, Arya JM, McClain MA, Frew PM, Meltzer MI, Prausnitz MR. Microneedle patches: usability and acceptability for self-vaccination against influenza. *Vaccine.* 2014;32(16):1856-62.
11. Roupael NG, Paine M, Mosley R, Henry S, McAllister DV, Kalluri H, et al. The safety, immunogenicity and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch: a randomized, partially blind, placebo-controlled phase 1 trial. *Lancet.* 2018;390(10095):649-58.
12. Leone M, Romeijn S, Du G, Le Devedec SE, Vrieling H, O'Mahony C, et al. Diphtheria



- toxoid dissolving microneedle vaccination: adjuvant screening and effect of repeated-fractional dose administration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;580:1-11
13. Gill HS, Soderholm J, Prausnitz MR, Sallberg M. Cutaneous vaccination using microneedles coated with hepatitis c dna vaccine. *Gene Ther*. 2010;17:811–814.
 14. Wendorf JR, Gharthey-Tagoe EB, Williams SC, Enioutina E, Singh P, Cleary GW. Transdermal delivery of macromolecules using solid-state biodegradable microstructures. *Pharm Res* 2011;28:22–30.
 15. Pastor Y, Larrañeta E, Erhard Á, Quincoces G, Peñuelas I, Irache JM, et al. Dissolving microneedles for intradermal vaccination against shigellosis. *Vaccines*. 2019; 7(4):159.
 16. Kim YC, Park JH, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(14): 1547–68.
 17. Jung JH, Jin SG. Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication. *J. Pharm. Investig*. 2021;51:503–517.
 18. Oltulu P, Ince B, Kokbudak N, Findik S, Kilinc F. Measurement of epidermis, dermis, and total skin thicknesses from six different body regions with a new ethical histometric technique. *Turk J Plast Surg*. 2018;26:56-61.
 19. Saitoh A, Aizawa Y, Sato I, Hirano H, Sakai T, Mori M. Skin thickness in young infants and adolescents: Applications for intradermal vaccination. *Vaccine*. 2015;33(29):3384-91.
 20. Carey JB, Vrdoljak A, O'Mahony C, Hill AVS, Draper SJ, Moore AC. Microneedle-mediated immunization of an adenovirus-based malaria vaccine enhances antigen-specific antibody immunity and reduces anti-vector responses compared to the intradermal route. *Sci Rep*. 2014;4:6154

PENETAPAN KADAR ASAM RETINOAT PADA KRIM MALAM YANG DI JUAL BEBAS DI KOTA PEKALONGAN DENGAN METODE SPEKTROFOTOMETRI UV-VIS

Yusrilia Syafira^{1,a}

¹Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan, Jawa Tengah, Indonesia

^aEmail Korespondensi : yusrilia.safira@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Asam retinoat merupakan senyawa yang sering ditambahkan dalam krim malam karena dapat mengangkat sel-sel kulit mati sehingga memberikan efek putih pada kulit. Asam retinoat mempunyai resiko berbahaya pada kulit yaitu dapat menimbulkan peradangan di kulit seperti rasa terbakar, rasa menyengat, kemerahan pada kulit, eritema dan pengerasan kulit serta karsinogen jika digunakan dalam jangka waktu lama lebih dari 6 bulan secara berturut. Diperlukan penelitian terkait kandungan kadar asam retinoat pada krim malam yang di jual secara bebas di Kota Pekalongan.

Metode: Sampel yang dipilih adalah 10 produk krim malam yang beredar di wilayah Kota Pekalongan. Penelitian ini dilakukan secara kualitatif menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan fase geraknya berupa n-hexan dan asam asetat glasial 1% dalam etanol (9:1) dan analisis kuantitatif menggunakan spektrofotometri UV-Vis.

Hasil: penelitian menunjukkan Kadar asam retinoat pada krim malam yang diperoleh di Kota Pekalongan pada sampel E adalah 0,08%, sampel F adalah 0,09%, sampel G, I dan J adalah 0,03%, sampel H adalah 0,05%.

Kesimpulan: Diperoleh kadar asam retinoat yang melebihi kadar yang ditetapkan oleh BPOM yaitu pada sampel E adalah 0,08% dan sampel F adalah 0,09% karena batas maksimal kadar asam retinoat pada sediaan krim adalah 0,05% yang dihitung dalam tiap jumlah total berat sediaan.

Kata kunci: Asam Retinoat, Kadar, Krim, KLT, Spektrofotometri UV-Vis.

ABSTRACT

Introduction: Retinoic acid is a compound that cause a white effect on the skin. Retinoic acid has a risk that is harmful to the skin, which can cause inflammation of the skin such as burning, stinging, redness of the skin, erythema, and crusting, and is carcinogenic if used for more than 6 months for a long time. line. It is necessary to do research on the content of retinoic acid levels in night creams that are sold freely in Pekalongan City.

Methods: The samples selected were 10 night cream products circulating in Pekalongan City. This research was conducted qualitatively using thin layer chromatography with the mobile phase of n-hexane and 1% glacial acetic acid in ethanol (9:1). In the quantitative aspect, this study used UV-Vis spectrophotometry.

Result: The results showed that the levels of retinoic acid in the night cream obtained in Pekalongan City in sample E were 0.08%, sample F was 0.09%, samples G, I, and J were 0.03%, and sample H was 0.05 %..

Conclusion: Obtained retinoic acid levels that exceed the levels set by BPOM, namely in sample E is 0.08% and sample F is 0.09% because the maximum limit for retinoic acid levels in cream preparations is 0.05% which is calculated in each total weight of the preparation..

Keywords: *Conten, Cream, Retinoic Acid, TLC, UV-Vis Spectrophotometry.*

PENDAHULUAN

Kosmetik yakni salah satu komponen keindahan dengan peranan penting di kehidupan, hampir seluruh lapisan masyarakat berketergantungan pada kosmetik dalam berbagai kesempatan. Sediaan kosmetika bakal ditambah dengan zat tambahan yang bakal menambah nilai seni serta daya jual produk, yakni penambahan bahan untuk menambah kecerahan pada kulit atau zat pemutih (Widana, 2011)⁽¹⁾. BPOM telah mengeluarkan himbauan atau peringatan publik bahwa 21 merek kosmetik perawatan wajah, terutama produk berjenis krim malam, krim siang dan krim pemutih wajah mengandung bahan berbahaya seperti asam retinoat.

Berdasarkan keputusan kepala BPOM tahun 2019 Nomor 39 terkait Bahan Kosmetik. Konsentrasi asam retinoat yang umumnya dipakai pada pengobatan jerawat serta *photo aging* yakni 0,05% serta 0,1 % (Zahra dan Hasan, 2019)⁽²⁾. Asam retinoat merupakan zat peremajaan atau biasa disebut dengan istilah *non peeling* yakni stimulator, menginduksi aktivitas mitosis membentuk lapisan padat serta halus, meningkatkan kolagen serta glikosaminoglikan di dermis sehingga membuat kulit halus serta segar (Afifah, 2017)⁽²⁾. Asam retinoat mempunyai efek samping untuk kulit sensitif, misalnya kulit

jadi gatal, kemerahan serta panas terbakar apabila pemakaian berlebih terkhusus wanita dalam kondisi hamil bisa mengakibatkan cacat pada janin (Puspitadewi, 2021)⁽²⁾.

Penelitian dilakukan lewat mengambil sampel krim malam di kota Pekalongan kemudian dianalisis menggunakan cara analisis Kromatografi Lapis Tipis (KLT) sebagai analisis kualitatif dan Spektrofotometri UV-Vis sebagai analisis Kuantitatif, sebab krim di Kota Pekalongan banyak variannya, mudah diperoleh serta sering dipakai masyarakat serta Spektrofotometri UV-Vis merupakan alat dan juga metode yang lebih bagus untuk melakukan penetapan kadar asam retinoat pada krim sampel Penentuan kadar asam retinoat memerlukan penentuan metode analisis yang benar dalam bentuk sediaannya untuk digunakan pada pengawasan mutu kosmetik. Beberapa metode telah dikembangkan untuk menentukan kadar asam retinoat, salah satunya adalah KLT dan Spektrofotometri UV-Vis. Pada Spektrofotometri UV-Vis memiliki keunggulan dalam penggunaan metode pemisahan dibandingkan metode lain karena ada di ketepatan analisis serta kepekaan tinggi dan cocok memisahkan senyawa yang bersifat *nonvolatile* dalam artian zat yang tak tahan pemanasan. Selain hal tersebut, kinerja tinggi pada

analisis didukung berbagai sistem deteksi sensitivitas tinggi yang bisa diintegrasikan dengan sistem kromatografi (Susanti dan Dachriyanus, 2017)⁽³⁾.

Dari penjabaran diatas maka diadakan penelitian mendalam guna menentukan kadar asam retinoat di sediaan krim malam yang dijual bebas di Kota Pekalongan. Peneliti melakukan penetapan kadar asam retinoat menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dan aplikasinya di sediaan Krim Malam.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Penelitian ini dilakukan dengan cara pengujian secara analisa kualitatif dan kuantitatif untuk mengetahui adanya asam retinoat dalam 10 sampel produk krim wajah yang diperoleh melalui pembelian seluruh krim malam yang dijual bebas di Pekalongan. Krim pemutih yang mengandung asam retinoat yang beredar serta dijual bebas di wilayah Kota Pekalongan diketahui dengan cara analisis kualitatif menggunakan Kromatografi Lapis Tipis. Data yang menunjukkan keberadaan asam retinoat kemudian dilakukan pengujian penetapan kadar asam retinoat dengan metode Spektrofotometri UV-Vis. Penelitian ini dilakukan secara kualitatif menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan fase geraknya berupa n-hexan dan asam asetat glasial 1% dalam

etanol (9:1) dan analisis kuantitatif menggunakan spektrofotometri UV-Vis.

1. Uji Kualitatif

a. Uji Organoleptis

Sejumlah 10 sampel krim malam yang dijadikan sampel uji, diuji terlebih dahulu secara organoleptis untuk mengetahui bentuk, warna, bau atau aroma hingga pH dari sediaan sampel yang digunakan.

b. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

3 gram sampel dimasukkan dalam tabung sentrifus 30 mL, bungkus dengan aluminium foil, tambahkan 10 mL metanol dan campur menggunakan vortex mixer selama 5 menit. Dinginkan dalam es selama 15 menit dan saring melalui kertas saring Whatman no. 41. Pengujian menggunakan KLT dengan menggunakan fase gerak n-hexan : asam asetat glasial 1% dalam etanol (9 : 1) sedangkan fase diam berupa lempeng silica gel 60 F254. Lempeng KLT dipanaskan didalam oven pada suhu 105 oC selama 30 menit, dibuat batas penotolan dan batas elusi sepanjang 10 cm serta batas tepi atas dan bawah 1 cm. Chamber sebelumnya dijenuhkan selama 45 menit, larutan uji ditotolkan secara terpisah dan totolkan juga larutan pembanding asam retinoat. Lempeng KLT tersebut dimasukan kedalam bejana yang sudah dijenuhkan, dibiarkan fase bergerak naik sampai mendeteksi batas elusi, lempeng KLT diangkat dan dibiarkan kering. Diamati dibawah sinar UV 254 nm,

hasil positif apabila berfluoresensi memberikan bercak berwarna gelap (Anonim, 2011).

2.Uji Kuantitatif

a. Kromatografi Lapis Tipis Preparatif (KLTP)

Isolasi asam retinoat secara KLTP dengan cara sebanyak 7 g silika gel GF254 ditambahkan air suling dengan perbandingan 1 : 2 dan dihomogenkan sampai didapat suspensi yang seragam tanpa terjadi gelembung udara ataupun gumpalan, kemudian suspensi segera dituangkan ke plat kaca ukuran 20 × 20 cm yang telah dibebaslemakkan dengan pelarut metanol. Plat yang sudah dilapisi dibiarkan kering kemudian diaktifkan dalam oven pada suhu 100 0C selama 1 jam (Wagner et al., 1984).

Larutan krim yang dilarutkan dalam metanol dilakukan pemisahan dengan cara KLT preparatif menggunakan fase diam silika gel GF254, fase gerak n-heksan : asam asetat glasial 1% dalam etanol (9:1). Larutan krim ditotolkan berupa pita pada plat KLTP berukuran 20 × 20 cm yang telah di aktifkan, setelah kering plat dimasukkan ke dalam chamber yang telah jenuh dengan uap fase gerak, kemudian fase gerak dibiarkan naik sampai batas pengembangan. Setelah elusi selesai plat dikeluarkan dari chamber lalu dikeringkan, bagian tepi dari plat disemprot dengan penampak bercak n-heksan. Bagian plat

silika yang sejajar dengan bercak yang memberikan hasil positif dengan penampak bercak n-heksan, dikerok kemudian dilarutkan dalam pelarut metanol. Amati warna yang terbentuk (Wagner et al., 1984).

b. Pembuatan Larutan Sampel

Serbuk hasil dari pengerokan KLTP dilarutkan dengan metanol dalam labu ukur ad 25 mL. Masukkan larutan kedalam vial tabung sentrifuge, kemudian di sentrifuge selama 15 menit dengan 40 rpm. Larutan yang di atas diambil dengan cara disaring ke dalam tabung reaksi yang telah ditutup alumunium foil. Gunakan filtrat sebagai larutan uji (Anonim, 2011).

c. Pembuatan Larutan Baku Kerja Asam Retinoat

Ditimbang seksama sebanyak 10 mg baku pembanding asam retinoat, masukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, tambahkan dengan metanol sampai tanda batas. Jadilah pengenceran 1000 µg/mL yang digunakan sebagai larutan baku (Afifah, 2017).

d. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan cara scanning serapan larutan baku asam retinoat, dengan panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum yang

diperoleh digunakan untuk mendeteksi asam retinoat pada 341 nm spektrofotometer UV-Vis (Wardhani et al., 2019).

e. Pembuatan Kurva Baku

Disiapkan 5 buah labu ukur 10 ml. Diambil larutan stok asam retinoat yang diperoleh dari larutan baku kerja asam retinoat masing-masing dimasukan ke dalam labu ukur 10 ml, kemudian diencerkan dengan pelarut campuran, sehingga didapatkan larutan seri standar dengan konsentrasi 1, 2, 3, 4 dan 5 µg/mL (Zahra dan Hasan, 2019).

f. Penetapan Kadar

Hasil larutan yang di atas diambil dengan

cara disaring ke dalam tabung reaksi yang telah ditutup alumunium foil. Gunakan filtrat sebagai larutan uji. Kemudian diukur absorbansinya dalam spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang yang telah diperoleh (Hadriyati et al., 2021).

HASIL

3.1 Analisis Kualitatif

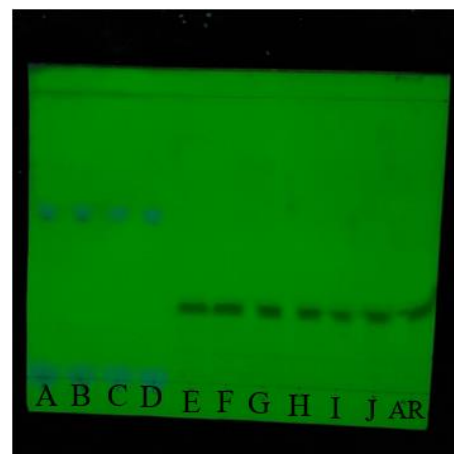
3.1.1 Uji Organoleptis

Tabel 1. Hasil Uji Organoleptis Krim Sampel

Sampe	Sedi	Warna	Bau / pH
I	aan		Aroma

A	Krim	Coklat	Kunyit	7
			menye	
			ngat	
B	Krim	Kuning	Kunyit	7
			menye	
			ngat	
C	Krim	Kuning	Kunyit	6
			menye	
			ngat	
D	Krim	Abu-abu	Kunyit	6
			menye	
			ngat	
E	Krim	Kuning	Mawar	6
F	Krim	Putih	Lavend	6
			er	
G	Krim	Putih	Tidak	6
			berbau	
H	Krim	Putih	Tidak	6
			berbau	
I	Krim	Putih	Tidak	6
			berbau	
J	Krim	Putih	Tidak	6
			berbau	

3.1.2 Kromatografi Lapis Tipis (KLT)



Gambar 1. Hasil KLT pada UV 254 nm

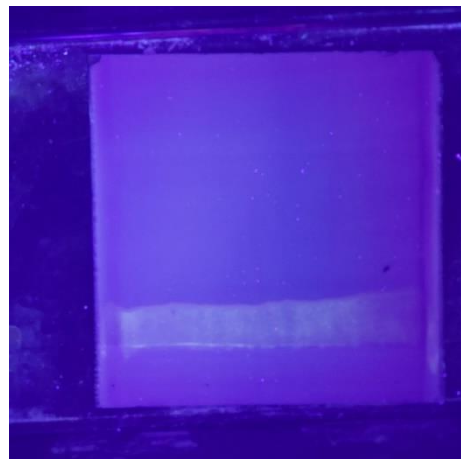


Gambar 3. Hasil KLTP pada UV 254 nm

Gambar 2. Hasil KLT pada UV 366 nm

Tabel 2. Hasil Perhitungan Rf KLT

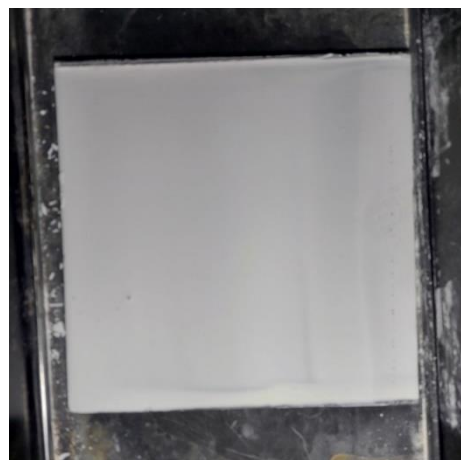
Sampel	Rf
Asam Retinoat	0,28
A	0,6
B	0,6
C	0,6
D	0,6
E	0,28
F	0,28
G	0,28
H	0,28
I	0,28
J	0,28



Gambar 4. Hasil KLTP pada UV 366 nm

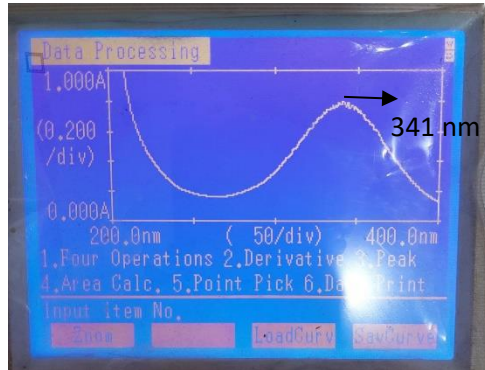
3.2 Analisis Kuantitatif

3.2.1 Kromatografi Lapis Tipis Preparatif (KLTP)



Gambar 5. Hasil KLTP pada sinar Visible

3.2.2 Penentuan Panjang Gelombang Asam Retinoat

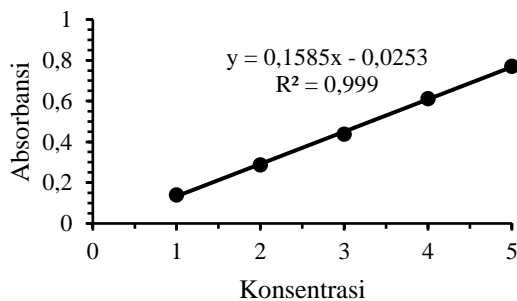


Gambar 6. Grafik panjang gelombang 341 nm

λ (nm)	Abs
341.0	0.798

Gambar 7. Data absorbansi panjang gelombang 341 nm

3.2.3 Pembuatan Kurva Baku



Gambar 8. Kurva baku asam retinoat

3.2.4 Penetapan kadar

Tabel 3. Absorbansi sampel

Sampe	Replika si I	Replika si II	Replika si III
E	0,503	0,504	0,504
F	0,552	0,550	0,549
G	0,201	0,200	0,199
H	0,318	0,314	0,314
I	0,197	0,207	0,199
J	0,207	0,206	0,205

Tabel 4. Hasil perhitungan penetapan kadar asam retinoat pada sampel

Sampel	Rata- rata % kadar (b/b)	% Kadar dalam 1 pcs (b/b)	Rata- rata % kadar dalam 1 pcs (b/b) ± SD
E	0,008	0,08	0,08 ± 0
F	0,009	0,09	0,09 ± 0
G	0,003	0,03	0,03 ± 0
H	0,005	0,05	0,05 ± 0
I	0,003	0,03	0,03 ± 0
J	0,003	0,03	0,03 ± 0

PEMBAHASAN

A. Analisis kualitatif

1. Uji organoleptis

Sampel krim yang telah didapat, masing-masing diambil 1 gram kemudian dilarutkan dalam aquades hingga larut kemudian kertas pH universal dicelupkan kedalam larutan. Kertas pH universal yang telah dicelupkan kedalam larutan sampel dikeringkan dan di lihat pada parameter pH universal untuk melihat kadar pH pada sampel yang teliti. Berdasarkan hasil yang telah di dapat, sampel krim malam yang di uji memenuhi persyaratan uji organoleptis karena memiliki bentuk sediaan yang dapat dikatakan berbasis sediaan krim, berada pada rentang pH 6-7 yang dapat digunakan sesuai pH kulit (Manurung, 2012). Berdasarkan Hadriyati et al (2021) krim yang mengandung asam retinoat memiliki ciri fisik secara organoleptis berwarna kuning dan memiliki bau yang khas hingga menyengat, dari hasil yang didapat terdapat sampel A, B, C, D dan E memenuhi kriteria tersebut.

2. kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi lapis tipis digunakan untuk mengidentifikasi senyawa dalam suatu campuran, hasil yang diperoleh berupa pemisahan berdasarkan perbedaan kepolaran antara sampel dengan eluen yang digunakan (Hadisoebroto & Budiman, 2019). Sampel yang digunakan sebanyak 10 sampel krim malam yang diperoleh di Kota Pekalongan. Preparasi sampel yang dilakukan berupa melarutkan sampel

dengan metanol agar sampel terlarut sempurna. Penggunaan metanol karena asam retinoat larut dengan metanol. Selanjutnya dilakukan vortex agar larutan homogen (Hadisoebroto & Budiman, 2019). Fase diam yang digunakan adalah lempeng silica gel 60 F₂₅₄. Perlakuan pada lempeng, lempeng dilakukan aktivasi dengan oven selama 30 menit dengan suhu 105° C. Sebelum chamber digunakan, chamber dijenuhkan menggunakan fase gerak campuran n-heksan dan asam asetat glasial 1% dalam etanol (9:1), penggunaan fase gerak tersebut bertujuan agar fase gerak yang digunakan mendekati kepolaran dari sampel, sehingga diperoleh nilai Rf yang baik (Anonim, 2013).

Berdasarkan data yang didapat diketahui bahwa dalam 10 sampel yang dianalisis dengan kromatografi lapis tipis pada sinar UV 254 nm akan menunjukkan lempeng berfluoresensi dan sampel akan tampak berwarna gelap sedangkan pada sinar UV 366 nm lempeng akan berwarna gelap dan bercak berfluoresensi (Afifah, 2017). Sepuluh sampel tersebut terdapat 6 sampel yakni sampel E, F, G, H, I dan J yang positif mengandung asam retinoat ditandai dengan nilai Rf pada sampel tidak jauh berbeda dari nilai baku standar asam retinoat yaitu 0,28 cm Sedangkan pada sampel A, B, C dan D tidak mengandung asam retinoat karena nilai Rf yang terlalu

jauh dari rentang Rf sampel (Hadisoebroto & Budiman, 2019).

B. Analisis kuantitatif

1. Kromatografi Lapis Tipis Preparatif (KLTP)

Terhadap 6 krim yang telah diidentifikasi pada KLT, masing-masing dari sampel dilarutkan dalam metanol dilakukan pemisahan dengan cara KLTP menggunakan fase diam silika gel GF₂₅₄, fase gerak n-heksan : asam asetat glasial 1% dalam etanol (9:1). Larutan krim ditotolkan berupa pita pada plat KLT preparatif berukuran 20 × 20 cm yang telah di aktifkan sebanyak 1000 µg/mL, setelah kering plat dimasukkan ke dalam chamber yang telah jenuh dengan uap fase gerak, kemudian fase gerak dibiarkan naik sampai batas pengembangan. Setelah elusi selesai plat dikeluarkan dari chamber lalu dikeringkan. Bagian plat silika yang sejajar dengan bercak yang memberikan hasil positif dengan penampak bercak n-heksan, dikerok kemudian dilarutkan dalam pelarut metanol. Warna yang terbentuk yaitu pada UV 256 nm totalan yang mengandung asam retinoat memberikan bercak gelap (Wagner et al., 1984).

2. Penentuan Panjang Gelombang Asam Retinoat

Penentuan panjang gelombang maksimum asam retinoat digunakan larutan baku dengan seri konsentrasi 5 µg/mL.

Konsentrasi ini dipilih untuk mewakili konsentrasi tinggi dari larutan baku asam retinoat. Berdasarkan hasil perekaman didapat absorbansi maksimal pada panjang gelombang 341 nm sebesar 0,798. Panjang gelombang ini dipilih untuk menghindari kemungkinan adanya gangguan absorbansi pada sampel dari pelarut yang digunakan (Wardhani et al., 2019).

3. Pembuatan Kurva Baku

Kurva baku digunakan sebagai salah satu metode dalam analisis kuantitatif dengan menggunakan larutan baku senyawa uji, kemudian dibuat grafik dimana absorbansi sebagai ordinat dan konsentrasi sebagai absis. Kurva baku asam retinoat dibuat dengan menghubungkan antara absorbansi (y) dengan konsentrasi larutan (x) dalam persamaan regresi linier. Kurva baku asam retinoat dibuat 5 seri konsentrasi dengan seri konsentrasi 1, 2, 3, 4, dan 5 µg/mL yang didapat dari pengenceran larutan baku asam retinoat yang telah dibuat. Berdasarkan nilai absorbansi yang diperoleh masih masuk kedalam rentang absorbansi 0,1 – 0,9 dan masih menunjukkan linieritas yang baik pada ke lima seri konsentrasi. Tabel 4.2 Absorbansi baku asam retinoat menjelaskan mengenai serapan kurva baku asam retinoat.

Syarat dari suatu metode dikatakan memiliki linieritas yang baik apabila nilai

koefisien korelasi ($r \geq 0,999$) terutama untuk penetapan kadar senyawa tunggal (Hadriyati et al., 2021). Berdasarkan hasil dari kurva baku didapat persamaan $y = 0,1585x - 0,0253$ dengan nilai $r = 0,999$. Hal ini menunjukkan hubungan antara absorbansi dengan korelasi asam retinoat semakin proposional. Hubungan tersebut ditunjukkan pada gambar 4.2 Linieritas kurva baku asam retinoat.

4. Penetapan kadar

Analisis kadar asam retinoat dalam krim wajah pemutih yang dijual bebas di wilayah Kota Pekalongan dengan cara sampel ditimbang sebanyak 1 gram kemudian dilarutkan metanol masukkan ad 10 mL menggunakan labu ukur. Larutan sampel di vortex mixer selama 5 menit selanjutnya di masukkan kedalam lemari pendingin selama 15 menit. Larutan diatas endapan diambil sebanyak 1000 $\mu\text{g/mL}$ kemudian ditotolkan pada KLTP dengan bentuk pita memanjang (Wagner et al., 1984). Serbuk hasil dari pengerokan KLTP dilarutkan dengan metanol. Digunakan pelarut metanol karena kelarutan asam retinoat yang larut dalam metanol. Kemudian dimasukkan larutan kedalam tabung sentrifuge, yang selanjutnya di sentrifuge selama 15 menit dengan kecepatan rotasi 40 rpm. Larutan yang di atas diambil dengan cara disaring ke dalam labu ukur ad 25 mL yang telah ditutup alumunium foil. Penggunaan sentrifuge dimaksudkan agar asam retinoat yang

terisolat terlarut sempurna dan juga serbuk silika gel dapat mengendap dibawah sehingga tidak ada pengotor yang ikut dalam pengujian. Gunakan filtrat sebagai larutan uji. Kemudian diukur absorbansinya dalam spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang yang telah diperoleh (Anonim, 2011).

Analisis kuantitatif pada asam retinoat menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. Prinsip kerja spektrofotometri UV-Vis yaitu jika cahaya monokromatik berjalan melalui suatu media, maka sebagian cahayanya akan terserap, sebagian dipantulkan dan sebagian lagi dipancarkan dengan hasil yang didapat berupa spektra dan nilai absorbansi. Pada penelitian ini sampel di baca serapan absorbansinya pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan yaitu pada panjang gelombang maksimum asam retinoat 341 nm dengan rentang absorbansi 0,2 – 0,8 (Andriyani, 2011).

Data perhitungan kadar asam retinoat dari hasil absorbansi sampel yang diperoleh, dapat dilihat juga pada Tabel 4. Hasil perhitungan penetapan kadar asam retinoat pada sampel.

Kadar asam retinoat pada sampel E dalam krim malam dihitung dari jumlah total berat krim malam yaitu 10 gram, diperoleh kadar dalam satu krim malam sebanyak 0,08%. Kadar asam retinoat pada sampel F dalam krim malam dihitung dari jumlah total berat

krim malam yaitu 10 gram, diperoleh kadar dalam satu krim malam sebanyak 0,09%. Dari hasil tersebut maka kadar asam retinoat dalam krim malam E dan F tidak dapat diterima karena melebihi persyaratan pemakaian yaitu lebih dari batas maksimum yang telah ditetapkan. Berdasarkan Peraturan BPOM No. 23 Tahun 2019 tentang batas maksimum pemakaian asam retinoat dalam krim malam yaitu 0,05% (Anonim, 2019). Jika dilihat dari uji KLT pada sampel E dan sampel F hasilnya terbentuk Rf yang sama dengan baku asam retinoat, dikarenakan adanya kandungan zat asam retinoat dalam sampel. Hal ini menandakan hasil yang sama antara uji kualitatif KLT dengan uji kuantitatif menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis yaitu keberadaan asam retinoat pada sampel.

Kadar asam retinoat pada sampel G dalam krim malam dihitung dari jumlah total berat krim malam yaitu 10 gram, diperoleh kadar dalam satu krim malam sebanyak 0,03%. Kadar asam retinoat pada sampel H dalam krim malam dihitung dari jumlah total berat krim malam yaitu 10 gram, diperoleh kadar dalam satu krim malam sebanyak 0,05%. Kadar asam retinoat pada sampel I dalam krim malam dihitung dari jumlah total berat krim malam yaitu 10 gram, diperoleh kadar dalam satu krim malam sebanyak 0,03%. Kadar asam retinoat pada sampel J dalam krim malam dihitung dari jumlah total berat krim malam yaitu 10 gram, diperoleh kadar

dalam satu krim malam sebanyak 0,03%. Dari hasil tersebut maka nilai kadar asam retinoat dalam krim malam G, H, I dan J dapat diterima karena berada pada ambang batas yang diperbolehkan dari persyaratan pemakaian yaitu kurang dari atau sama dengan batas maksimum yang telah ditetapkan. Berdasarkan Peraturan BPOM No. 23 Tahun 2019 tentang batas maksimum pemakaian asam retinoat dalam krim malam yaitu 0,05% (Anonim, 2019). Jika dilihat dari uji KLT pada sampel G, H, I dan J hasilnya terbentuk Rf yang sama dengan baku asam retinoat, dikarenakan adanya kandungan zat asam retinoat dalam sampel. Hal ini menandakan hasil yang sama antara uji kualitatif KLT dengan uji kuantitatif menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis yaitu keberadaan asam retinoat pada sampel.

Asam retinoat mempunyai resiko berbahaya pada kulit yaitu dapat menimbulkan peradangan di kulit seperti rasa terbakar, rasa menyengat, kemerahan pada kulit, eritema dan pengerasan kulit. Potensi sebagai zat karsinogen dibuktikan dengan penggunaan asam retinoat pada mencit albino dan mencit berpigmen dan terbukti dapat meningkatkan potensi karsinogen akibat radiasi UV-A dan UV-B (National Toxicology Program, 2012). Asam retinoat juga mempunyai efek sebagai zat teratogen atau menyebabkan cacat pada

janin (Puspitadewi, 2021). Konsentrasi asam retinoat yang biasa digunakan untuk pengobatan pada jerawat dan photo aging adalah 0,05%, dan 0,1% (Zahra dan Hasan, 2019). Konsentrasi asam retinoat dalam sediaan topikal adalah 0,025 - 0,1% tergantung dengan kebutuhan kosmetika, sehingga diperlukan metode yang sangat sensitif (Draelos, Z.D., dan Thaman, 2006).

Penggunaan bahan aktif pada kosmetik utamanya krim malam sebaiknya tidak merugikan ataupun membahayakan kesehatan konsumen dan harus memenuhi syarat yang telah ditetapkan dalam standarisasi peraturan BPOM. Mengingat efek yang merugikan jika penggunaan melebihi kadar batas yang ditimbulkan dari penggunaan krim malam dalam jangka panjang, untuk itu perlu adanya tindakan tegas pelanggaran bagi produsen yang memproduksi krim malam yang mengandung sam retinoat dengan kadar yang melebihi batas yang telah ditetapkan.

KESIMPULAN

1. Pengujian menggunakan kromatografi lapis tipis menunjukkan bahwa ke-enam sampel memiliki nilai Rf yang sama maupun mendekati Rf pembanding asam retinoat yaitu 0,28 cm; sampel E, F, G, H, I dan J adalah 0,28 cm yang berarti bahwa sampel tersebut

mengandung asam retinoat, sedangkan pada sampel A, B, C dan D diperoleh Rf 0,6 cm, sehingga ke-empat sampel tersebut terbukti tidak mengandung asam retinoat.

2. Kadar asam retinoat pada krim malam yang diperoleh di Kota Pekalongan pada sampel E adalah 0,08%, sampel F adalah 0,09%, sampel G, I dan J adalah 0,03%, sampel H adalah 0,05%.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disarankan:

1. Bagi masyarakat agar lebih berhati-hati dalam memilih produk kosmetik terutama pada sediaan krim malam, lebih memperhatikan lagi komposisi bahan yang terkandung dalam krim malam yaitu kadar asam retinoat yang tidak boleh lebih dari 0,05%.
2. Bagi peneliti selanjutnya, dapat meneliti mengenai bahan aktif lainnya yang terkandung dalam krim malam seperti benzoyl peroksida, clindamycin maupun sulfur.
3. Bagi peneliti selanjutnya, dapat meneliti mengenai bahan aktif asam retinoat yang terkandung dalam sediaan cair seperti serum menggunakan High Performance



Liquid Chromatography. Selain itu, Apabila terdapat kesalahan pada penelitian ini, peneliti lain dapat membuat improvisasi atas penelitian yang pernah dilakukan

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, keluarga, pihak yang telah memberikan dukungan secara moral maupun material sehingga jurnal ini dapat tersusun dengan baik. Terima kasih penulis ucapkan kepada dosen serta tenaga pendidik Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan serta teman-teman yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA

- Afandi, R. (2018). *Spektrofotometer Cahaya Tampak Sederhana untuk Menentukan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Larutan Fe(SCN)3 dan CuSO4*, Skripsi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Yogyakarta.
- Afifah, G. Ri. N. H. (2017). *Analisis Kualitatif Dan Kuantitatif Asam Retinoat Dan Uji Kualitatif Merkuri Pada Sediaan Krim Pemutih Yang Beredar Di Kota Bandung*, Skripsi. Jurusan Kimia FMIPA, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi.
- Andriyani, V. B. (2011). *Identifikasi Asam Retinoat Dalam Krim Pemutih Wajah Secara Kromatografi Lapis Tipis*, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Anonim. (2011). Metode Analisis Kosmetika Nomor HK.03.1.23.08.11.07331. *Badan Pengawasan Obat Dan Makanan*, 64–67.
- Anonim. (2013). *Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.04.1.21.11.10.10507. BPOM RI*, 11, 1–16.
- Anonim. (2018). *Informasi Melaksanakan Analisa Secara Kromatografi Konvensional Mengikuti Prosedur. (Vol. 53, Issue 9)*, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jendral Guru dan Tenaga Kependidikan, Jakarta.
- Anonim. (2019). *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 23 Tahun 2019 Tentang Persyaratan Teknis Bahan Kosmetik. BPOM RI*, 2010, 1–16.
- Anonim. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Departemen Kesehatan RI.
- Das, L., Bhagawati, B., Sarkar, C. R., & Goswami, B. C. (2014). *An approach for conversion of retinoic acid to retinyl retinoate using dehydroretinol. Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*. 53(1), 111–114.
- Draelos, Z.D., and Thaman, L. (2006). *Cosmetic Formulation of Skin Care Products, Volume 30*. Taylor & Francis Group.
- Fatmawati, F., & Herlina, L. (2017). *Validasi Metode dan Penentuan Kadar Asam Salisilat Bedak Tabur dari Pasar Majalaya. EduChemia (Jurnal Kimia Dan Pendidikan)*, 2(2), 141.
- Gandjar, I. G., & Rohman, A. (2007). *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar.
- Gritter, R. J., Bobbitt, J. M., & Schwarting, A. E. (1991). *Pengantar Kromatografi*



- Edisi Kedua*. Institut Teknologi Bandung.
- Hadisoebroto, G., & Budiman, S. (2019). Penetapan Kadar Asam Salisilat pada Krim Anti Jerawat yang Beredar di Kota Bandung dengan Metode Spektrotometri Ultra Violet. *Jurnal Kartika Kimia*, 2(1), 51–56.
- Hadriyati, A., Hartesi, B., & Fitri, S. (2021). Analisis Asam Retinoat Pada Krim Pemutih Malam Yang Beredar Di Klinik Kecantikan Kota Jambi Pada Kecamatan Jelutung. *Media Farmasi: Jurnal Ilmu Farmasi*, 17(1), 1.
- Harmita. (2015). *Analisis Fisikokimia Potensiometri & Spektroskopi*. EGC.
- Hostettmann, K., Hostettmann, M., & Marston, A. (1995). *Preparative Chromatography Techniques diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata* (pp. 9–11). ITB, Bandung.
- Ikawati, Z. (2010). *Cerdas Mengenali Obat*. Kanisius.
- Library.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23001333/>
- Mahpudin, R. (2016). Penetapan kadar asam salisilat pada krim anti jerawat yang beredar di kabupaten subang dengan metode spektrofotometri ultra violet *Skripsi*. Universitas Al-Ghifari.
- Manurung, D. M. (2012). *Formulasi Krim Tipe M/A dan A/M Repelan Minyak Atsiri Akar Wangi (Vetiveria zizanioidesi (L) Nash) dengan Evaluasi Sifat Fisisnya*. L, *Skripsi*, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Nursidika, P., Sugihartina, G., dan Fransiska, I. (2018). Analisis Asam Retinoat Dalam Krim Pemutih Yang Dijual Secara Online. *Jenderal*
- Achmad Yani Cimahi PINLITAMAS, 1(1), 9–20.
- Oktaviantri, D. E., Feladita, N., & Agustin, R. (2019). Identifikasi Hidrokuinon Dalam Sabun Pemutih Pembersih Wajah Pada Tiga Klinik Kecantikan Di Bandar Lampung Dengan Metode Kromatografi Lapis Tipis Dana Spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Analis Farmasi*, 4(2), 91–97.
- Pradana, M. S. A. (2020). *Penentuan Kesesuaian Kadar Tretinoin pada Sediaan Sampel Serum In-Used Kosmetik Menggunakan Metode HPLC (High Performance Liquid Chromatography) di PT Genero Pharmaceuticals, Skripsi*, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Puspitadewi, T. R. (2021). Pengaruh Asam Retinoat Dan Kelainan Bawaan Eksternal Pada Janin Di Masa Kehamilan. In *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952.
- Rubiyanto, D. (2016). *Teknik Dasar Kromatografi*. Deepublish.
- Saad, A. A., Dalming, T., & Lestari, K. (2015). Analisis Kualitatif Asam Retinoat Dengan Metode KLT Pada Sediaan Krim Pemutih Yang Beredar Di Pasar Limbung. *Penelitian Kesehatan Pelamonia Indonesia*, 02(1), 1–5.
- Sastrohamidjojo, H. (1991). *Kromatografi*. Liberty.
- Stahl, E. (1985). *Drug Analysis by Chromatography and Microscopy: a Practical Supplement to Pharmacopies, diterjemahkan oleh Padmawinata dan Iwang Soediro*. Institut Teknologi Bandung.
- Susanti, M., & Dachriyanus. (2017). *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi*. Lembaga Pengembangan Teknologi

- Wagner, H., Blatt, S., & Zgainski, E. (1984). *Plant Drug Analisis A Thin Layer Chromatography Atlas*. Springer-Verlag.
- Wardhani, Y. K., Styawan, A. A., & Mustofa, C. H. (2019). Analisis Kandungan Asam Retinoat Pada Sediaan Krim Malam Yang Beredar Di Toko X Kota Klaten Dengan Spektrofotometri UV-Vis. *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*, 10(2), 61–66.
- Widana, Y. (2011). *Bahan Pewarna Berbahaya pada Sediaan Kosmetika*. 5(3), 236–258.
- Zahra, N. C. A., Hasan, A. T. A. A. (2019). Combination Therapy with Hydroquinone, Tretinoin and Steroid for Treatment of Melasma in Iraqi patients of medicine . *Kerbala Journal of Pharmaceutical Sciences Number*, 2(January), 218–227.

bimfi.e-journal.id

Organized by:



Supported by:



Index by:

