



VOLUME 9

NOMOR 2

EDISI SEPTEMBER 2023

ISSN: 2356 4814



UNMAS DENPASAR

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MAHASARASWATI

DAFTAR ISI

Original Articles

Narrative Review: Cost Effectiveness of Using Antibiotics for Pneumonia in Indonesian Hospitals

Chandra Arifin, Abd Roriq
78-89

The SPF (Sun Protection Factor) Value Analysis of Gonda Plant (*Sphenoclea zeylanica* Gaertner) Extract Sunscreen Cream Using UV-Vis Spectrophotometry Method

Ni Putu Wintariani, Ni Kadek Vinka Lionita
90-95

The Effect of Using Propylene Glycol Penetration Enhancer on the Polyphenols Diffusion Rate in Red Dragon Fruit Peel Extract Gel (*Hylocereus polyrhizus*)

Rahmat Setiady Tasman, Arisanty Arisanty, Hendra Stevani
96-105

Phytochemical Profile and Antibacterial Activity of *Massoia aromatic* Becc., *Acorus calamus* L., and *Allium sativum* L. against Bacteria Causing Rhinosinusitis

I Made Sugata, I Kadek Darmo Suputra, Putu Emy Suryanti, Made G. Juniarta, I Gusti Agung Ayu Kartika
106-114

Mangrove-Derived Fungi as a Reservoir of Bioactive Secondary Metabolites Promising for Anticancer Leads: A Literature Review

Ni Kadek Ari Kristiani, I Putu Yogi Astara Putra, Ni Wayan Prasanthi Swarna Putri, Ni Putu Eka Leliqia, Nonye Treasure Ujam, Ni Putu Ariantari
115-126

Peel Off Mask Formulation of Red Dragon Fruit Extract (*Hylocereus lemairei* Hook.) and Corn Starch with Variation of Polyvinyl Alcohol (PVA) Concentration

Ni Made Dharma Shantini Suena, I Gusti Agung Ayu Kusuma Wardani, Ni Putu Udayana Antari
127-136

Total Flavonoid Content and Antioxidant Activity of Different Polarity Extracts from *Pereskia bleo* Leaves

Ni Made Dwi Mara Widayanti Nayaka, Erna Cahyaningsih, Maria Malida Vernandes Sasadara, Putu Era Sandhi Kusuma Yuda, Felia Riska Indriani
137-141

Consumer Characteristics Impact on Expected Medicine Information: Cross sectional study at Apotek Wulan Pekutatan

Gusti Bagus Krisna Arum Jati, Ni Putu Dewi Agustini, Ni Putu Udayana Antari
142-149

Phytochemical Screening and Antioxidant Activity of Orange Mistletoe (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) Leaf Extracts with n-Hexan and Ethanol Solvents

Ni Nyoman Wahyu Udayani, Putu Dony Saputra Wiguna, Erna Cahyaningsih, I Gusti Agung Ayu Kusuma Wardani
150-157

Effect of Giving Sea Cucumber (*Stichopus horrens*) on Weight Loss in Students of SMK Bintang Insani Tanjungpinang

Lili Sartika, Masyitah Novia Yanti, Ikha Rahardiantini, Ayu Trianingsih
158-162



SURAT KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS MAHASARASWATI DENPASAR
NO: 0483.2/E.005/FF-UNMAS/IV/2023

TENTANG

PENGANGKATAN TIM REVIEWER DAN EDITOR
JURNAL ILMIAH MEDICAMENTO EDISI SEPTEMBER TAHUN 2023

DEKAN FAKULTAS FARMASI

- Menimbang:**
- a. dalam rangka penyelenggaraan Tri Dharma Perguruan Tinggi, khususnya dalam pengelolaan jurnal ilmiah yang diterbitkan oleh Fakultas Farmasi, yaitu Jurnal Ilmiah Medicamento yang menggunakan sistem elektronik berbasis OJS (*Open Journal System*), dan proses review artikel diharuskan secara daring untuk mendukung proses publikasi civitas akademika fakultas, maka pada setiap terbitan jurnal perlu dikelola dengan baik, efektif, transparan dan bertanggungjawab;
 - b. bahwa sehubungan poin (a) di atas, maka perlu diterbitkan Surat Keputusan Dekan tentang Pengangkatan Tim *Reviewer* dan Editor Jurnal Ilmiah Medicamento Edisi September Tahun 2023.

- Mengingat:**
1. Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi;
 2. Peraturan Menteri Pendidikan Nasional Nomor 22 Tahun 2011 tentang Terbitan Berkala Ilmiah;
 3. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi;
 4. Keputusan Menteri Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor 150 Tahun 2019 tentang Izin Penyatuan Sekolah Tinggi Bahasa Asing Saraswati dan Akademi Farmasi Saraswati Denpasar ke Universitas Mahasaraswati Denpasar yang diselenggarakan oleh Yayasan Perguruan Rakyat Saraswati Pusat Denpasar;
 5. Surat Keputusan Yayasan Perguruan Rakyat Saraswati Pusat Denpasar Nomor 32 A Tahun 2019 tentang Penetapan Fakultas dan Program Studi di Universitas Mahasaraswati Denpasar;
 6. Surat Keputusan Dekan Nomor 004 Tahun 2021 tentang Organisasi dan Tata Kerja Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar

MEMUTUSKAN

Menetapkan:

- Pertama:** MENGESAHKAN TIM *REVIEWER* DAN EDITOR JURNAL ILMIAH MEDICAMENTO EDISI SEPTEMBER TAHUN 2023, sebagaimana terlampir dalam Keputusan ini, yang memiliki tugas dan tanggung jawab sebagaimana tertera dalam lampiran yang menjadi satu kesatuan dengan keputusan ini;

Program Studi (Prodi)

1. Prodi D III Farmasi Terakreditasi Baik Sekali (SK LAM-PTKes No.0672/LAM-PTKes/Akr/Dip/VIII/2022)
2. Prodi S1 Farmasi Terakreditasi Baik (SK LAM-PTKes No.0224/LAM-PTKes/Akr/Sar/III/2022)



UNIVERSITAS MAHASARASWATI DENPASAR
Fakultas Farmasi

Sekretariat: Jalan Kamboja No.11 A Denpasar 80223

Telp : (0361) 227992

Website : <http://www.farmasi.unmas.ac.id> , E-mail : farmasi@unmas.ac.id



Kedua: Keputusan ini berlaku sejak ditetapkan sampai tanggal **29 Februari 2024**;

Ketiga: Apabila ditemukan kekeliruan di kemudian hari, akan ditinjau kembali dan dilakukan perbaikan sebagaimana mestinya.

Ditetapkan : di Denpasar

Pada tanggal : 3 April 2023

Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar

Dekan,



Dr. apt. I Made Agus Sunadi Putra, S.Si., M.Biomed.
NPK. 08.77.17.488

Tembusan:

1. Ketua Unit Publikasi dan Dokumentasi Fakultas Farmasi Unmas Dps
2. Wakil Dekan Fakultas Farmasi Unmas Dps
3. Ketua Program Studi di Fakultas Farmasi Unmas Dps
4. Kepala Tata Usaha
5. Yang bersangkutan untuk dilaksanakan
6. Arsip

Program Studi (Prodi)

1. Prodi D III Farmasi Terakreditasi Baik Sekali (SK LAM-PTKes No.0672/LAM-PTKes/Akr/Dip/VIII/2022)
2. Prodi S1 Farmasi Terakreditasi Baik (SK LAM-PTKes No.0224/LAM-PTKes/Akr/Sar/III/2022)



UNIVERSITAS MAHASARASWATI DENPASAR
Fakultas Farmasi

Sekretariat: Jalan Kamboja No.11 A Denpasar 80223

Telp : (0361) 227992

Website : <http://www.farmasi.unmas.ac.id> , E-mail : farmasi@unmas.ac.id



Lampiran 1 : Surat Keputusan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Mahasarakswati Denpasar tentang Pengangkatan Tim *Reviewer* dan Editor Jurnal Ilmiah *Medicamento* Edisi September tahun 2023.

Nomor : 0483.2/E.005/FF-UNMAS/IV/2023

Tanggal : 3 April 2023

TIM REVIEWER DAN EDITOR JURNAL ILMIAH MEDICAMENTO
EDISI SEPTEMBER 2023

Advisory Board	Dr. apt. I Made Agus Sunadi Putra, S.Si., M.Biomed.	SCOPUS ID: 57209242447
	apt. Putu Era Sandhi Kusuma Yuda, S.Farm., M.Phil.	SCOPUS ID: 57223180886
	apt. Ni Nyoman Wahyu Udayani, S.Farm., M.Sc.	SCOPUS ID: 58563346400
Editor in Chief	apt. Ni Made Dharma Shantini Sueni, M.Sc.	SCOPUS ID: 58081503300
Editorial Board	Dr. apt. Ketut Agus Adrianta, S.Farm., M.Biomed. (Ikatan Apoteker Indonesia)	SCOPUS ID: 57209247272
	apt. Ni Made D. M. Widyani Nayaka, M.S.Farm. (Universitas Mahasarakswati Denpasar)	SCOPUS ID: 57216990097
	Dr. apt. Putu Oka Samirana, S.Farm. M.Sc. (Universitas Udayana)	SCOPUS ID: 57200004902
	Yohanes Bare, S.Pd., M.Si. (Universitas Nusa Nipa)	SCOPUS ID: 57203891132
	apt. Sara Surya, M.Sc. (Universitas Dharma Andalas)	SCOPUS ID: 57211274189
Reviewer Team	Prof. Dr. apt. Subagus Wahyuono, M.Sc. (Universitas Gadjah Mada)	SCOPUS ID: 6507915366
	Prof. Dra. apt. Tri Murti Andayani, Sp.FRS., PhD. (Universitas Gadjah Mada)	SCOPUS ID: 35193606600
	apt. Desak Ketut Ernawati., S.Si., M.Pharm., Ph.D. (Universitas Udayana)	SCOPUS ID: 24343532300
	Dr. apt. Nutrisia Aquariushinta Sayuti, M.Sc. (Poltekkes Kemenkes Surakarta)	SCOPUS ID: 57211482878
	Dr. apt. Erza Genatrika, S.Farm., M.Sc. (Universitas Muhammadiyah Purwokerto)	SCOPUS ID: 57200558727
	apt. Rosa Adelina, S.Farm., M.Sc. (Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah)	SCOPUS ID: 57200724296
	apt. Hilya Nur Imtihani, S.Farm., M.Farm. (Akademi Farmasi Surabaya)	SCOPUS ID: 57209507573
	apt. Dwi Arymbhi Sanjaya, S.Farm., M.Farm-Klin. (Universitas Mahasarakswati Denpasar)	SCOPUS ID: 57223183641
	apt. Maria Malida Vernandes Sasadara, S.Farm., M.P. (Universitas Mahasarakswati Denpasar)	SCOPUS ID: 57210285074
	Winni Nur Auli, S.Farm., M.S.Farm. (Institut Teknologi Bandung)	SCOPUS ID: 57218202622

Program Studi (Prodi)

1. Prodi D III Farmasi Terakreditasi Baik Sekali (SK LAM-PTKes No.0672/LAM-PTKes/Akr/Dip/VIII/2022)
2. Prodi S1 Farmasi Terakreditasi Baik (SK LAM-PTKes No.0224/LAM-PTKes/Akr/Sar/III/2022)



UNIVERSITAS MAHASARASWATI DENPASAR Fakultas Farmasi

Sekretariat: Jalan Kamboja No.11 A Denpasar 80223

Telp : (0361) 227992

Website : <http://www.farmasi.unmas.ac.id> , E-mail : farmasi@unmas.ac.id



apt. Risha Fillah Fithria, S.Farm., M.Sc (Universitas Wahid Hasyim)	SCOPUS ID: 57211335868
Susi Novaryatiin, S.Si., M.Si. (Universitas Muhammadiyah Palangka Raya)	SCOPUS ID: 57210638407
apt. Haiyul Fadhli, M.Si. (Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau)	SCOPUS ID: 58487773700
apt. Sefi Megawati, S.Farm., M.Sc. (Universitas Muhammadiyah A.R. Fachruddin Tangerang)	SINTA ID: 6152159
Anggra Paramita, S.T.P., M.S.Farm. (King Abdullah University of Science and Technology)	

**Operator dan
Web developer** : I Nyoman Hendra Tri Ardika

Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar
Dekan,



Dr. apt. I Made Agus Sunadi Putra, S.Si., M.Biomed.
NPK. 08.77.17.488

Program Studi (Prodi)

1. Prodi D III Farmasi Terakreditasi Baik Sekali (SK LAM-PTKes No.0672/LAM-PTKes/Akr/Dip/VIII/2022)
2. Prodi S1 Farmasi Terakreditasi Baik (SK LAM-PTKes No.0224/LAM-PTKes/Akr/Sar/III/2022)

1. **Narrative Review: Cost Effectiveness of Using Antibiotics for Pneumonia in Indonesian Hospitals**
Chandra Arifin, Abd Roriq
78-89
2. **The SPF (Sun Protection Factor) Value Analysis of Gonda Plant (*Sphenoclea zeylanica* Gaertner) Extract Sunscreen Cream Using UV-Vis Spectrophotometry Method**
Ni Putu Wintariani, Ni Kadek Vinka Lionita
90-95
3. **The Effect of Using Propylene Glycol Penetration Enhancer on the Polyphenols Diffusion Rate in Red Dragon Fruit Peel Extract Gel (*Hylocereus polyrhizus*)**
Rahmat Setiady Tasman, Arisanty Arisanty, Hendra Stevani
96-105
4. **Phytochemical Profile and Antibacterial Activity of *Massoia aromatic* Becc., *Acorus calamus* L., and *Allium sativum* L. against Bacteria Causing Rhinosinusitis**
I Made Sugata, I Kadek Darmo Suputra, Putu Emy Suryanti, Made G. Juniarta, I Gusti Agung Ayu Kartika
106-114
5. **Mangrove-Derived Fungi as a Reservoir of Bioactive Secondary Metabolites Promising for Anticancer Leads: A Literature Review**
Ni Kadek Ari Kristiani, I Putu Yogi Astara Putra, Ni Wayan Prasanthi Swarna Putri, Ni Putu Eka Leliqia, Nonye Treasure Ujam, Ni Putu Ariantari
115-126
6. **Peel Off Mask Formulation of Red Dragon Fruit Extract (*Hylocereus lemairei* Hook.) and Corn Starch with Variation of Polyvinyl Alcohol (PVA) Concentration**
Ni Made Dharma Shantini Sueni, I Gusti Agung Ayu Kusuma Wardani, Ni Putu Udayana Antari
127-136
7. **Total Flavonoid Content and Antioxidant Activity of Different Polarity Extracts from *Pereskia bleo* Leaves**
Ni Made Dwi Mara Widayanti Nayaka, Erna Cahyaningsih, Maria Malida Vernandes Sasadara, Putu Era Sandhi Kusuma Yuda, Felia Riska Indriani
137-141
8. **Consumer Characteristics Impact on Expected Medicine Information: Cross sectional study at Apotek Wulan Pekutatan**
Gusti Bagus Krisna Arum Jati, Ni Putu Dewi Agustini, Ni Putu Udayana Antari
142-149
9. **Phytochemical Screening and Antioxidant Activity of Orange Mistletoe (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) Leaf Extracts with n-Hexan and Ethanol Solvents**
Ni Nyoman Wahyu Udayani, Putu Dony Saputra Wiguna, Erna Cahyaningsih, I Gusti Agung Ayu Kusuma Wardani
150-157
10. **Effect of Giving Sea Cucumber (*Stichopus horrens*) on Weight Loss in Students of SMK Bintan Insani Tanjungpinang**
Lili Sartika, Masyitah Novia Yanti, Ikha Rahardiantini, Ayu Trianingsih
158-162

Narrative Review: Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik untuk Penyakit Pneumonia di Rumah Sakit Indonesia

Narrative Review: Cost-effectiveness of Antibiotic Use for Pneumonia in Indonesian Hospitals

Chandra Arifin¹, Abd Roriq¹

¹Akademi Kesehatan Arga Husada, Kediri, Indonesia.

Diajukan: 06-08-2022

Direview: 22-07-2023

Disetujui: 29-08-2023

Kata Kunci: Analisis efektivitas biaya, antibiotik, pneumonia.

Keywords: antibiotics, cost effectiveness analysis, pneumonia.

Korespondensi:

Chandra Arifin

chandraarifin49@gmail.com



Lisensi: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2023 Penulis

Abstrak

Pneumonia merupakan infeksi peradangan pernafasan akut yang disebabkan oleh mikroorganisme. Infeksi ini dapat terjadi baik dari kalangan balita hingga lansia dan jika tidak dengan baik maka proses peradangan pernafasan akut akan berlanjut hingga mampu menyebabkan berbagai komplikasi infeksi. Hingga saat ini banyak pilihan terapi antibiotik untuk penanganannya tetapi belum menjamin efektivitas baik secara terapi dan biaya. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui analisis efektivitas dan efisiensi biaya pengobatan pneumonia di Rumah Sakit Indonesia. Metode yang dilakukan dengan pendekatan literatur review yakni *Narrative Review* terkait dengan artikel dengan analisis efektivitas biaya atau *Cost-effectiveness analysis* dari pengobatan pneumonia yang telah dipublikasikan dalam bentuk artikel penelitian. Pencarian artikel menggunakan tiga database yakni Google scholar, Pubmed, dan Garuda-Dikti. Kemudian dilakukan tahap seleksi atau skrining literatur dengan membaca judul, abstrak, dan dilanjutkan fulltext dari artikel penelitian yang didapat. Hasil penelitian didapatkan 14 artikel penelitian sesuai kriteria inklusi dan eksklusi mengenai efektivitas biaya pengobatan pneumonia. Dari data penelitian dapat disimpulkan bahwa antibiotik sefotaksim banyak diresepkan dan paling *cost-effective* dengan perhitungan ACER. Namun nilai ACER dipengaruhi oleh pemberian obat setiap pasien yang berbeda, efektivitas terapi pengobatan, biaya yang dikeluarkan oleh pasien atau *direct medical cost*.

Abstract

Pneumonia is an acute inflammatory respiratory infection caused by microorganisms. This infection can occur from both toddlers to the elderly and if not properly then the acute respiratory inflammation process will continue to be able to cause various infectious complications. Until now, there are many choices of antibiotic therapy for their treatment, but they have not guaranteed their effectiveness both therapeutically and cost-effectively. The purpose of this study was to analyze the effectiveness and efficiency of pneumonia treatment costs in Indonesian Hospitals. The method used is a literature review approach, namely *Narrative Review* related to articles with cost-effectiveness analysis or *Cost-effectiveness analysis* of pneumonia treatment that have been published in the form of research articles. Search articles using three databases, namely Google Scholar, Pubmed, and Garuda-Dikti. Then the selection stage or literature screening was carried out by reading the title, abstract, and continued with the full text of the research article obtained. The results obtained 14 research articles according to the inclusion and exclusion criteria regarding the cost-effectiveness of pneumonia treatment. From the research data, it can be concluded that the antibiotic cefotaxime is widely prescribed and the most cost-effective according to the ACER calculation. However, the ACER value is influenced by different drug administration for each patient, the effectiveness of treatment therapy, the costs incurred by the patient or direct medical costs.

Cara mensitasi artikel:

Arifin, C., Roriq, A. (2023). *Narrative Review: Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik untuk Penyakit Pneumonia di Rumah Sakit Indonesia*. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 9(2), 78-89. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.4827>

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan salah satu penyakit penyebab utama pada pasien rawat inap serta menjadi masalah serius karena jika tidak ditangani dengan baik maka proses peradangan pernafasan akut akan berlanjut dan menyebabkan berbagai komplikasi infeksi (Ramirez *et al.*, 2017; Smith *et al.*, 2021). Infeksi Pneumonia dapat menyerang pada usia balita hingga lanjut usia (Wo'jkowska-Mach *et al.*, 2013; Osman *et al.*, 2021). Penyakit pneumonia di Indonesia pada tahun 2010 menduduki peringkat 10

besar sebagai penyakit rawat inap dengan Crude Fatality Rate (PDPI, 2020). Prevalensi terjadinya kejadian pneumonia di Indonesia berdasarkan data Kemenkes 2014 jumlah penderita pneumonia berkisar 23-27 % dan penyebab kematian atau mortality akibat infeksi ini sebesar 1,19 persen (Rusmini, 2016). Kemudian prevalensi penyakit pneumonia pada anak atau balita memiliki prevalensi yang cukup tinggi di Indonesia. Data Kemenkes tahun 2017 pneumonia menempati urutan ke-2 setelah diare penyebab kematian atau mortality terutama pada usia < 5

tahun. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdes) tahun 2013 prevalensi pneumonia pada bayi 23,8% dan pneumonia pada balita 15,5%.

Berdasarkan terjadinya infeksi pneumonia diklasifikasikan menjadi 2 yakni pneumonia komunitas atau *Community-acquired Pneumonia* (CAP) dan pneumonia didapat di rumah sakit atau *Hospital-acquired Pneumonia* (HAP) (Bartolf dan Cosgrove, 2016; Azmi *et al.*, 2016). Infeksi pneumonia pada manusia disebabkan oleh mikroorganisme (virus, bakteri, jamur, dan parasit) yang terjadi peradangan parenkim paru di alveolus dan jaringan intersisial. Secara primer infeksi ini disebabkan oleh bakteri dan dilanjutkan oleh virus. Bakteri gram-positif yakni *Streptococcus pneumoniae* penyebab tersering pneumonia (Musher *et al.*, 2018). Bakteri *S. pneumoniae* dapat menimbulkan terjadinya infeksi pneumonia pada saluran pernafasan atas diawali dengan adhesi atau perlekatan pada sel inang, dilanjutkan proses kolonisasi dan replikasi yang kemudian dapat menyebabkan proses penghancuran sel yang terinfeksi (Thanassi *et al.*, 2012; Mungia *et al.*, 2018; Fa'idha dkk, 2020).

Diagnosis klinis untuk infeksi pneumonia didasarkan dengan anamnesis, gejala klinis, foto toraks. Penemuan kuman penyebab terjadi infeksi adalah hal yang sulit dan membutuhkan waktu lama. Terapi empiris yang dilakukan sejak kedatangan pasien merupakan hal utama. Antibiotik seftriakson dan sefotaksim menjadi terapi pengobatan pneumonia berdasarkan mikroorganisme yang menginfeksi (PDPI, 2014). Selain itu, penting dalam identifikasi mikroba patogen kausatif yang bertujuan memberikan konfirmasi ketepatan waktu dan mengurangi penggunaan antibiotik yang tak perlu digunakan. Diagnosis serta tatalaksana pneumonia saat ini menjadi hal yang rumit dikarenakan beberapa kondisi diantaranya pasien berusia lanjut, kondisi immunocompromised, komorbid penyerta, resistensi bakteri (Mattila *et al.*, 2014; Irawan dkk, 2019).

Studi farmakoekonomi dalam kaitan tersebut memiliki peran yang sangat penting dalam analisis pengobatan dan terapi suatu pelayanan kesehatan (Musdalipah dkk, 2018). Salah satunya adalah analisis efektivitas biaya atau *Cost effectiveness analysis* (CEA). Analisis CEA digunakan dalam menilai serta memilih pengobatan terbaik pada beberapa pilihan terapi dengan tujuan sama (Rasmaladewi dkk, 2020). Untuk menentukan analisis ini perlu adanya data tentang

biaya pengobatan dan parameter efektivitas dari pengobatan atau outcome pengobatan (Khoiriyah dkk, 2018). Hasil dari analisis CEA digambarkan dalam rasio seperti *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER). ACER menggambarkan total dari biaya suatu program atau intervensi dibagi dengan efektivitas atau outcome klinik yang dihasilkan (Siregar dkk, 2020; Hastuti dkk, 2022).

Berdasarkan uraian di atas pentingnya dilakukan *Narrative Review* bertujuan dalam mengetahui analisis efektivitas dan efisiensi biaya pengobatan pneumonia di Rumah Sakit Indonesia dengan analisis CEA dengan metode ACER. Sehingga diharapkan literatur review ini, dapat bermanfaat terutama dalam mengetahui obat mana yang lebih *cost-effective* serta dapat meningkatkan nilai efisiensi dan efektivitas menguntungkan bagi Rumah Sakit.

METODE PENELITIAN

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi yang digunakan dalam Narrative Review ini diantaranya; artikel penelitian yang dipublikasikan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2012-2022), pasien pneumonia, artikel penelitian berbahasa Indonesia dan Inggris yang memuat tentang efektivitas dan biaya pengobatan dari pasien pneumonia. Kemudian kriteria eksklusi diantaranya; artikel penelitian yang memuat selain bahasa Inggris dan Indonesia, artikel hasil review, artikel tidak *full text* dan tidak bisa diakses.

Strategi pencarian dan seleksi artikel

Pencarian artikel penelitian menggunakan tiga database diantaranya Google scholar, Pubmed, Garuda-Dikti pada bulan Juli 2022. Kata kunci pencarian atau keywords yang digunakan dalam menemukan artikel penelitian relevan dengan topik review ini diantaranya penyakit pneumonia, resistensi antibiotik, *cost-effectiveness analysis*/CEA, *average cost effectiveness ratio*/ACER, studi farmakoekonomi, rumah sakit Indonesia. Artikel penelitian yang diperoleh selanjutnya dilakukan tahap seleksi atau skrining literatur dengan membaca judul, abstrak dan dilanjutkan *full text* yang disesuaikan pada kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kemudian artikel penelitian yang relevan dengan topik review ini disajikan dalam bentuk tabel pembahasan.

Metode

Literatur review ini menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) guideline (Selcuk, 2019; Snyder, 2019). Diagram PRISMA dapat diakses pada website <http://www.prisma-statement.org/>

Analisis data

Data penelitian atau artikel penelitian, dianalisis dengan Meta-Analisis yakni dengan mendiskripsikan dan memberikan hasil relevan dengan studi dan dipaparkan secara singkat berupa tabel hasil pencarian artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kriteria dan karakteristik artikel

Setelah dilakukan pencarian artikel penelitian yang relevan dengan topik dari 3 database yakni Google-Scholar, PubMed, Garuda-Dikti ditemukan 14 artikel penelitian. Dengan menggunakan PRISMA guideline 14 artikel tersebut diantaranya 7 artikel penelitian dari Google-Scholar, 5 artikel penelitian dari Garuda-Dikti, dan 2 artikel penelitian lainnya dari PubMed (**Gambar 1**). Kemudian dari masing-masing artikel penelitian yang ditemukan terpublikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (**Gambar 2**).

Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin dan usia

Berdasarkan **Tabel 1**, menunjukkan bahwa pneumonia dapat menginfeksi baik dari kalangan balita hingga lansia. Pneumonia pada balita dan anak dapat terjadi disebabkan karena sistem imunitas belum sempurna, hal ini dapat menyebabkan daya tubuh yang rentan terhadap penyakit infeksi terutama pneumonia karena lubang pernapasan masih sempit. Dari distribusi jenis kelamin pneumonia pada balita atau anak didominasi oleh laki-laki (Musdalipah dkk, 2018; Lestari dkk, 2019; Rasmaladewi dkk, 2020). Menurut penelitian Sumiyati (2015), bahwasanya balita berjenis kelamin laki-laki memiliki diameter saluran pernapasan lebih kecil dibandingkan perempuan. Organ paru-paru perempuan memiliki daya hambat aliran udara lebih rendah dan daya aliran udara lebih tinggi. Sehingga hal ini menyebabkan organ paru-paru terlindung dari infeksi (Nalang dkk, 2018; Rasmaladewi dkk, 2021). Kemudian kekebalan imun perempuan lebih tinggi

karena respon mediator inflamasi yakni Th1 bekerja lebih baik (Siregar dkk, 2020).

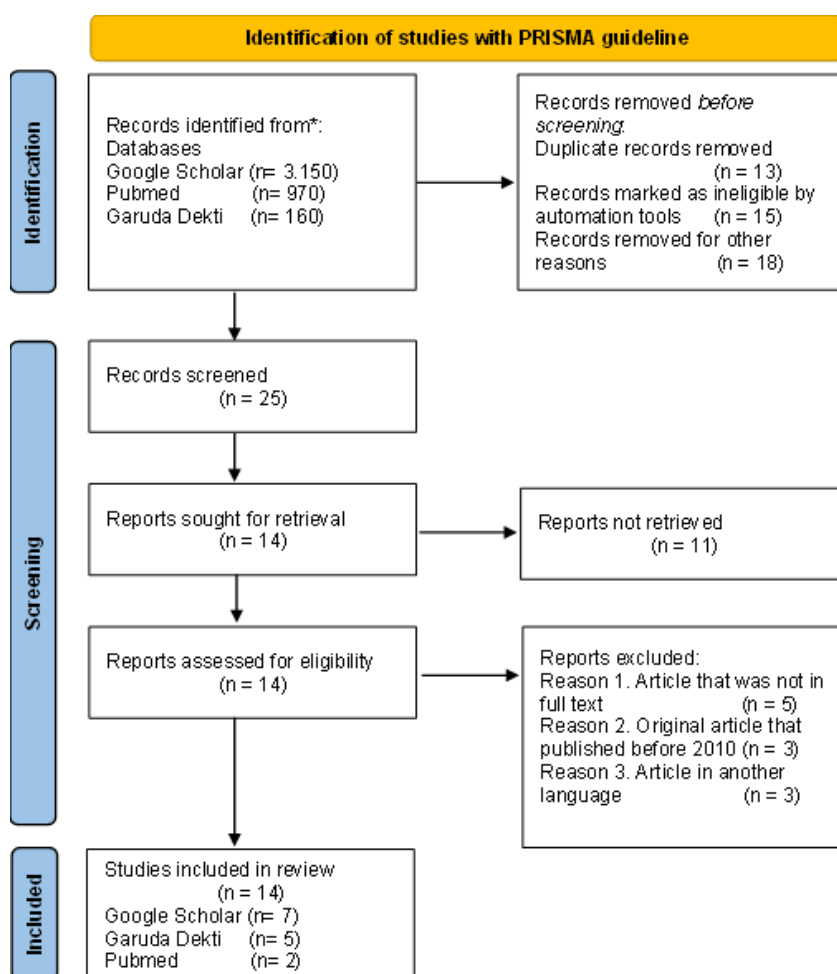
Infeksi pneumonia yang terjadi pada usia dewasa dan lansia juga didominasi oleh jenis kelamin laki-laki. Hal ini disebabkan karena laki-laki memiliki kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol lebih tinggi dibandingkan perempuan. Kebiasaan ini dapat mengganggu transportasi mukosiliar dan sistem pertahanan seluler. Sehingga dapat menyebabkan resiko peningkatan kolonisasi mikroorganisme, gangguan refleks batuk (PDPI, 2014; Lanaya dkk, 2021; Farida *et al.*, 2022). Pneumonia pada lansia disebabkan karena perubahan anatomi fisiologi yang berpengaruh pada cadangan fungsional organ paru-paru, kemampuan penurunan sistem imun dalam mengatasi infeksi saluran pernafasan karena proses penuaan (Takahasi *et al.*, 2013). Tetapi hasil kasus pneumonia pada penelitian Lukita dkk (2019) dan Putri *et al* (2020), kasus pneumonia didominasi oleh perempuan dikarenakan adanya faktor-faktor rentan terhadap infeksi pneumonia diantaranya PPOK, alkohol, gagal jantung, diabetes, permasalahan sistem imun, kanker dll (Hastuti dkk, 2022).

Distribusi biaya medis langsung atau *direct medical cost*

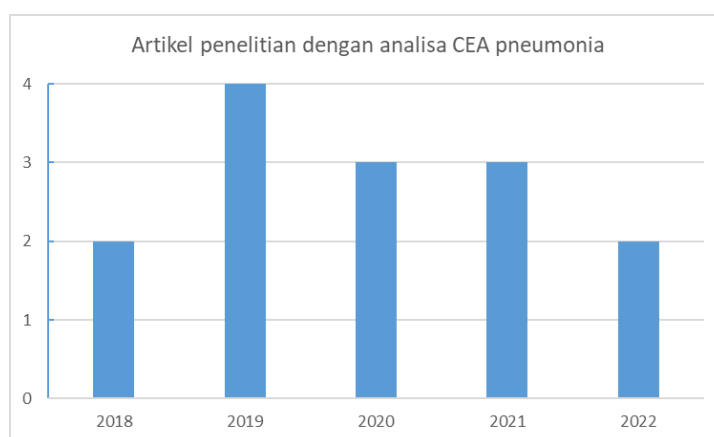
Analisis biaya medis langsung yang dimaksud adalah komponen dan besar biaya terapi yang dikeluarkan pasien pneumonia meliputi komponen biaya antibiotik dan non antibiotik, biaya laboratorium, biaya konsultasi, biaya rawat inap. Pada **Tabel 1**, dan **Gambar 3**, menunjukkan bahwa setiap pasien memiliki perbedaan biaya medis langsung atau *direct medical cost*, hal ini disebabkan karena setiap pasien mendapatkan atau menerima tindakan medis yang tak sama seperti perbedaan rawat inap pada kelompok antibiotik. Pada penelitian Fatin dkk. (2019), yang dilakukan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung memiliki biaya medis langsung terbanyak yakni untuk antibiotik azitromisin-seftriakson Rp. 6.903.169 lebih tinggi dibandingkan azitromisin-sefotaksim Rp. 4.227.714. Sementara penelitian yang dilakukan oleh Siregar dkk. (2020) di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta memiliki biaya medis langsung terkecil dibandingkan penelitian lainnya yakni antibiotik seftriakson Rp. 209.870,71 dan sefotaksim Rp. 195.716. Perbedaan biaya medis langsung dari setiap pengobatan pneumonia adalah perbedaan kelas rawat inap pasien

sehingga biaya yang dikeluarkan semakin banyak untuk mendapatkan fasilitas lengkap, lama perawatan

pasien yang singkat menggunakan antibiotik, dan biaya penunjang lainnya.



Gambar 1. Diagram Prisma guideline



Gambar 2. Tahun publikasi artikel penelitian

Distribusi efektivitas terapi pengobatan pneumonia

Gambar 4. distribusi pengobatan pneumonia pada pasien anak dan dewasa penggunaan antibiotik yang banyak diresepkan adalah seftriakson, sefotaksim, gentamisin, levofloksacin, dan dilanjutkan

dengan penggunaan terapi kombinasi. Seftriakson dan sefotaksim adalah golongan antibiotik sefosporin generasi tiga yang banyak diresepkan dan memiliki spektrum mirip namun memiliki perbedaan dalam ikatan protein serta waktu paruh. Kedua golongan ini termasuk *broad spectrum* dengan aktivitas baik

terhadap bakteri gram negatif dan positif terutama dalam melawan *S. pneumoniae* dan memiliki potensi toksisitas rendah (Nalang dkk, 2018; Eljaaly *et al.*, 2019). Terapi kombinasi dengan azitromisin digunakan karena memiliki efek imunomodulator pada sel epitel (Nie *et al.*, 2014). Gentamisin diresepkan untuk pengobatan pneumonia karena mampu melawan bakteri gram negatif yang sensitif seperti infeksi saluran pernapasan dengan mengganggu sintesis protein (Dewi dkk, 2021). Ampicilin obat selanjutnya yang mempunyai efek dalam menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu dinding sel bakteri. Antibiotik ini dianjurkan untuk terapi empirik pada anak dan untuk menghindari resistensi pemberian tidak boleh digunakan di rumah sakit tanpa ada keluhan (Wahidah dkk, 2020). Kemudian antibiotik

levofloksacin merupakan golongan *respiratory* fluoroquinolon yang direkomendasikan ketika level evidenci tinggi (Lee *et al.*, 2018). Levofloksacin dapat berinteraksi dengan methylprednisolon menyebabkan efek samping artropati dan tendinitis (Raini, 2016; Farida dkk, 2020). Pengobatan pneumonia dengan *extended empiric* yang dimaksud adalah terapi empiris luas sebelum ditentukan terapi antibiotik definitif berdasarkan hasil kultur dan terapi kelanjutan antibiotik empiris (Lukitasari dkk, 2019). Perbedaan tingkat efektivitas terapi untuk pengobatan pneumonia disebabkan beberapa faktor diantaranya nilai kadar leukosit dalam tubuh, lama perawatan, pemberian obat setiap pasien yang berbeda, perbedaan fungsi organ tubuh, dan sistem enzim (Andayani 2013; Wildan dkk, 2018).

Tabel 1. *Critical appraisal* artikel

Penulis	Lokasi dan tahun	Jumlah sampel	Karakteristik subjek	Hasil atau Kesimpulan
Rasmala Dewi, Medi Andriani, Savika Putri Oktaviazmi	Rumah Sakit X di Provinsi Jambi, 2020	n = 31 pasien	Usia 1 bulan-18 tahun Jenis kelamin Laki-laki (11 pasien) Perempuan (19 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia anak	- Antibiotik gentamisin memiliki nilai ACER lebih rendah yakni Rp. 3.482 dibandingkan dengan seftriakson Rp. 4.878. - Terapi efektivitas antibiotik gentamisin lebih tinggi (85,71%) dibandingkan seftriakson (76,47%). - Biaya <i>direct medical cost</i> per pasien pada antibiotik seftriakson Rp. 373.058 dan gentamicin Rp. 298.500. - Terapi antibiotik gentamisin lebih <i>cost-effective</i>.
Amelia Nalang, Gayatri Citraningtyas, Widya Astuty Lolo	RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, 2018	n = 40 pasien	Usia 0 - 5 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (24 pasien) Perempuan (16 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia anak	- Antibiotik sefotaksim memiliki nilai ACER lebih rendah yakni Rp. 35.428 dibandingkan dengan seftriakson Rp. 44.545. - Terapi efektivitas antibiotik sefotaksim lebih tinggi (100%) dibandingkan antibiotik seftriakson (85%). - Biaya <i>direct medical cost</i> per pasien pada antibiotik sefotaksim Rp. 3.542.812 dan antibiotik ceftriaksone Rp. 3.786.350. - Antibiotik sefotaksim lebih <i>cost-effective</i>.
Musdalipah, Muh.Azdar Setiawan, Eria Santi	RSUD Kab.Bombana, 2016	n = 30 pasien	Usia 0 - 5 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (16 pasien) Perempuan (14 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia anak	- Nilai ACER antibiotik sefotaksim Rp. 36.923 lebih rendah daripada gentamisin Rp. 38.081. - Terapi efektivitas penggunaan antibiotik sefotaksim 81,25% dan gentamisin 85,71%. - Biaya <i>direct medical cost</i> per pasien pada antibiotik sefotaksim Rp. 3.000.000 dan antibiotik gentamisin Rp. 3.264.000. - Antibiotik sefotaksim lebih <i>cost-effective</i>.

Penulis	Lokasi dan tahun	Jumlah sampel	Karakteristik subjek	Hasil atau Kesimpulan
Mia N. A. Fatin, Cherry Rahayu, Auliya A. Suwantika	RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, 2019	n = 22 pasien	Usia > 60 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (14 pasien) Perempuan (8 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia lanjut usia	• Nilai ACER pada kombinasi antibiotik azitromisin-seftriakson Rp2.987 sedangkan azitromisin-sefotaksim Rp. 2.853. • Nilai biaya medik langsung dari kombinasi azitromisin-seftriakson Rp. 6.903.169 dan azitromisin-sefotaksim Rp. 4.227.714. • Rata-rata lama rawat inap terapi antibiotik azitromisin-sefotaksim 5,4 hari sedangkan azitromisin-seftriakson 5,9 hari. • Kombinasi antibiotik azitromisin-sefotaksim lebih <i>cost-effective</i>.
Nita Tanti Wulandari, Ening Listyanti, Niken Dyahariesti, Agitya Resti Erwi	Rumah Sakit Paru Dr. Ario Wirawan Salatiga Jawa Tengah, 2019	n = 30 pasien	Usia 0 - 5 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (13 pasien) Perempuan (17 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia anak	• Nilai ACER pada kelas VIP dengan kombinasi seftriakson + sefiksim Rp. 615.177 dan sefotaksim + gentamisin Rp. 810.773 lebih tinggi dibandingkan kelas lainnya (kelas I, II, dan III). • Biaya medik langsung antibiotik seftriakson Rp. 1.117.500, sefotaksim Rp. 1.166.859, kombinasi sefotaksim +gentamisin Rp. 2.115.773, sefotaksim e+sefiksim Rp. 1.501.278, dan seftriakson+sefiksim Rp. 1.685.795. • Rata-rata lama rawat inap terapi antibiotik seftriakson 6 hari, sefotaksim 4,5 hari, kombinasi sefotaksim +gentamisin 3,33 hari, sefotaksim +sefiksim 4,25 hari, seftriakson+sefiksim 4 hari. • Terapi paling <i>cost-effective</i> di ruang VIP kombinasi antibiotik seftriakson+sefiksim, ruang kelas I sefotaksim +gentamisin, ruang kelas II dan III sefotaksim.
Monica Dewi Lestari, Gayatri Citraningtyas, Hosea Jaya Edy	Rumah Sakit Bhayangkara Manado, 2019	n = 22 pasien	Usia 0 - 5 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (5 pasien) Perempuan (17 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia anak	• Nilai ACER antibiotik seftriakson Rp. 503.872 dan gentamisin Rp. 436.692. • Rata-rata lama rawat inap terapi antibiotik seftriakson 4,41 hari sedangkan gentamisin 6,3 hari. • Biaya medik langsung/direct medical per pasien untuk antibiotik seftriakson Rp. 2.222.078 lebih rendah dibandingkan gentamicin Rp. 2.751.165. • Antibiotik seftriakson lebih <i>cost-effective</i>.
Rasmaladewi, Mukhlis Sanuddin, Maratus Shaleha	RSUD Raden Mattaher Jambi, 2018	n = 31 pasien	Usia 0 - 14 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (18 pasien) Perempuan (13 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia anak	• Antibiotik seftriaksone memiliki nilai ACER lebih besar yakni Rp. 8.135,78 dibandingkan dengan ampicillin Rp. 6.644,49. • Persentase efektivitas antibiotik seftriakson 70,58% dan ampicillin 85,71%. • Biaya medik langsung antibiotik seftriakson Rp. 574.223 dan ampicillin Rp. 569.500. • Antibiotik ampicilin lebih <i>cost-effective</i>.

Penulis	Lokasi dan tahun	Jumlah sampel	Karakteristik subjek	Hasil atau Kesimpulan
H N Siregar, I Prabowo, Y H Hadiwardjo	Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta, 2017 - 2018	n = 70 pasien	Usia 0 – 48 bulan Jenis Kelamin Laki-laki (5 pasien) Perempuan (17 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia balita	- Antibiotik seftriakson memiliki nilai ACER lebih besar yakni Rp 111.295,06 dibandingkan dengan sefotaksim Rp 88.926,39. - Rata-rata lama rawat inap terapi antibiotik seftriakson 7,62 hari sedangkan sefotaksim 6,51 hari.. - Efektivitas terapi antibiotik seftriakson 66% dan sefotaksim 77%. - Biaya medik langsung untuk antibiotik seftriakson Rp209.870,71 dan sefotaksim Rp195.716,03 - Antibiotik sefotaksim lebih <i>cost-effective</i>.
Septianita Hastuti, Zainul Islam, Zamzamy Amaliah, Dandung Ruskar	Unit Rawat Inap RS X, 2020	n = 83 pasien	Usia ≥ 18 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (35 pasien) Perempuan (48 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia dewasa	- Nilai ACER pada antibiotik seftriakson tunggal Rp. 281.113/hari dan antibiotik seftriakson dengan kombinasi lain Rp. 720.276/hari. - Efektivitas terapi antibiotik seftriakson tunggal 54,28 % dan kombinasi seftriakson dengan antibiotik lain 43,75%. - Biaya medik langsung antibiotik seftriakson tunggal Rp. 3.213.130 dan kombinasi seftriakson Rp. 4.501.731. - Antibiotik seftriakson tunggal lebih <i>cost-effective</i>.
Dela Lanaya, Yusi Anggraini, Prih Sarnianto	RSUD Depati Hamzah Kota Pangkalpinang, 2019	n = 85 pasien	Usia > 65 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (50 pasien) Perempuan (35 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia dewasa	- Nilai ACER antibiotik seftriakson Rp. 36.453 dan sefotaksim Rp. 53.229. - Rata-rata lama rawat inap pada antibiotik seftriakson 5,9 hari dan sefotaksim 6,1 hari. - Efektivitas terapi antibiotik seftriakson 61,6% sedangkan sefotaksim 38,4%. - Biaya medis langsung seftriakson Rp. 1.786.202 dan sefotaksim Rp. 1.596.877. - Antibiotik seftriakson lebih <i>cost-effective</i>.
Ivana Shafira Putri, Rebriarina Hapsari, V Rizke Ciptaningtyas	Rumah Sakit Nasional Diponegoro Semarang, 2019	n = 15 pasien	Usia > 18 tahun dan <65 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (3 pasien) Perempuan (12 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia dewasa	- Kategori antibiotik <i>appropriate</i> memiliki efektivitas terapi 73,3% dibandingkan kategori <i>inappropriate</i> 26,7%. - Rata-rata lama rawat kategori antibiotik <i>appropriate</i> 3,27 hari dan kategori <i>inappropriate</i> 6 hari. - Biaya medis langsung antibiotik <i>appropriate</i> Rp. 3.980.677 dan kategori <i>inappropriate</i> Rp.6.696.050. - Dengan metode Gyseen kategori antibiotik <i>appropriate</i> lebih <i>cost effective</i>.
Sri Suratini, Rani Sauriasari, Firzawati Hamadah, Tri Kusumaeni	Rumah Sakit Persahabatan Jakarta, 2016	n = 100 pasien	Usia 18-60 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (51 pasien) Perempuan (49 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia dewasa	- Biaya medis langsung kombinasi antibiotik seftriakson-azithromycin Rp. 6.494.998 lebih tinggi dibandingkan levofloksacin tunggal Rp. 5.444.242. - Nilai ACER kombinasi antibiotik seftriakson-azithromycin 68.153% sedangkan levofloksacin 56.011%. - Persentase tingkat efektivitas terapi kombinasi antibiotik seftriakson-

Penulis	Lokasi dan tahun	Jumlah sampel	Karakteristik subjek	Hasil atau Kesimpulan
Yeni Farida, Qisty Aulia Khoiry, Muchtar Hanafi, Maryani	Rumah Sakit Universitas Surakarta Jawa Tengah, 2018	n = 66 pasien	Usia > 65 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (48 pasien) Perempuan (28 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia dewasa	- azithromycin 95,3% lebih rendah dibandingkan levofloksacin 97,2%. - Antibiotik levofloksacin tunggal lebih <i>cost effective</i>. - Efektifitas terapi berdasarkan CAP <i>severity level (high)</i> pada antibiotik levofloksacin 80%, seftriakson 66,7%, kombinasi seftriakson +azithromycin 50%. - Nilai ACER antibiotik levofloksacin Rp. 14.570, seftriakson Rp. 26.868, kombinasi seftriakson +azithromycin Rp. 27.149. - Biaya medik langsung antibiotik levofloksacin Rp. 1.408.936, seftriakson Rp. 2.103.743, kombinasi seftriakson +azithromycin Rp. 1.878.729. - Antibiotik levofloksacin tunggal lebih <i>cost effective</i>
Nurraza Lukitasari, Maksum Radji, Alfina Rianti	RSUP Fatmawati Jakarta, 2018	n = 67 pasien	Usia 19-60 tahun Jenis Kelamin Laki-laki (31 pasien) Perempuan (36 pasien) Jenis pneumonia Pneumonia dewasa	- Nilai ACER pada antibiotik <i>extended empiric</i> Rp. 256.896,36 lebih rendah dibandingkan antibiotik dualterapi Rp. 609.505,56. - Efektivitas terapi antibiotik <i>extended empiric</i> 69,23% dan antibiotik dual terapi 60,71%. - Biaya medis langsung per pasien untuk antibiotik <i>extended empiric</i> Rp. 177.258,49 dan antibiotik dualterapi Rp. 371.798,39. - Antibiotik <i>extended empiric</i> lebih <i>cost effective</i>

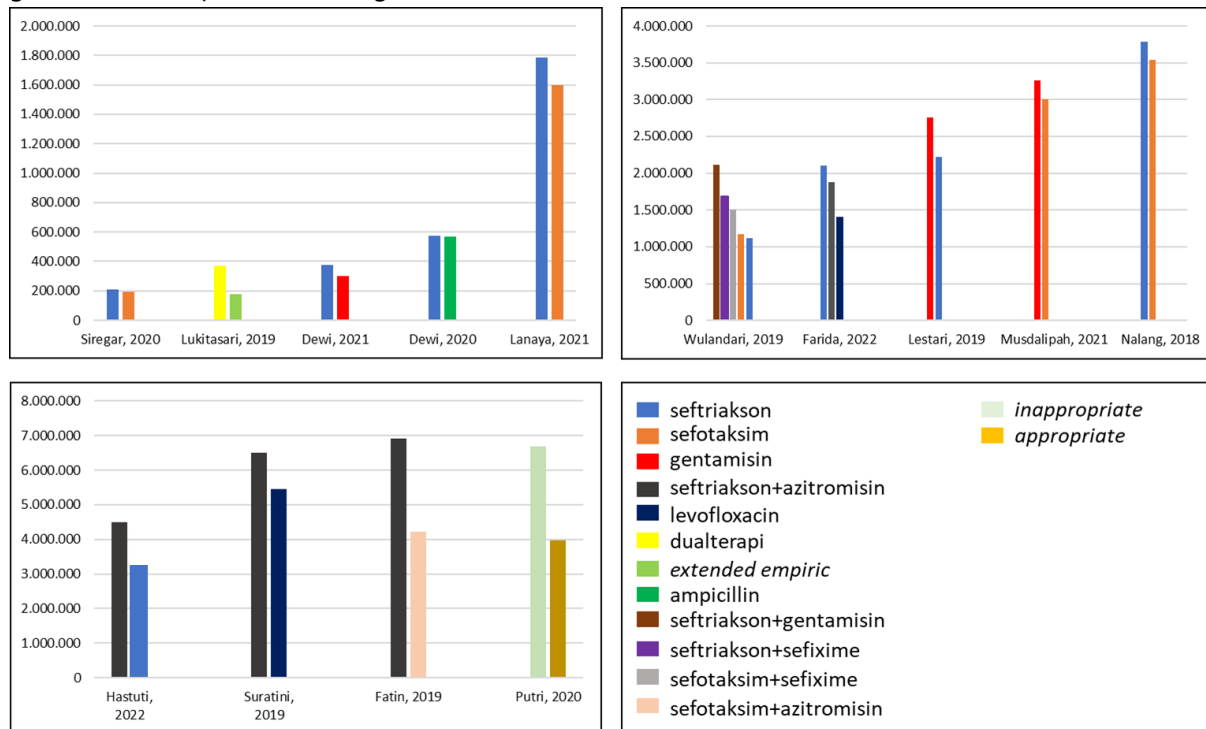
Distribusi efektivitas biaya pasien pneumonia

Analisis efektivitas biaya atau *cost effectiveness analysis* (CEA) merupakan hal yang penting dalam menjadi parameter penting untuk mengurangi biaya obat-obatan, mengurangi kebutuhan rawat inap, mendapatkan sumber daya yang lebih ekonomis. Sehingga dapat dilakukan langkah kebijakan dalam memilih kemungkinan pengobatan terbaik dari suatu penyakit di antara alternatif lainnya (Andayani, 2013; Setiawati dkk, 2017). Salah satu metode yang dapat dilakukan untuk analisis efektivitas biaya dengan perhitungan *Average Cost Effectiveness* (ACER). Perhitungan ACER dilakukan berdasarkan rasio antara biaya dan efektivitas terapi suatu kelompok pengobatan, sehingga dapat menggambarkan biaya yang dikeluarkan per pasien selama perawatan (Lestari dkk, 2019; Musdalipah dkk, 2021). Kesimpulan dari nilai ACER adalah semakin kecil nilai ACER dan semakin tinggi efektivitas terapi

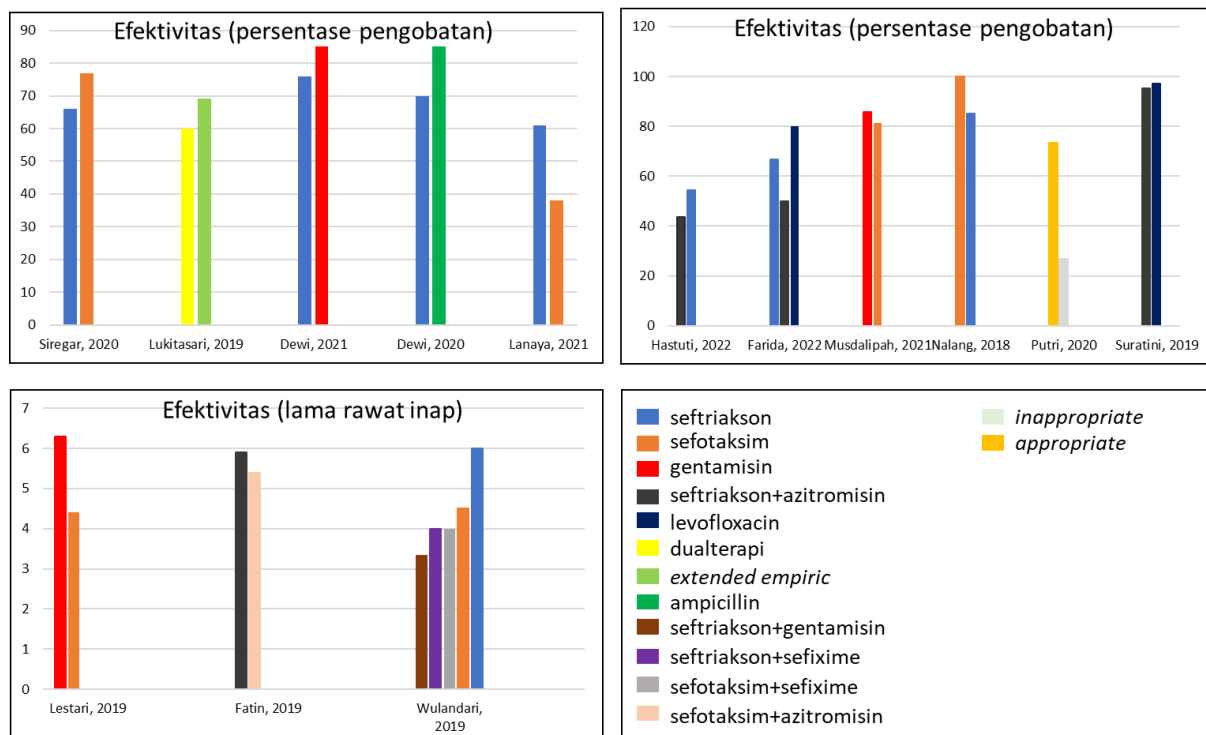
maka obat tersebut semakin *cost-effective* (Nalang dkk, 2018).

Berdasarkan **Tabel 1.** dan **Gambar 5.** Nilai ACER terendah untuk pengobatan pneumonia dilakukan oleh Fatin dkk (2019) di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung didapatkan hasil bahwa nilai ACER pada kombinasi antibiotik azitromisin-seftriakson Rp 2.987 sedangkan azitromisin-sefotaksim Rp. 2.853. Sehingga dapat disimpulkan kombinasi antibiotik azitromisin-sefotaksim paling *cost-effective* dibandingkan antibiotik pembanding untuk pengobatan pneumonia lanjut usia. Kemudian pada penelitian Dewi dkk, (2021) di Rumah Sakit X di Provinsi Jambi menyebutkan antibiotik gentamisin memiliki nilai ACER lebih rendah yakni Rp. 3.482 dibandingkan dengan seftriakson Rp. 4.878 pada pneumonia anak. Secara distribusi pengobatan pneumonia nilai ACER terendah untuk pengobatan pneumonia adalah antibiotik sefotaksim paling *cost-*

effective dibandingkan antibiotik pembeding (Nalang, 2018; Musdalipah, 2021; Siregar, 2020).



Gambar 3. Biaya medis langsung atau *direct medical cost* antibiotik pneumonia



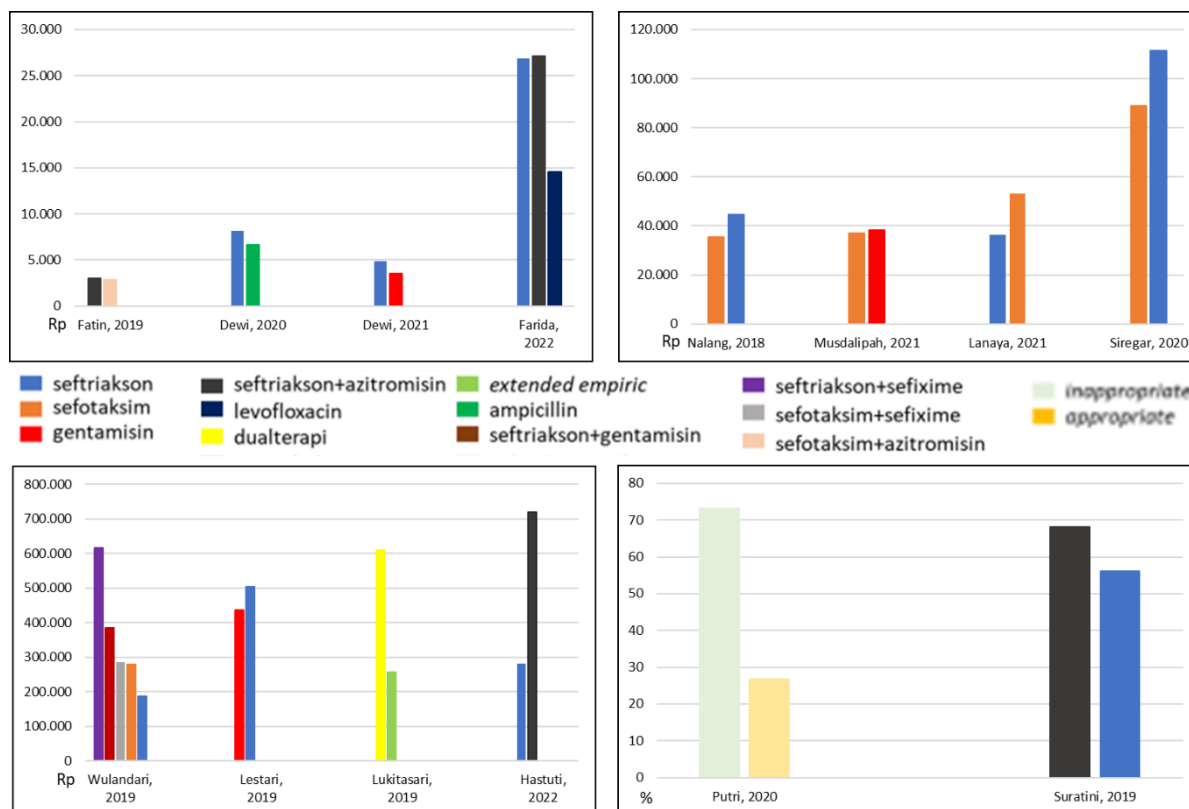
Gambar 4. Efektivitas terapi pengobatan pneumonia

Namun antibiotik sefotaksim tidak selalu *cost-effective* dibandingkan obat pembeding, hal ini dibuktikan dengan penelitian Lanaya dkk, (2021) di RSUD Depati Hamzah Kota Pangkalpinang bahwa nilai ACER antibiotik seftriakson Rp. 36.453 dan sefotaksim Rp. 53.229. Sehingga antibiotik seftriakson

paling *cost-effective*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai ACER dipengaruhi beberapa faktor yakni pemberian obat setiap pasien berbeda, efektivitas terapi pengobatan, biaya yang dikeluarkan oleh pasien atau *direct medical cost*.

Selain dengan metode ACER dalam menghitung efektivitas biaya pengobatan dengan metode Gyseen dapat dilakukan. Metode ini digunakan pada penelitian Putri *et al.* (2020) di Rumah Sakit Nasional Diponegoro Semarang dalam digunakan untuk mengevaluasi serta memastikan kualitas antibiotik dan menunjukkan bahwa kategori antibiotik *appropriate* lebih *cost-effective*

dibandingkan kategori *inappropriate*. Kategori antibiotik *appropriate* dan *inappropriate* didasarkan atas distribusi penggunaan antibiotik yang banyak diresepkan yakni ceftriakson, levofloksacin, sefiksime, dan kombinasi seftriakson + azitromisin. Kemudian *cost-effective* didasarkan atas biaya medis langsung, lama rawat pasien atau efektivitas terapi (Lieberman, 2003; Hulscher *et al.*, 2010).



Gambar 5. Nilai ACER terapi pengobatan pneumonia

SIMPULAN

Berdasarkan hasil review, antibiotik sefotaksim banyak diresepkan dan paling *cost-effective* untuk pengobatan infeksi pneumonia dengan perhitungan ACER.

KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan antar penulis dalam naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Andayani, T.M. (2013). *Farmakoekonomi : Prinsip dan Metodologi*. Bursa Ilmu, Yogyakarta.
- Azmi, S., Aljunid, S.M., Maimaiti, N., Ali, A.A., Muhammad, A., De Rosas-Valera M. (2016). Assessing The Burden of Pneumonia Using Administrative Data From Malaysia,

Indonesia, and the Philippines. *Int J Infect Dis*, 49, :87–93. doi:10.1016/j.ijid.2016.05.021

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2013). Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Laporan Nasional 2013, 46, 1–384. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.05.021>

Bakhri, S. (2018). Analisis Jumlah Leukosit Dan Jenis Leukosit Pada Individu Yang Tidur Dengan Lampu Menyala Dan Yang Dipadamkan. *Jurnal Media Analis Kesehatan*, 1(1), 83–91. <https://doi.org/10.32382/mak.v1i1.176>

Bartolf, A., Cosgrove C. (2016). Pneumonia. *Medicine (Baltimore)*, 44(6), 373–7. doi: 10.1016/j.mpmed.2016.03.004

Dewi, R., Andriani, M., Oktaviazmi, S.P. (2021). Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik Ceftriaxone dan Gentamisin pada Pasien Pneumonia Anak Rawat Inap Rumah Sakit X

- di Jambi Tahun 2018. *Pharma Xplore*, 6(1), 43-51.
- Dewi, R., Sanuddin, M., Shaleha., M. (2020). Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik Ceftriaxone dan Ampicilin pada Pasien Pneumonia Anak Rawat Inap di RSUD Raden Mattaher Jambi tahun 2018. *Journal of Healthcare Technology and Medicine*, 6(2), 616-625.
- Eljaaly, K., Alshehri, S., Aljabri, A., Abraham, I., Al Mohajer, M., Kalil, A.C. (2019). Clinical Failure With And Without Empiric Atypical Bacteria Coverage In Hospitalized Adults With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review And Meta- Analysis. *BMC Infect Dis*, 17,385.
- Fa'idha, A.F., Mufida, D.C., Febianti, Z. (2020). Peran Protein Hemagglutinin Pili Streptococcus Pneumoniae 54 Kda Sebagai Adhesin. *Jurnal Ilmiah Kesehatan (Journal Of Health Science)*. 13(2), 194-205.
- Farida, Y., Khoiry, Q.A., Hanafi, M., Maryani. (2022). Cost-Effectiveness Analysis Of Empiric Antibiotics In Hospitalized Community-Acquired Pneumonia. *Pharmaciana*, 12(1), 83-93.
- Fatin, M.N.A., Rahayu, C., Suwantika, A.A. (2019). Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik pada Pasien Community-acquired Pneumonia di RSUD Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 8(3), 228-236.
- Hastuti, S., Islam, Z., Amaliah, A., Ruskar, D. (2022). Perbandingan Analisis Biaya Penggunaan Antibiotik Seftriakson Tunggal Dengan Kombinasi Antibiotik Lain Pada Pasien Pneumonia Komunitas. *PENDIPA Journal of Science Education*, 6(2), 394-403.
- Hulscher, M.E.J.L., Grol, R.P.T.M., Meer, J.W.M, Van Der. (2010). Antibiotic Prescribing in Hospitals: A Social and Behavioural Scientific Approach. *Lancet Infect Dis*, 10, 165–75.
- Irawan, R., Reviono., Harsini.(2019). Korelasi Kadar Copeptin dan Skor PSI dengan Waktu Terapi Sulih Antibiotik Intravena ke Oral dan Lama Rawat Pneumonia Komunitas. *J Respir Indo*, 39(1),44-57.
- Khoiriyah, S.D., dan Lestari, K.(2018). Review Artikel: Kajian Farmakoekonomi yang Mendasari Pemilihan Pengobatan di Indonesia. *Farmaka*, 16(3), 134-145.
- Kementrian Kesehatan RI. (2017). *Profil Kesehatan Indonesia 2017*. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Lanaya, D., Anggraini, Y., Sarnianto, P. (2021). Efektivitas Biaya Antibiotik Seftriakson dan Sefotaxim dalam Pengobatan Pneumonia. *Jurnal Kesehatan Poltekkes Kemenkes RI Pangkalpinang*, 9(2), 101-111.
- Lestari, M.D., Citraningtyas, G., Edy, H.J. (2019). Analisis Efektivitas Biaya Pasien Pneumonia Balita Rawat Inap Di Rumah Sakit Bhayangkara Manado. *Pharmacon*, 8(4), 968-976.
- Lee, M. S., Oh, J. Y., Kang, C. I., Kim, E. S., Park, S., Rhee, C. K., Jung, J.Y., Jo, K.W., Heo, E.Y., Park, D.A. and Kiem, S. (2018). Guideline for Antibiotik Use in Adults with Community-acquired Pneumonia. *Infection & Chemotherapy*, 50(2), 160–198.
- Lukitasari, N., Radji, M., Rianti, A. (2019). Analisis Perbandingan Antara Monoterapi dengan Dualterapi Antibiotik Extended Empiric pada Pasien Community-Acquired Pneumonia di RSUP Fatmawati Jakarta. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(2), 147-157.
- Mattila, J.T., Fine, M.J., Limper, A.H., Murray, P.R., Chen, B.B., Lin, P.L. (2014). Pneumonia: Treatment and Diagnosis. *Ann Am Thorac Soc*, 11, 189-92.
- Munguia, J. I., L., Pulzová, K. Bhide, L., Čomor, E., Káňová, Z., Tomečková, I. Širochmanová, M., Bhide. (2018). Contribution of Pili of *S. pneumoniae* in the Onset of Meningitis. *Folia Veterinaria*, 62(1), 67–72.
- Musdalipah., Setiawan, M.A., Santi, E. (2021). Analisis Efektivitas Biaya Antibiotik Sefotaxime dan Gentamisin Penderita Pneumonia pada Balita fi RSUD Kabupaten Bombana Provinsi Sulawesi Tenggara. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 3(1), 1-11.
- Musher, D.M., Abers, M.S., and Bartlett, J.G.(2018). Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clinical Infectious Diseases*, 15(9), 1736-1745.
- Nalang, A, Citraningtyas., Lolo, W.A. (2018). Analisis efektivitas biaya (cost effectiveness analysis) pengobatan pneumonia menggunakan antibiotik seftriakson dan sefotaksim di RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado. *Pharmacon*, 7(3), 321-330.
- Nie, W., Li, B., Xiu, Q.(2014). β -Lactam/Macrolide Dual Therapy Versus B-Lactam Monotherapy for the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Antimicrob Chemother*, 69(6), 1441–1446. doi: 10.1093/jac/dku 033

- Osman, M., Manosuthi, W., Kaewkungwal, J., Silachamroon, U., Mansangan, C. (2021). Etiology, Clinical Course, and Outcomes of Pneumonia in the Elderly: A Retrospective and Prospective Cohort Study in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 106(6), 1-8.
- PDPI. (2020). *Press Release "Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Outbreak Pneumonia di Tiongkok. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia*
- PDPI. (2014). *Pneumonia Komunitas Pedoman Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.*
- Putri, I.S., Hapsari, R., Ciptaningtyas, V.R. (2020). Appropriate Usage of Antibiotics and Its Cost-Effectiveness. *Diponegoro Medical Journal*, 9(6), 448-452.
- Lieberman, J.A.Y.M. (2003). Appropriate Antibiotic Use and Why It Is Important: The Challenges of Bacterial. *Pediatr Infect Dis J*, 22(12). 1143–1151.
- Raini, M. (2016). Antibiotik Golongan Fluorokuinolon: Manfaat dan Kerugian Fluoroquinolones Antibiotiks: Benefit and Side Effects. *Media Litbangkes*, 26(3), 163– 174.
- Ramirez, J., Wiemken, T., Peyrani, P., Arnold, F., Kelley, R., Mattingly, W., Nakamatsu, R., Pena, S., Guinn, B., Furmanek, Persaud, A., Raghuram, A., F, F., L. (2017). Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(11), 1806–1812. <https://doi.org/10.1093/CID/CIX647>
- Rusmini, H. (2016). Gambaran Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Dengan Menggunakan Metode Gyssens Di Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) H. Abdul Moeloek Tahun 2015. *Jurnal Medika Malahayati*, 3(2), 61–64. <https://doi.org/10.33024/jmm.v3i2.2009>
- Selçuk, A.A. (2019). A Guide for Systematic Reviews: PRISMA. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 57(1):57-8. doi: 0.5152/tao.2019.4058, PMID 31049257.22
- Setiawan, D., Endarti, D., & Suwantika, A. (2017). *Farmakoekonomi modeling*. Purwokerto. UM Purwokerto Press
- Siregar, H.N., Prabowo, I., Hadiwardjo, Y.H. (2020). Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik Seftriakson dan Sefotaksim pada Pasien Pneumonia Komunitas Bayi dan Balita di Instalasi Rawat Inap RSUP Fatmawati Tahun 2017- 2018. *Seminar Nasional Riset Kedokteran*, 112-122.
- Snyder, H. (2019). Literature Review As A Research Methodology: An Overview And Guidelines. *J Bus Res*, 104, 333-339. doi: 10.1016/j.jbusres.2019.07.039. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Smith, M., Fee, C., Mace, S., Maughan, B., Perkins, J., Kaji, A., & Wolf, S. (2021). Clinical Policy: Critical Issues in the Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Emergency Medicine*, 77(1), 41–57. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.10.024>
- Sumiyati. (2015). Hubungan Jenis Kelamin Status Imunisasi DPT Dengan Pneumonia Bayi Usia 0-12 Bulan. *Jurnal Kesehatan Metro Sai Wawai*, 8(2), 63 – 69
- Suratini, S., Sauriasari, R., Hamadah, F., Kusumaeni, T. (2019). Cost-Effectiveness Analysis of Ceftriaxone-Azithromycin Combination and Single Levofloxacin As Empirical Antibiotics in Community-Acquired Pneumonia Inpatients at Persahabatan Hospital. *Asian J Pharm Clin Res*, 10(2), 1-6.
- Takahashi, K., Suzuki, M., Minh, L. N., Anh, N. H., Huong, L. T. M., Son, T. V. V., Long, P. T., Ai, N. T. T., Tho, L. H., Morimoto, K., Kilgore, P. E., Anh, D. D., Ariyoshi, K., & Yoshida, L. M. (2013). The incidence and Aetiology of Hospitalised Community-Acquired Pneumonia Among Vietnamese Adults: A Prospective Surveillance in Central Vietnam. *BMC Infectious Diseases*, 13(1).
- Thanassi, D. G., J. B. Bliska, dan P. J. Christie. (2012). Surface Organelles Assembled by Secretion Systems of Gram Negative Bacteria: Diversity in Structure and Function. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(6), 1046–1082.
- Wahidah, L. M., Wayuni, N.T., Putri, D.M. (2020). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pneumonia dengan Metode ATC/DDD pada Pasien Pediatri di Instalasi Rawat Inap RSUD DR. A Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2019. *Jurnal Farmasi Lampung*. 9(2), 1-15.
- Wildan, M., Husin, U.A., Roekmantara. (2018). Perbandingan Efektivitas Penggunaan Ceftriaxone dengan Cefotaxime pada pasien demam tifoid Anak Berdasarkan Lama Rawat Inap di RSUD Al-Ihsan Kabupaten Bandung 2016-2017. Bandung: Prosiding Pendidikan Dokter.

- Wo'jkowska-Mach, J., Gryglewska, B., Romaniszyn, A., Natkaniec, J., Pobiega, M., Adamski, P., Grodzicki, T., Kubicz K., Heczko, P.B. (2013). Age and Other Risk Factors of Pneumonia Among Residents of Polish Long-Term. *International Journal of Infectious Diseases*, 17, 37-43.
- Wulandari, N.T., Listyanti, E., Dyahariesti, N., Erwiyani, A.R. (2019). Analisis Keefektifan Biaya Pengobatan Pada Pasien Pneumonia Balita Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Paru Dr. Ario Wirawan Salatiga Tahun 2018. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 2(2), 94-108.

Analisis Nilai *Sun Protection Factor* Krim Tabir Surya Ekstrak Tanaman Gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertner) dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis

The SPF (Sun Protection Factor) Value Analysis of Gonda Plant (*Sphenoclea zeylanica* Gaertner) Extract Sunscreen Cream Using UV-Vis Spectrophotometry Method

Ni Putu Wintariani^{1*}, Ni Kadek Vinka Lionita¹

¹Program Studi Farmasi Klinis,
Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan,
Universitas Bali Internasional,
Denpasar, Indonesia

Diajukan: 27-05-2023

Direview: 24-07-2023

Disetujui: 29-08-2023

Kata Kunci: Radikal bebas,
Tanaman Gonda (*Sphenoclea*
zeylanica Gaertner), *Sun*
Protection Factor.

Keywords: Free radicals, Gonda
(*Sphenoclea zeylanica* Gaertner),
Sun Protection Factor.

Korespondensi:

Ni Putu Wintariani

wintariani@iikmpbali.ac.id



Lisensi: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2023 Penulis

Abstrak

Radikal bebas adalah atom tidak stabil yang dapat merusak sel, menimbulkan penyakit dan penuaan pada kulit. Radikal bebas yang bersumber dari radiasi sinar ultraviolet memproduksi melanin berlebihan sehingga menyebabkan kulit tampak gelap dan keriput. Zat anti radikal bebas salah satunya ada pada tanaman Gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertner). Ekstrak dari tanaman ini dibuat menjadi bentuk sediaan krim tabir surya untuk melapisi kulit dari bahaya radikal bebas yang berasal dari sinar matahari. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui senyawa yang terkandung pada ekstrak tanaman gonda dan mengetahui nilai SPF pada krim tabir surya ekstrak tanaman gonda, dengan metode *in vitro* menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak tanaman gonda memiliki kandungan senyawa flavonoid, saponin, tanin, steroid, dan alkaloid. Nilai SPF krim dengan 4 konsentrasi ekstrak tanaman gonda dalam formula yaitu Basis krim (0%), F1 (5%), F2 (10%), dan F3 (15%) berturut-turut menunjukkan kategori proteksi 'tidak ada' (1,510), maksimum (13,488), ultra (20,129), dan ultra (22,921). Nilai SPF krim keempat formula berbeda bermakna ($p < 0,05$) dan terdapat hubungan signifikan ($p < 0,001$) dan kuat antara konsentrasi ekstrak dengan nilai SPF. Krim ekstrak tanaman Gonda memiliki nilai SPF dengan tingkat proteksi maksimum pada konsentrasi 5% dan ultra pada konsentrasi 10% dan 15%. Terdapat hubungan bermakna dan kuat antara konsentrasi ekstrak dengan nilai SPF krim.

Abstract

Free radicals are unstable atoms that can damage cells, causing disease and aging of the skin. Ultraviolet rays cause skin to darken and wrinkle as free radicals produce excess melanin. One of the anti-radical substances is found in the Gonda plant (*Sphenoclea zeylanica* Gaertner). The plant extract is made into a sunscreen cream dosage form to protect the skin from the dangers of free radicals from sunlight. The aim of this study was to determine the compounds contained in Gonda plant extract and the SPF value of Gonda plant extract sunscreen cream by *in vitro* method using UV-Vis spectrophotometry. The results showed that Gonda plant extract contains flavonoids, saponins, tannins, steroids, and alkaloids. The SPF value of the cream with 4 concentrations of Gonda plant extract in the formula, namely cream base (0%), F1 (5%), F2 (10%) and F3 (15%) showed the protection category of "none" (1.510), "maximum" (13.488), "ultra" (20.129) and "ultra" (22.921), respectively. The SPF values of the creams of the four formulas were significantly different ($p < 0.05$), and there was a significant ($p < 0.001$) and strong relationship between extract concentration and SPF value. Gonda plant extract cream had SPF value with maximum protection level at 5% concentration and ultra at 10% and 15% concentration. There was a significant and strong relationship between extract concentration and SPF of the cream.

Cara mensitasi artikel (citation style: AMA 11th Ed.):

Wintariani, NP, Lionita, NKV. Analisis Nilai *Sun Protection Factor* Krim Tabir Surya Ekstrak Tanaman Gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertner) dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *J. Ilm. Medicam.*, Sept. 2023;9(2):90-95. doi: [10.36733/medicamento.v9i2.6600](https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.6600)

PENDAHULUAN

Radical free atau biasa kita sebut dengan radikal bebas memiliki definisi yaitu hasil kumulatif dari kerusakan oksidatif pada sel dan jaringan tubuh yang timbul terutama sebagai akibat dari metabolisme aerobik. Penyakit degenerative terjadi akibat radikal bebas, contohnya adalah patogenesis

diabetes, peradangan, kanker, gangguan kardiovaskular, terjadi gangguan pada syaraf dan penuaan dini.¹

Sinar ultraviolet (UV) adalah salah satu penyebab terjadinya proses penuaan dini pada manusia, karena sinar UV bisa menghasilkan melanin yang berlebihan, sehingga kulit manusia tampak lebih gelap dari sebenarnya. Gelapnya kulit makin lama

akan menyebabkan keriputan sejak dini, dan kulit terlihat lebih tua dari sebenarnya. Ultraviolet A (UVA) memiliki panjang gelombang yang lebih panjang (320-400 nm). Ini terkait dengan penuaan kulit. Ultraviolet B (UVB) memiliki panjang gelombang yang lebih pendek (290-320 nm). Ini dapat menyebabkan kulit terasa terbakar. UV B dapat menembus bumi apabila lapisan ozon yang melapisi bumi bocor atau rusak.²

Mencegah terjadinya radikal bebas maka perlu zat antioksidan yang perlu dikonsumsi tubuh atau diaplikasikan pada kulit manusia, untuk mencegah terjadinya penyakit seperti di atas. Zat antioksidan pada beberapa tanaman mampu menangkai radikal bebas, dimana radikal bebas ini terbentuk karena metabolisme oksidatif di dalam tubuh.³ Antioksidan merupakan suatu zat yang melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas (molekul tidak stabil yang dibuat oleh proses oksidasi selama metabolisme normal). Antioksidan dapat mengembalikan elektron pada sel yang tidak stabil. Sehingga kerusakan organ dan reaksi rangkaian radikal bebas dapat dihentikan atau dicegah.⁴

Banyak kosmetika yang diperuntukkan untuk perlindungan kulit (tabir surya)⁵, fungsinya adalah melindungi kulit dari paparan sinar UV yang mengandung radikal bebas, yang menyebabkan kulit tampak lebih tua dan terbakar. Semakin tinggi nilai SPF maka semakin tinggi/ lama tingkat perlindungan terhadap kulit. Sinar UV A dan UV yang berbahaya bagi kulit dapat dicegah dengan pemakaian produk kosmetika kulit ber-SPF.⁶

Zat antioksidan salah satunya terkandung pada tanaman gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertner). Tanaman gonda mudah ditemukan dan mudah dibudidayakan, di Bali khususnya tanaman gonda bisa diolah menjadi sayur yang sehat. Zat yang terkandung dalam tanaman gonda adalah saponin, flavonoid, fenol, alkaloid dan steroid. Zat ini yang diduga dapat menghasilkan SPF untuk melindungi kulit.⁷⁻⁹

Penelitian uji antioksidan tanaman gonda didapatkan hasil yang sangat kuat pada konsentrasi formula 15% dengan nilai IC50 yaitu 40,96 ppm.¹⁰ Dimana hasil ini selaras dengan hasil penelitian sebelumnya yaitu penelitian tentang kadar antioksidan jeruk Bali (*Citrus maxima* L.) dengan nilai

IC50 yaitu sebesar 24,56 ppm pada konsentrasi yang sama yaitu 15%, artinya sangat kuat.¹¹ Hasil penelitian tentang antioksidan mampu mendukung hasil penelitian tentang penentuan nilai SPF karena kadar antioksidan yang tinggi mampu menangkai radikal bebas, sehingga diharapkan kadar SPF juga tinggi.

Berdasarkan uraian zat antioksidan dapat digunakan sebagai anti radikal bebas, maka peneliti tertarik menentukan nilai SPF dari krim ekstrak tanaman gonda, sehingga diharapkan krim ini memiliki aktivitas tabir surya yang dapat melindungi kulit dari bahaya sinar UV A dan UV B.

Tujuan penelitian ini dilakukan untuk mengetahui senyawa yang terkandung pada ekstrak tanaman gonda dan mengetahui nilai SPF krim ekstrak tanaman gonda dengan metode in vitro menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Sediaan krim pada penelitian ini dibuat dalam tiga formula dengan variasi konsentrasi ekstrak yaitu F1 (5%), F2 (10%), dan F3 (15%). Hal ini ditujukan untuk mengetahui nilai SPF pada peningkatan konsentrasi ekstrak di tiap formula krim dan hubungan konsentrasi ekstrak dengan nilai SPF krim.

METODE PENELITIAN

Alat. Spektrofotometer UV-Visible (Thermo scientific), *rotary evaporator* (Biobased), ayakan 60 mesh, mortir dan stamper, cawan porselen dan *Beaker glass* (Pyrex).

Bahan. Aquadestilata, ekstrak tanaman gonda, etanol 96%, dan bahan pembuatan basis krim (tercantum pada tabel 1).

Prosedur Penelitian

Sampel pada penelitian ini dibagi menjadi 4 formula dengan variasi konsentrasi ekstrak tanaman Gonda sebagai bahan aktif, yaitu F1 (5%), F2 (10%), dan F3 (15%) dan kelompok kontrol negatif menggunakan basis krim.

Pembuatan Ekstrak Tanaman Gonda

Simplisia dirajang, kemudian rajangan simplisia diblender sampai halus, lalu didapatkan 3.000 gram serbuk simplisia tanaman gonda. Serbuk simplisia kemudian direndam menggunakan 30 L etanol 96% di dalam benjana kaca. Maserasi dilakukan selama 3 hari sambil sesekali diaduk menggunakan rosta. Kemudian filtrat disaring, residu

yg tersaring kemudian dilakukan remaserasi menggunakan etanol 96%, dengan jumlah pelarut 15 L selama 2 hari, diaduk sesekali, kemudian filtrat disaring. Kumpulan filtrat 1 dan 2 kemudian digabung. Filtrat yang sudah digabung ini kemudian dikentalkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 60°C sampai mengental. Berat ekstrak yang didapat sebesar 416,4 g dengan persentase rendemen ekstrak sebesar 13,877%.

Uji skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terdapat di dalam ekstrak. Hasil identifikasi senyawa metabolit ekstrak etanol 96% tanaman gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertner) yaitu didapatkan hasil bahwa ekstrak tanaman gonda positif memiliki kandungan senyawa flavonoid, saponin, tanin, steroid, dan alkaloid. Hasil negatif pada senyawa terpenoid.

Formulasi dan Cara kerja pembuatan Krim Tabir Surya Ekstrak Tanaman Gonda

Formulasi krim tabir surya ekstrak tanaman gonda tercantum pada tabel 1.

Uji Fitokimia Ekstrak Tanaman Gonda

Tabel 1. Formula Krim Tabir Surya Ekstrak Tanaman Gonda

Bahan	Fungsi	Kontrol Negatif	F1	F2	F3
Ekstrak gonda	Zat aktif	-	2,5 g	5 g	7,5 g
Asam stearate	Pengemulsi	4 g	4 g	4 g	4 g
Trietanolamin	Pengemulsi	1 g	1 g	1 g	1 g
Setil alkohol	Pengental	1 g	1 g	1 g	1 g
Parafin cair	Pengental	1 g	1 g	1 g	1 g
Propil paraben	Pengawet	0,01 g	0,01 g	0,01 g	0,01 g
Metil paraben	Pengawet	0,09 g	0,09 g	0,09 g	0,09 g
Gliserin	Humektan	5 g	5 g	5 g	5 g
Aquadest	Pelarut	38 ml	35 ml	33 ml	30 ml

Penelitian ini menggunakan sampel berupa sediaan krim dengan tiga varian konsentrasi bahan aktif yaitu F1 (5%), F2 (10%), dan F3 (15%). Untuk pembuatan krim menggunakan 2 fase yaitu fase minyak dan fase air. Fase minyak pertama kali diproses dengan cara melebur bahan fase minyak, yaitu setil alkohol, *stearic acid*, dan paraffin cair, di atas penangas air dalam wadah cawan porselen sampai bahan tersebut melebur. Pada cawan porselen lain, fase air dibuat dengan melarutkan metil paraben, gliserin dan propylparaben, dan dilelehkan. Kemudian fase minyak dan fase air digabung menjadi 1 wadah yaitu di dalam mortar panas, supaya krim tidak pecah pada saat digerus. Trietanolamin dan ekstrak tanaman gonda dimasukkan sedikit demi sedikit

sampai membentuk massa krim. Kemudian masukkan aquadest panas, dan digerus sampai homogen.

Penentuan Nilai SPF Krim Tabir Surya Ekstrak Tanaman Gonda.

Spektrofotometer UV-Vis dikalibrasikan terlebih dahulu menggunakan etanol 96%, lalu dengan panjang gelombang 290-320 nm dilakukan pengecekan nilai dari SPF. Sampel dengan berat 0,1 gram dilarutkan dan dicampur dengan etanol 96%, dengan takaran etanol yaitu 25 ml sampai homogen. Kemudian absorbansinya diukur, dan dicatat. Hasil pengujian nilai SPF tercantum pada tabel 2.

Tabel 2. Nilai SPF Krim Tabir Surya Ekstrak Tanaman Gonda

Sampel	Kadar SPF	Kategori Proteksi
Basis krim (0%)	1,510	Tidak Ada
F1 (5%)	13,448	Maksimum
F2 (10%)	20,129	Ultra
F3 (15%)	22,921	Ultra

Analisis Data

Uji SPSS (*One Way ANOVA*) Krim Ekstrak Tanaman Gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertn). Di bawah ini merupakan hasil uji prasyarat analisis *one-*

way anova dari uji SPF sediaan krim yang mengandung ekstrak tanaman gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertn), tercantum pada tabel 3.

Tabel 3. Uji Prasyarat Analisis *One Way Anova*

Uji Prasyarat	Sig.	Interpretasi
Uji Normalitas (<i>Shapiro-Wilk</i>)	(K0) 0,117	Terdistribusi normal
	(F1) 0,368	Terdistribusi normal
	(F2) 0,182	Terdistribusi normal
	(F3) 0,700	Terdistribusi normal
Uji Homogenitas	0,007	Tidak homogen

Berdasarkan Tabel di atas, diketahui data uji SPF tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji *one-way anova*, sehingga dilakukan uji *Kruskal-Wallis*, hasil yang didapat dari uji *Kruskal-Wallis* yaitu sig. 0,000 yang artinya ada perbedaan yang signifikan dari setiap sampel uji.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Spektrofotometri UV-Vis digunakan pada penelitian ini untuk menentukan nilai SPF, dengan rentang gelombang yaitu 290-320 nm, dimana rentang ini merupakan panjang gelombang sinar UV-B, berdasarkan teori UV-B memiliki Panjang gelombang yang pendek, sehingga lebih mudah dan cepat merusak kulit dibandingkan dengan UV-A.¹²

Hasil uji SPF pada kelompok 1 (basis krim) nilai SPF yang didapat yaitu 1,510 artinya basis krim tidak memiliki kemampuan sebagai tabir surya. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa kelompok basis krim pada ekstrak buah bisbul (*Diospyros blancoi*) sebagai tabir surya memiliki nilai SPF 1,60 artinya tidak memiliki aktivitas sebagai tabir surya. Hal ini menunjukkan bahwa basis krim tidak berpengaruh terhadap nilai SPF di masing-masing kelompok formula. Oleh karena itu, semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang ditambahkan pada produk krim, semakin tinggi pula nilai SPF-nya.¹³

Hasil uji SPF sediaan krim kelompok 2 (5%) ekstrak tanaman gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertn) mendapatkan hasil 13,448 yang artinya memiliki proteksi maksimum terhadap kulit. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dengan konsentrasi yang sama yaitu sediaan krim tabir surya ekstrak buah

bisbul (*Diospyros blancoi*) memiliki nilai SPF 9,26 yang artinya memiliki proteksi maksimum, dan pada penelitian tabir surya yang lain, sediaan krim ekstrak kulit pisang ambon (*Musa acuminata* Colla) memiliki nilai SPF 8,61 yang artinya memiliki potensi maksimum dalam melindungi kulit sebagai sediaan tabir surya.¹⁴

Hasil uji SPF sediaan krim kelompok 3 (10%) ekstrak tanaman gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertn) mendapatkan hasil 20,129 yang artinya memiliki proteksi ultra sebagai tabir surya. Sedangkan penelitian sediaan krim tabir surya ekstrak buah bisbul (*Diospyros blancoi*) mendapatkan nilai SPF 10,02 yang artinya memiliki nilai proteksi maksimum terhadap UV. Hal yang sama diungkapkan pada penelitian sebelumnya pada kelompok 2 (10%) sediaan krim ekstrak kulit pisang ambon (*Musa acuminata* Colla) mendapatkan nilai SPF 11,65 yang artinya memiliki potensi maksimum.¹³

Hasil uji SPF kelompok 4 (15%) krim ekstrak tanaman gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertn) mendapatkan hasil 22,921 yang artinya memiliki proteksi ultra sebagai tabir surya. Penelitian lain oleh Noviard dkk tahun 2019¹³ bahwa sediaan krim tabir surya dengan konsentrasi ekstrak etanol buah bisbul (*Diospyros blancoi*) 15%, mendapatkan nilai SPF 13,00 yang artinya memiliki proteksi maksimum. Hal yang sama diungkapkan pada penelitian lain tentang sediaan krim dengan konsentrasi ekstrak kulit buah pisang ambon (*Musa acuminata* Colla) 15%, mendapatkan nilai SPF 13,72 yang artinya memiliki potensi kategori maksimum.¹⁴ Konsentrasi bahan aktif yang sama dirancang dalam formula krim pada penelitian ini, untuk melihat kategori dari nilai SPF yang dihasilkan.

Nilai SPF selanjutnya dilakukan uji statistika, yang dimana hasil uji normalitas nilai SPF basis krim dengan sig. 0,117; kelompok F1 (5%) dengan sig. 0,368; kelompok F2 (10%) dengan sig. 0,182; dan kelompok F3 dengan sig. 0,700 yang artinya terdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas berdasarkan rata-rata yang didapatkan dengan nilai sig. 0,007 yang melebihi $p < 0,05$ yang artinya data tidak homogen. Dengan demikian dilanjutkan dengan uji Kruskal-Wallis, hasil yang didapat dari uji Kruskal-Wallis yaitu sig. 0,000 yang artinya ada perbedaan yang signifikan dari setiap sampel uji. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu bahwa kelompok 3 (15%). Sediaan krim tabir surya ekstrak buah bisbul (*Diospyros blancoi*) bahwa aktivitas krim tabir surya setiap formula uji berbeda secara bermakna dengan basis krim dan ekstrak ($p < 0,05$). Radiasi UV sejumlah 93,35-95,9% dapat dihambat oleh SPF dengan nilai proteksi maksimal, sedangkan untuk ultra dapat menghambat sinar UV sebesar 96%-97,4%.¹⁶

Hasil penelitian sejalan dengan penelitian Suhaenah dkk.¹⁷ yang menyatakan semakin tinggi konsentrasi maka nilai SPF krim semakin tinggi. *Sun Protection Factor* (SPF) dapat diartikan sebagai hasil bagi dari jumlah energi UV yang diperlukan untuk mencapai *Minimal Erythema Dose* (MED) pada kulit yang dilindungi oleh suatu tabir surya, dengan jumlah energi UV yang diperlukan untuk mencapai MED pada kulit yang tidak diberikan perlindungan. MED sendiri berarti sebagai jangka waktu terendah atau dosis radiasi sinar UV yang dibutuhkan untuk menyebabkan terjadinya erythema.¹⁷ Pemilihan SPF tidak bisa disamakan pada setiap orang. Beda warna kulit, maka beda juga batas penggunaan SPF yang dibutuhkan. Rata-rata orang Indonesia membutuhkan SPF 20-30, taraf aman penggunaan tabir surya yaitu SPF 15. Orang berkulit putih membutuhkan tabir surya dengan SPF lebih tinggi, sekitar 30-50.¹⁷

Perbedaan nilai SPF pada sediaan krim formulasi 1 (5%), Formulasi 2 (10%), dan Formulasi 3 (15%) dengan ekstrak tanaman gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertn) dipengaruhi oleh senyawa fitokimia yang berperan sebagai tabir surya yaitu flavonoid. Zat Flavonoid berpotensi digunakan sebagai tabir surya karena adanya gugus kromofor. Karena adanya

sistem aromatik terkonjugasi, gugus kromofor memiliki kemampuan untuk menyerap sinar ultraviolet dengan kuat pada panjang gelombang UVA dan UVB. Tanin merupakan antioksidan potensial yang dapat melindungi kulit terhadap radiasi sinar UV yang disebabkan oleh radikal bebas¹⁶. Krim ekstrak buah bisbul (*Diospyros blancoi*), dan krim ekstrak kulit buah pisang ambon (*Musa acuminata* Colla) juga memiliki kandungan yang sama yaitu flavonoid.

Penelitian lain menunjukkan hasil yang sejalan yaitu pada ekstrak kulit buah pepaya yaitu sama-sama memiliki aktivitas sebagai tabir surya, karena sama-sama mengandung fenolat dan flavonoid. Kandungan kimia yang terkandung dalam ekstrak kulit buah pepaya yaitu flavonoid diduga dapat bekerja sebagai bahan aktif tabir surya. Flavonoid sebagai antioksidan yang kuat dan pengikat ion logam diyakini mampu mencegah efek berbahaya dari sinar UV atau paling tidak dapat mengurangi kerusakan kulit.¹⁸

SIMPULAN

Krim tabir surya ekstrak tanaman gonda memiliki kategori nilai SPF maksimum dan ultra, semakin tinggi konsentrasi ekstrak maka semakin tinggi nilai SPF yang dihasilkan. Konsentrasi ekstrak memiliki korelasi bermakna dan kuat dengan nilai SPF krim.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada Universitas Bali Internasional yang telah memfasilitasi terlaksananya penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan antar penulis dalam naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Onkar, P., Bangar, J., dan Karodi, R. (2012). Evaluasi of Antioxidant activity of traditional formulation *Giloy satva* and hydroalcoholic extract of the *Curculigo orchoides* Gaertn. 1. Journal of Applied Pharmaceutical Science 02 (06); 2012: 2009-2013

2. Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2009. Naturakos Edisi 11 2009. Vol. IV/No.11, SEPTEMBER 2009 ISSN 1907-6606
3. Amrun, M., Umiyah, & Umayah, E. 2007. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air Dan Ekstrak Metanol Beberapa Varian Buah Kenitu (*Chrysophyllum cainito* L.) dari daerah Jember. Berk. Penel. *Hayati*, 13:45-50
4. Murray R. K., Granner D.K., Rodwell V.W., 2009. Biokimia Harper, (Andri Hartono)..Edisi 27. Penerbit Buku Kedokteran, EGC. Jakarta.
5. Shovyana, Hidayatu Hana, Zulkarnain. Stabilitas Fisik dan Aktivitas Krim W/O Ekstrak Etanolik Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarph*) sebagai Tabir Surya.Yogyakarta: UGM. 2013.
6. Purwaningsih S, Salamah E, Adnin MN. Efek Fotoprotektif Krim Tabir Surya dengan Penambahan Karaginan dan Buah Bakau Hitam (*Rhizophora mucronata* Lamk.). J Ilmu dan Teknol Kelaut Trop. 2015;7(1):1-14.
7. Basumatary S, Narzary H. Nutritional value, phytochemicals and antioxidant property of six wild edible plants consumed by the Bodos of North-East India. Med J Nutrition Metab. 2017;10(3):259-271. doi:10.3233/mnm-17168
8. Cintari L, Antarini AAN, Padmiari IAE, Yoga I. Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Etanol Sayur Gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertner) dan Potensinya Sebagai Antioksidan. J Skala Husada. 2013;10(2):126-135.
9. Krumsri R, Kato-Noguchi H, Poonpaiboonpipat T. Allelopathic effect of *sphenoclea zeylanica* Gaertn. On rice ('*Oryza sativa*'L.) germination and seedling growth. Aust J Crop Sci. 2020;14(9):1450-1455
10. Lionita, N. K. V., Wintariani, N. P., & Apsari, D. P. (2023). Aktivitas Antiradikal Krim Ekstrak Tanaman Gonda (*Sphenoclea zeylanica* Gaertn) dengan Metode DPPH (1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 9(1), 52-60.
11. Musfandy. (2017). Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Krim Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima* L.) dengan Metode DPPH (1,1-diphenyl-2- picrylhydrazyl).
12. Suyatno, Hidajati, Syarief N., Sri Hidayati, Rinaningsih & Wakhida Hidayatin Nur. 2007. Uji In Vitro Aktivitas Tabir Surya Senyawa Turunan Sinamat Hasil Isolasi dari Rimpang Kencur (*Kaempferia galangal* L.).
13. Noviardi, Harry, Devi Ratnasari, Muhammad Fermadianto. 2019.
14. Himawan, Herson Cahaya; Eem Masaenah; Veronika Cahyandari Eko Putri. 2018. Aktivitas Antioksidan dan SPF Sediaan Krim Tabir Surya dari Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Pisang Ambon (*Musa acuminata* Colla). *Jurnal Farmamedika* Vol. 3 No. 2
15. AM Andy Suryadi, Mahdalena SY Pakaya, Endah Nurrohwindi Djuwarno, Julianty Akuba, 2021. Penentuan Nilai Sun Protection Factor (SPF) Pada Ekstrak Kulit Buah Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis, 55-57
16. Ambrus, A., & Hamilton, D. J. (2017). Food safety assessment of pesticide residues. World Scientific.
17. Dutra, E.A., Oliveira, D.A.G. da C., Kedor-Hackmann, E.R.M., Santoro, M.I.R.M. (2004). Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry. Rev. Bras. Ciênc. Farm. 40, p.381–385.
18. Suhaenah A, Widiastuti H, Arafat M. Potensi Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) sebagai Tabir Surya. ad-Dawaa'Journal Pharm Sci. 2019;2(2):88-94

Pengaruh Penggunaan Peningkat Penetrasi Propilen Glikol terhadap Laju Difusi Polifenol dalam Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*)

The Effect of Using Propylene Glycol Penetration Enhancer on the Polyphenols Diffusion Rate in Red Dragon Fruit Peel Extract Gel (*Hylocereus polyrhizus*)

Rahmat Setiady Tasman¹, Arisanty Arisanty^{1*}, Hendra Stevani¹

¹Jurusan Farmasi, Poltekkes
Kemenkes Makassar, Jln.
Baji Gau No. 10, Makassar,
Indonesia

Diajukan: 17-07-2023

Direview: 16-08-2023

Disetujui: 26-09-2023

Kata Kunci: Difusi
Polifenol, Gel, Kulit Buah
Naga Merah, Peningkat
Penetrasi, Propilen Glikol.

Keywords: Gel, Peel of Red
Dragon Fruit, Penetration
Enhancer, Polyphenol
Diffusion, Propylene Glycol.

Korespondensi:

Arisanty
arisanty@poltekkes-mks.ac.id



Lisensi: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2023 Penulis

Abstrak

Polifenol yang terkandung dalam kulit buah naga merah berkhasiat sebagai antioksidan yang dapat dimanfaatkan sebagai sediaan topikal. Polifenol bersifat polar sehingga sulit berpenetrasi melewati stratum korneum pada kulit yang kaya akan lipid. Cara yang dapat dilakukan untuk meningkatkan laju penetrasi obat melewati kulit yaitu penambahan peningkat penetrasi propilen glikol. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh penambahan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi terhadap laju difusi polifenol dari gel ekstrak kulit buah naga merah. Jenis penelitian ini eksperimental dengan melakukan pengujian mutu fisik pada sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah dengan metode uji stabilitas dipercepat dan pengujian difusi penetrasi. Sediaan gel dibuat dalam 4 formula dengan variasi konsentrasi propilen glikol 5% (F1), 7,5% (F2), 10% (F3) dan kontrol negatif tanpa propilen glikol. Hasil penelitian menunjukkan semua formula memenuhi persyaratan uji mutu fisik. Selanjutnya dilakukan uji penetrasi menggunakan sel difusi franz selama 4 jam dengan media difusi dapar fosfat pH 7,4. Penentuan kadar polifenol total dilakukan dengan spektrofotometri Uv-Vis. Jumlah kumulatif zat polifenol yang terdifusi melewati membran setelah 4 jam adalah 176,15 µg/cm² untuk (F1), 232,76 µg/cm² untuk (F2), 239,67 µg/cm² untuk (F3) dan 126,45 µg/cm² untuk (F0). Kesimpulan pada penelitian ini yaitu variasi konsentrasi zat peningkat penetrasi propilen glikol berpengaruh pada laju difusi polifenol dari sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah, dengan formula 3 menghasilkan efek laju difusi yang paling besar.

Abstract

Polyphenols contained in the skin of red dragon fruit are efficacious as antioxidants which can be used as topical preparations. Polyphenols are polar, making it difficult to penetrate through the stratum corneum of skin which is rich in lipids. The way that can be done to increase the rate of drug penetration through the skin is the addition of a propylene glycol penetration enhancer. The purpose of this study was to determine the effect of adding propylene glycol as a penetration enhancer on the diffusion rate of polyphenols from red dragon fruit peel extract gel. This type of research was experimental by testing the physical quality of red dragon fruit skin extract gel preparations using the accelerated stability test method and penetration-diffusion testing. Gel preparations were made in 4 formulas with varying concentrations of propylene glycol 5% (F1), 7.5% (F2), 10% (F3) and negative control without propylene glycol. The results showed that all formulas met the physical quality test requirements. Then a penetration test was carried out using a Franz diffusion cell for 4 hours with a phosphate buffer diffusion medium pH 7.4. Polyphenol equivalence treatment was carried out by spectrophotometry. The cumulative amount of polyphenols that diffuses through the membrane after 4 hours is 176.15 µg/cm² for (F1), 232.76 µg/cm² for (F2), 239.67 µg/cm² for (F3) and 126.45 µg/cm² for (F0). This study concludes that varying the concentration of the penetration enhancer propylene glycol has an effect on the diffusion rate of polyphenols from red dragon fruit skin extract gel preparations, with formula 3 producing the greatest diffusion rate effect.

Cara mensitasi artikel:

Tasman, RS, Arisanty, A, Stevani, H. Pengaruh Penggunaan Peningkat Penetrasi Propilen Glikol terhadap Laju Difusi Polifenol dalam Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *J. Ilm. Medicam.*, Sept. 2023;9(2):96-105. doi: [10.36733/medicamento.v9i2.7061](https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.7061)

PENDAHULUAN

Buah naga merah merupakan salah satu buah yang mudah ditemui dan harganya ekonomis. Namun, umumnya yang dikonsumsi hanya dagingnya saja, sementara kulitnya hampir tidak dimanfaatkan.¹ Ekstrak kulit buah naga merah mempunyai khasiat

sebagai antioksidan berupa tanin, flavonoid, saponin, steroid, dan alkaloid. Selain dari itu, ekstrak kulit buah naga merah memiliki kandungan flavonoid dan polifenol lima kali lebih tinggi apabila dibandingkan pada daging buah naga merah dan putih.²

Antioksidan adalah salah satu zat alami yang digunakan untuk menghindari kerusakan kulit baik secara oral maupun secara topikal.³ Salah satu cara untuk melihat optimalnya efek dari suatu sediaan topikal semi padat adalah dari kemampuannya untuk berpenetrasi melalui lapisan epidermis pada kulit sehingga efek farmakologinya dapat dirasakan.⁴ *Stratum corneum* yang terletak di lapisan kulit paling luar merupakan penghalang utama yang dapat mencegah obat menembus epidermis. Hal tersebut menjadi tantangan pada pemberian obat secara topikal.⁵ Antioksidan sebagai pelindung kulit harus mampu menjangkau *stratum corneum* agar dapat memasuki jaringan target dalam bentuk aktif, dan terus melekat pada kulit dalam waktu yang lama. Di sisi lain, polifenol sebagai antioksidan bersifat polar dianggap memiliki kemampuan yang terbatas dalam menembus kulit. Polifenol sulit melewati membran yang tinggi akan lipid sehingga mengakibatkan berkurangnya bioavailabilitas.⁶ Gel memiliki kandungan air yang banyak sehingga dapat menghidrasi lapisan kulit (*stratum corneum*) dan meningkatkan penetrasi penghantaran obat.⁷ Sediaan gel memiliki penyebaran yang lebih baik, tampilan lebih elegan, mudah dicuci, dan daya penetrasinya lebih tinggi ke dalam kulit dengan bantuan agen peningkat penetrasi, jika dibandingkan dengan sediaan salep dan sediaan krim.^{8,9}

Penggunaan zat peningkat penetrasi merupakan cara yang digunakan dalam meningkatkan kecepatan suatu senyawa polifenol masuk ke dalam *stratum corneum* sehingga dapat menangkal radikal bebas untuk mencegah penuaan dini.¹⁰ Zat penetrasi ini nantinya akan membantu difusi obat melewati *stratum corneum* dengan mekanisme melarutkan bahan aktif ke dalam kulit atau mendenaturasi protein kulit.¹¹ Salah satu zat peningkat penetrasi adalah propilen glikol. Zat ini merupakan eksipien yang banyak digunakan dalam formulasi gel. Biasanya digunakan sebagai *co-solvent*, humektan, dan zat penambah penetrasi.

Propilen glikol dapat menunjukkan peningkatan nilai fluks tertinggi jika dibandingkan dengan zat peningkat penetrasi lainnya.¹² Propilen glikol melunakkan lapisan keratin di lapisan terdalam kulit dan juga menghidrasi kulit. Sehingga hal ini akan meningkatkan penetrasi obat dan difusi obat melalui

membran sel. Propilen glikol banyak digunakan dalam sediaan topikal karena memiliki efek iritasi dan toksisitas yang rendah.⁷ Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa, semakin besar konsentrasi propilen glikol yang digunakan maka semakin tinggi juga laju penetrasi yang dihasilkan pada gel hesperidin.⁷ Bahkan pada konsentrasi 5% propilen glikol sudah mampu menunjukkan peningkatan penetrasi pioglitazone dalam sediaan transdermal patch.¹²

Berdasarkan informasi di atas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh penambahan variasi konsentrasi propilen glikol sebagai peningkat penetrasi terhadap laju difusi polifenol dalam gel ekstrak kulit buah naga merah.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan Penelitian

Alat. *Digital hot plate stirrer* (Thermo scientific), *freeze dryer* (Christ Alpha 1-2 LDplus®), timbangan analitik (Sartorius), sel difusi franz modifikasi, *magnetic stirrer* (Fisherbrand), centrifuge (Eppendorf 5702), spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-2900), *climatic chamber* (Mettler), viskometer (NDJ-8s), pH meter (Karl kolb type pH-207).

Bahan. Kulit buah naga merah, Carbopol 940 (Merck®), propilen glikol (Merck®), TEA (Merck®), gliserin (Merck®), nipagin (Merck®), membran selofan (Ward's science), reagen folin ciocalteu (Merck®), natrium karbonat (Merck®), etanol 96%.

Prosedur Penelitian

1. Prosedur Pembuatan Ekstrak

Buah naga merah terlebih dahulu dicuci dan dikupas kulitnya. Selanjutnya kulit buah naga dibuang kulit bersisiknya. Kemudian disortasi kulitnya, lalu cuci dan potong-potong dengan ukuran tidak lebih dari 3 cm. Setelah itu dihaluskan dengan menggunakan *juicer* hingga diperoleh sari kulit buah naga. Selanjutnya hasil sari dibekukan selama 14 hari untuk mendapatkan ekstrak serbuk kering dengan menggunakan *freeze dryer*.

2. Prosedur Pembuatan Sediaan Gel

Untuk membuat formula 1 (F1), Carbopol 940 didispersi dengan air panas 20 mL selama 24 jam. Ditambahkan nipagin yang sudah dilarutkan dengan air mendidih, lalu diaduk hingga berbentuk

gel. Dalam wadah terpisah, ekstrak kulit buah naga dicampur dengan propilen glikol sebanyak 5%, kemudian ditambahkan gliserin dan trietanolamin ke basis dan diaduk hingga homogen. Untuk formula kontrol negatif dibuat sama seperti formula

1 namun tanpa penambahan propilen glikol. Untuk formula selanjutnya dibuat sama seperti F1 dengan penambahan propilen glikol sebanyak 7,5% untuk F2 dan 10% untuk F3. Susunan formula gel dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Formula Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah

Nama bahan	Kontrol Negatif	Formula (%)		
		F1	F2	F3
Serbuk Ekstrak Kulit Buah Naga Merah	10	10	10	10
Carbopol 940	1	1	1	1
TEA	3	3	3	3
Gliserin	14,5	14,5	14,5	14,5
Nipagin/metil paraben	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilen Glikol	–	5	7,5	10
Aquadest	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

3. Prosedur Uji Mutu Fisik Sediaan Gel

Pengulangan tiap uji mutu fisik dilakukan sebanyak 3 kali sebelum dan sesudah proses penyimpanan stabilitas yang dipercepat.

Uji Stabilitas

Ditimbang 1 g gel, kemudian dimasukkan ke wadah lalu dilanjutkan dengan menyimpan sediaan dalam *climatic chamber* selama 3 siklus pada suhu dingin 5°C dan suhu panas 40°C selama 12 jam tiap siklus dan diamati kualitas fisik gel.¹³

Uji Organoleptis

Pengujian memerlukan pemeriksaan sampel secara langsung melalui panca indra dengan melihat perubahan warna, aroma, dan konsistensi.¹³

Uji Homogenitas

Pengujian homogenitas dilakukan dengan meletakkan gel di salah satu kaca objek, lalu tempelkan kaca tersebut ke kaca objek lainnya. diamati dengan kasat mata ada tidaknya butiran kasar pada sediaan.¹⁴

Uji pH

Nilai pH yang dihasilkan harus berada di antara kisaran 4,5-6,5 yang merepresentasikan kerentanan kulit terhadap perubahan pH.⁴

Uji Daya Lekat

Sebanyak 500 mg gel ditempatkan di kaca yang kering. Kaca yang lain diletakkan di atasnya kemudian ditambahkan pemberat 50 g. Selanjutnya peneliti menghitung serta mencatat waktu yang diperlukan agar kaca terlepas.¹⁵

Uji Daya Sebar

Pengujian dilakukan dengan meletakkan gel sebanyak 0,5 g pada kaca berukuran 20 X 20 cm². Setelah itu, ditutup kaca lain dengan ukuran sama, dan pemberat disimpan di atasnya sampai beratnya mencapai 125 g. Setelah didiamkan selama satu menit, diukur diameternya. Daya sebar gel yang sangat baik adalah 5-7 cm.¹⁶

Uji Viskositas

Sediaan gel dengan volume 100 mL ditempatkan pada viskometer Brookfield dengan mengatur spindel dan kecepatan yang diinginkan. Nilai viskositas dapat berkisar antara 2.000-50.000 c.Ps untuk formulasi gel.¹⁷

Uji Sineresis

Jumlah sineresis ditentukan dengan mengukur berat gel yang hilang saat disimpan, dan kemudian membandingkan nilai tersebut dengan berat awal gel.¹³

4. Prosedur Uji Pelepasan Difusi Polifenol Sediaan Gel
Sel difusi dimodifikasi dengan kapasitas kompartemen reseptor 10 mL dan area difusi 2 cm². Model kulit uji yang digunakan adalah membran selofan yang ditempatkan di antara kompartemen donor dan reseptor pada sel difusi dan diisi sediaan gel sebanyak 0,5 g tiap formula. Selama proses pemasangan membran selofan dilakukan pemeriksaan pada kompartemen reseptor agar udara tidak masuk. Tuangkan 10 mL buffer fosfat dengan pH 7,4 yang mengandung etanol 20% v/v ke dalam kompartemen reseptor. Buffer fosfat dengan pH 7,4 dijadikan sebagai cairan reseptor

karena kesinambungan dengan kondisi pH cairan biologis manusia.¹⁸ Untuk meratakan komponen aktif yang dilepaskan ke dalam cairan reseptor, peralatan lengkap diletakkan pada *magnetic stirrer* dan larutan yang terkandung di dalam kompartemen reseptor diaduk secara berkala dengan kecepatan 250 putaran per menit (rpm). Suhu dijaga pada 37°C. Setelah pengambilan sampel dengan volume 1 mL dengan interval 30, 60, 120, 180, dan 240 menit, selanjutnya sampel dimasukkan ke dalam spektrofotometer UV-Vis untuk dianalisis. Setelah setiap penarikan sampel, kompartemen reseptor diisi ulang dengan volume yang sama dari dapar fosfat yang mengandung 20% v/v etanol.⁷

5. Prosedur Uji Kualitatif Larutan Hasil Difusi

Uji kualitatif dilakukan dengan menggunakan pereaksi kimia untuk melihat hasil difusi gel yang mengandung senyawa polifenol. Pereaksi folin-ciocalteu dengan natrium karbonat 1M dapat digunakan untuk mengidentifikasi zat yang termasuk golongan polifenol. Dalam pengujian ini 0,3 mL larutan uji difusi ditambahkan dengan 1,5 mL reagen folin-ciocalteu yang sudah diencerkan menggunakan air suling pada perbandingan 1:10 v/v dan larutan natrium karbonat 1M sebanyak 1,2 mL. Sentrifus selama 5 menit dengan 4 putaran per menit (rpm). Sampel positif mengandung polifenol jika berubah warna menjadi hijau tua, ungu, biru muda, biru kehitaman, atau hitam.

6. Pembuatan Larutan Asam Galat¹⁹

Larutan asam galat 500 ppm dibuat dengan menimbang 10 mg asam galat yang dilarutkan dengan etanol di labu ukur 20 mL hingga batas. Masing-masing diukur 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, dan 5 mL dari larutan asam galat, diencerkan volume tersebut dengan etanol 96% di labu ukur 10 mL sampai tanda untuk menghasilkan larutan dengan konsentrasi 50, 100, 150, 200, dan 250 µg/mL.

7. Pembuatan Kurva Baku Asam Galat¹⁹

Tambahkan 1 mL asam galat yang mengandung konsentrasi 50, 100, 150, 200, dan 250 ppm bersama dengan 1,5 mL reagen folin-ciocalteu yang sudah diencerkan air suling (1:10 v/v) dan 1,2 mL larutan natrium karbonat 1M. Diamkan selama 30 menit. Absorbansi diukur pada panjang gelombang

maksimum terhadap blanko yang mencakup air suling, reagen folin-ciocalteu, dan larutan natrium karbonat 1M.

8. Prosedur Uji Kuantitatif Penentuan Kadar Polifenol Total

Larutan hasil uji difusi sebanyak 0,3 mL ditambahkan 1,5 mL reagen Folin-Ciocalteu yang telah diencerkan dengan air suling (1:10 v/v) diikuti dengan 1,2 mL larutan natrium karbonat 1 M. Campuran tersebut kemudian disentrifugasi selama 5 menit pada 4 rpm. Hasil sentrifugasi didiamkan selama 30 menit lalu diambil filtratnya. Absorbansi larutan kemudian diukur pada panjang gelombang maksimum 749 nm. Kandungan polifenol dinyatakan dalam bentuk massa ekivalensi asam galat (mgGAE per gram ekstrak). Pengulangan dilakukan sebanyak 3 kali.

Analisis Data

Analisis data statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS 29.0 dengan uji One-Way ANOVA untuk mengetahui pengaruh propilen glikol terhadap laju fluks polifenol dari masing-masing formula. Jika hasil dari analisis tersebut menunjukkan hasil yang berbeda nyata pada $\alpha=0,05$, maka dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Difference*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Salah satu tolak ukur untuk menentukan stabilnya suatu sediaan adalah dengan menggunakan evaluasi mutu fisik gel sebelum dan sesudah penyimpanan yang dipercepat dengan metode *freeze-thaw* selama 3 siklus. Pengujian mutu fisik antara lain pengujian organoleptis, pH, homogenitas, daya lekat, daya sebar, viskositas, dan sineresis.

Pengujian Mutu Fisik

Berdasarkan hasil uji organoleptik sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah yang terdiri dari konsistensi, warna, dan aroma, maka diperoleh hasil bahwa semua formula menghasilkan konsistensi sangat kental, berwarna merah muda dan beraroma khas, kecuali pada formula kontrol negatif tanpa peningkat penetrasi propilen glikol sesudah penyimpanan stabilitas dipercepat menghasilkan warna coklat kemerahan. Hal tersebut disebabkan karena propilen glikol memiliki kemampuan sebagai

pengawet dimana berpengaruh terhadap kestabilan dari suatu sediaan karena sifat antiseptik yang dimilikinya.²⁰ Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa variasi konsentrasi penetrasi propilen glikol berpengaruh terhadap aroma, tekstur, dan warna pada sediaan gel.

Evaluasi mutu fisik gel selanjutnya dilakukan uji homogenitas, yang bertujuan untuk melihat ketercampuran seluruh bahan pada formulasi yang telah tercampur dengan rata.¹⁶ Berdasarkan hasil pengamatan diperoleh hasil bahwa semua formula gel ekstrak kulit buah naga merah mempunyai partikel yang tersusun rata dengan tidak menampakkan butiran-butiran kasar. Hal ini dapat dikatakan sediaan tercampur homogen²¹ sehingga menjamin zat aktif dalam formula terdispersi dengan baik. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian tentang gel *sleeping mask* ekstrak kulit buah naga merah dimana semua formula tidak menampakkan butiran kasar dan partikel yang masih menggumpal dalam sediaan.²²

Pengujian pH pada obat topikal merupakan salah satu cara untuk menilai aman atau tidaknya penggunaan obat topikal tersebut. Sebaiknya sediaan topikal mempunyai nilai pH yang sama pada pH kulit yaitu kisaran 4,5-6,5.²³ Dilihat pada **Tabel 2**, semua formula memenuhi syarat range pH kulit, yaitu 5,67-6,48, kecuali F3 tidak memenuhi syarat karena nilai pH sebesar 6,88. Meskipun demikian, nilai pH F3 tidak melebihi pH 7 yang artinya mendekati netral, yang masih dapat diterima kulit. Hal tersebut terjadi karena F3 memiliki konsentrasi propilen glikol yang tinggi diantara semua formula yaitu 10%. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Putri Borneo²⁴, semakin banyak digunakan propilen glikol maka pH akan semakin meningkat. Propilen glikol memiliki pH >7,5 yang artinya bersifat basa²⁰. Jika nilai pH yang dihasilkan ekstrim dikhawatirkan akan terjadi iritasi maupun mengakibatkan munculnya sisik pada kulit.²³

Pengujian daya lekat berguna untuk mengetahui kemampuan sediaan gel dapat melekat dan menutupi permukaan pada kulit ketika digunakan agar dapat berfungsi secara optimal. Berdasarkan data pada **Tabel 2** diperoleh daya lekat selama 10-18 detik pada semua formula. Hal ini menunjukkan bahwa semua formula memenuhi syarat daya lekat yang optimal yakni tidak kurang dari

4 detik.²⁵ Semakin eratnya ikatan gel dengan kulit, maka akan memungkinkan pelepasan zat aktif yang lebih tinggi pada kulit sehingga dapat menembus kulit untuk memberikan efek terapeutik.²⁴ Namun, berbeda halnya dengan hasil uji daya lekat yang menunjukkan waktu paling lama adalah pada formula kontrol negatif tanpa peningkatan penetrasi propilen glikol diikuti dengan F1, F2, kemudian F3. Hal tersebut dikarenakan konsistensi dari sediaan gel yang mana, semakin tinggi konsentrasi propilen glikol maka gel akan semakin lunak konsistensinya dan lembut sehingga mudah terlepas.²⁶

Pengujian selanjutnya adalah daya sebar. Berdasarkan hasil pengamatan pada **Tabel 2** diperoleh daya sebar gel ekstrak kulit buah naga merah sebesar 5-6 cm. Hasil daya sebar ini menunjukkan bahwa semua formula sebelum dan sesudah dilakukan pengujian stabilitas dipercepat ukuran daya sebar nya dapat memenuhi syarat uji daya sebar sebesar 5-7 cm.²⁷ Sedangkan luas penyebaran yang paling besar adalah pada F3 dengan konsentrasi propilen glikol sebesar 10%. Hal tersebut dikarenakan konsistensi dari sediaan gel tersebut yang semakin lunak konsistensinya dan lembut sehingga lebih mudah menyebar yang diakibatkan oleh semakin tingginya konsentrasi propilen glikol.²⁶ Perubahan ukuran daya sebar juga dapat dipengaruhi oleh viskositas dari suatu sediaan, semakin kental sediaan nya maka kemampuannya untuk menyebar semakin kecil.²⁸ Berdasarkan hasil pengukuran daya sebar sediaan yang diperoleh sebelum dan sesudah pengujian stabilitas dipercepat mengalami penurunan namun tidak signifikan. Perubahan ini terjadi akibat pengaruh suhu yang berubah-ubah pada penyimpanan pada *climatic chamber*.²⁹

Berdasarkan hasil pada **Tabel 2** menunjukkan bahwa viskositas gel ekstrak kulit buah naga merah senilai 2.421-4.697 cP.s dengan formula kontrol negatif memiliki nilai viskositas terbesar diikuti oleh F1, F2, dan F3. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa F3 memiliki nilai viskositas terkecil sehingga dapat memberikan peningkatan jumlah obat yang diabsorpsi dan nilai fluks yang lebih besar. Hal ini menandakan semua formula baik sebelum dan sesudah pengujian stabilitas dipercepat memenuhi syarat uji viskositas yang bernilai 2.000-50.000 cP.s.¹⁷

Semakin tinggi viskositas dari sediaan maka zat aktif obat akan lebih sulit berpenetrasi keluar.³⁰ Hal ini mengakibatkan jumlah obat yang akan diserap sedikit dan menghasilkan nilai fluks penetrasi yang kecil.³⁰

Perubahan nilai viskositas sediaan disebabkan oleh kelembapan udara, perubahan suhu di ruang penyimpanan dan wadah yang kurang kedap.²⁹

Tabel 2. Hasil Uji pH, Daya Lekat, Daya Sebar, dan Viskositas Sediaan Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah

Formula	Sebelum Pengujian Stabilitas Dipercepat	Sesudah Pengujian Stabilitas Dipercepat	Hasil
Nilai pH			
Kontrol Negatif	6,36±0,02	5,67±0,03	Memenuhi
F1	6,44±0,03	5,83±0,01	Memenuhi
F2	6,48±0,02	6,46±0,03	Memenuhi
F3	6,88±0,01	6,63±0,01	Tidak Memenuhi
Daya Lekat (detik)			
Kontrol Negatif	16±0,6	18±1,5	Memenuhi
F1	14±1,5	13±2,0	Memenuhi
F2	12±1,2	13±1,2	Memenuhi
F3	10±1,2	12±1,5	Memenuhi
Daya Sebar (cm)			
Kontrol Negatif	5,7±0,2	5,2±0,2	Memenuhi
F1	5,6±0,2	5±0,1	Memenuhi
F2	5,8±0,1	5,3±0,1	Memenuhi
F3	6±0,1	5,8±0,1	Memenuhi
Viskositas (cP.s)			
Kontrol Negatif	4697±14,18	3815±14,93	Memenuhi
F1	4652±13,23	3907±16,46	Memenuhi
F2	3785±10,54	3201±19,31	Memenuhi
F3	2685±11,27	2421±16,09	Memenuhi

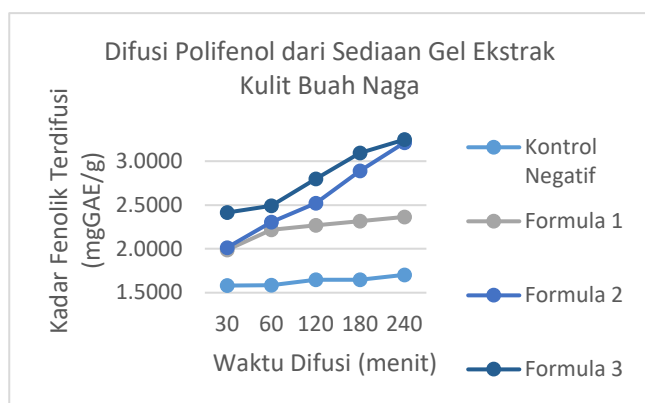
Suhu adalah salah satu faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi daya sebar. Selain itu, juga dapat mempengaruhi terjadinya sineresis pada sediaan gel. Sineresis adalah penampakan gel yang menciut dan padat yang disebabkan keluarnya air pada gel. Lamanya waktu penyimpanan dapat menyebabkan peningkatan jumlah ikatan antar molekul. Akibatnya, pelarut yang ada dalam gel diserap ke dalam *gelling agent*.¹³ Berdasarkan hal tersebut, semua formula memenuhi persyaratan sineresis, baik sebelum maupun sesudah proses penyimpanan yang dipercepat.

Pengujian Difusi

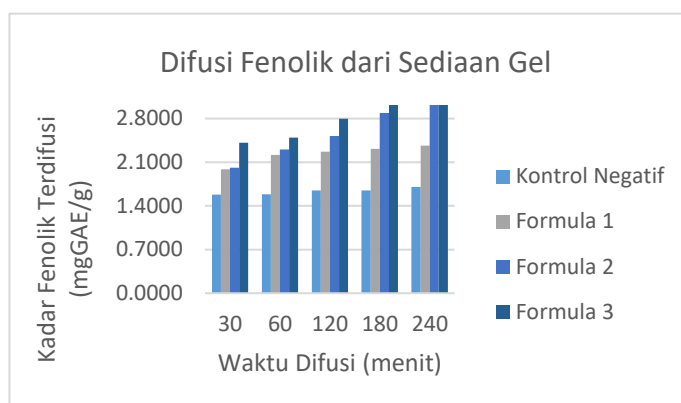
Sediaan yang dianggap telah memenuhi persyaratan pengujian mutu fisik dilanjutkan dengan pengujian difusi, untuk mengetahui pengaruh peningkat penetrasi terhadap kadar pelepasan polifenol dari sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah. Dari hasil penelitian yang didapatkan semua

larutan hasil uji difusi gel mengandung polifenol dengan perubahan warna dari merah muda menjadi warna biru tua. Dengan demikian semua larutan dilanjutkan dengan uji kuantitatif menggunakan spektrofotometer. Baku pembanding untuk senyawa polifenol digunakan asam galat dengan panjang gelombang maksimal 749 nm.

Berdasarkan **Gambar 1** dan **Gambar 2**, dapat dikatakan bahwa difusi polifenol total dari sediaan gel ekstrak kulit buah naga kadarnya semakin meningkat seiring bertambahnya waktu. Semakin tinggi jumlah propilen glikol yang digunakan, semakin besar kemungkinan kadar polifenol akan larut dalam media sediaan. Akibatnya persentase penetrasi polifenol pada gel ekstrak kulit buah naga yang mampu menembus *stratum corneum* juga akan meningkat. Hal ini didukung dengan temuan pada F3, dimana konsentrasi propilen glikol terbesar yaitu 10% memiliki persentase penetrasi polifenol tertinggi.



Gambar 1. Grafik Difusi Polifenol dari Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Tiap Formula



Gambar 2. Diagram Batang Difusi Polifenol dari Gel Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Tiap Formula

Sehubungan dengan **Gambar 1** dan **Gambar 2**, hasil uji penetrasi pada **Tabel 3** terdapat perbedaan profil jumlah kumulatif pelepasan polifenol terhadap sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah. Jumlah kumulatif polifenol yang terpenetrasi melalui membran selama 4 jam adalah sebesar 176,15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ untuk F1; 232,76 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ untuk F2; 232,76 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ untuk F3; dan 126,45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ untuk kontrol negatif. Hal ini dipengaruhi oleh variasi konsentrasi propilen

glislik yang digunakan pada masing-masing formula. Adanya perbedaan profil penetrasi menyebabkan propilen glislik yang digunakan pada semua formula dapat meningkatkan laju difusi penetrasi polifenol pada gel yang disebabkan oleh propilen glislik memiliki sifat sebagai pelarut yang akan meningkatkan jumlah total polifenol yang terlarut dalam kompartemen donor.

Tabel 3. Profil Jumlah Kumulatif Penetrasi Polifenol per Luas Difusi Gel Ekstrak Kulit Buah Naga

Waktu Difusi	Jumlah Komulatif Zat Penetrasi per Luas Difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	Kontrol Negatif	Formula 1	Formula 2	Formula 3
½ jam	79,0831±0,039	99,3948±0,016	100,7543±0,008	120,7453±0,089
1 jam	118,8008±0,053	160,5691±0,541	165,6572±0,012	185,0294±0,369
2 jam	122,0054±0,190	168,9318±0,403	183,6518±0,065	202,3238±0,265
3 jam	123,6811±0,095	172,5474±0,246	207,4864±0,100	224,6951±0,059
4 jam	126,4544±0,135	176,1518±0,094	232,7642±0,024	239,6793±0,014

Tabel 4. Profil Pelepasan Polifenol pada Gel Ekstrak Kulit Buah Naga (Nilai Fluks)

Waktu Difusi	Fluks Pelepasan Polifenol Total ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)			
	Kontrol Negatif	Formula 1	Formula 2	Formula 3
½ jam	158,1662±0,078	198,7895±0,031	201,5086±0,016	241,4905±0,178
1 jam	118,8008±0,053	160,5691±0,541	165,6572±0,012	185,0294±0,369
2 jam	61,0027±0,095	84,4659±0,201	91,8259±0,032	101,1619±0,133
3 jam	41,2270±0,032	57,5158±0,082	69,1621±0,033	74,8984±0,020
4 jam	31,6136±0,034	44,0379±0,023	58,1911±0,006	59,9198±0,004

Adanya perbedaan profil penetrasi menunjukkan bahwa propilen glislik yang digunakan pada ketiga formula dapat meningkatkan laju difusi polifenol pada gel yang disebabkan oleh propilen glislik sebagai *co-solvent* yang dapat meningkatkan jumlah polifenol yang terlarut dalam kompartemen donor. Propilen glislik ini mempunyai struktur gugus hidrofilik yang dapat memudahkan propilen glislik

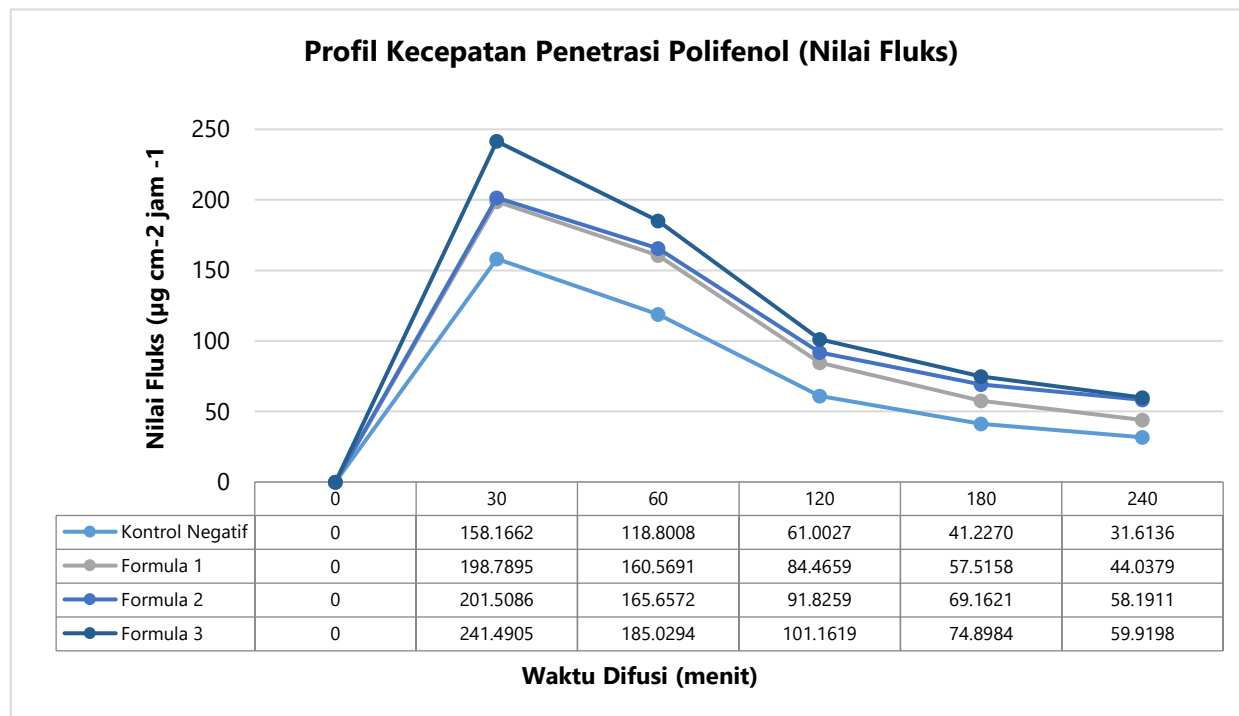
bercampur dengan air sehingga memudahkan terpenetrasinya kadar polifenol dalam suatu sediaan.⁷

Berdasarkan hasil pada **Tabel 4** diperoleh data bahwa F3 memberikan nilai fluks yang paling besar, dimana nilai fluks merupakan parameter untuk menentukan jumlah dan kecepatan obat dapat menembus sistem sehingga ada keterkaitan dengan tingkat kekentalan. Hal ini dapat dilihat pada awal

menit ke-30, nilai fluks untuk F1 sebesar 198,78 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$, F2 sebesar 201,50 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$, F3 sebesar 241,49 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$ dan kontrol negatif sebesar 158,16 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{jam}^{-1}$.

Pada menit ke-30, setiap formula mengalami peningkatan yang signifikan sebagai akibat terjadinya

pelepasan polifenol yang baik. Meningkatnya laju obat berpenetrasi pada saat menit ke-30 terjadi karena belum tercapainya kondisi stabil atau *steady state* sehingga terdapat perbedaan konsentrasi yang signifikan antara kompartemen reseptor dan donor.



Gambar 3. Profil Kecepatan Penetrasi Polifenol Total (Nilai Fluks) Tiap Menit Sampling Formula

Berdasarkan **Tabel 4** dan **Gambar 3**, terlihat bahwa semua formula mengalami kondisi stabil setelah menit ke-180. Hal ini didukung pada penelitian Arvianti³¹, pada menit ke-60, protein mulai berpenetrasi, sehingga konsentrasi obat di kompartemen donor dan reseptor menjadi sangat besar. Namun, setelah 60 menit, jumlah pelepasan obat mulai berkurang dan diagram mulai mendatar, menunjukkan bahwa kondisi telah mencapai kondisi stabil. Profil nilai fluks menggambarkan kurva kuantifikasi yang menurun seiring waktu karena jumlah protein yang dimasukkan pada setiap waktu pengambilan sampel beda.³¹ Bahkan pada formula propilen glikol 15% dengan etanol 1% dapat memberikan nilai fluks tertinggi pada penetrasi ibuprofen yang dipengaruhi oleh sinergisme propilen glikol dan etanol yang digunakan.³² Pada penelitian lain juga disampaikan bahwa diantara tiga konsentrasi propilen glikol yaitu 5%, 7,5% dan 10%, maka yang mampu memberikan laju penetrasi yang optimal terhadap sediaan gel hesperidin adalah

konsentrasi 10%.⁷ Bahkan pada konsentrasi 5% propilen glikol sudah menunjukkan peningkatan penetrasi pada pioglitazone dalam sediaan transdermal patch.¹² Akan tetapi, pada penggunaan peningkat penetrasi propilen glikol yang lebih dari 15% justru dapat merugikan permeasi sediaan transdermal dan tidak berpengaruh terhadap nilai fluks permeasi transdermal.³³ Berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan dengan menggunakan gel aminofilin, nilai fluks tertinggi ditemukan pada konsentrasi propilen glikol 7% dibandingkan konsentrasi 10% dan 12%. Hal ini diduga karena jumlah propilen glikol yang digunakan sangat besar sehingga kerja propilen glikol sebagai pelarut akan meningkatkan konsentrasi obat dalam kompartemen dan menurunkan koefisien partisi. Akibatnya penetrasi obat menjadi lebih lambat.²⁶

Berdasarkan data hasil penentuan kadar polifenol total, maka diperoleh hasil uji normalitas nilai kandungan polifenol masing-masing formula terdistribusi normal ($\text{sig } p > 0,05$) yang menunjukkan

bahwa hasil tersebut signifikan secara statistik dan pengujian homogenitas menunjukkan terdistribusi homogen. Menurut analisis varian satu arah (ANOVA) dengan nilai p ditemukan memiliki nilai $\text{sig} < 0,001$, menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan dalam kemampuan polifenol total untuk menembus setiap formula ($p < 0,05$) dengan hasil uji lanjut menunjukkan bahwa F1 dan F2 dengan konsentrasi peningkat penetrasi yang berbeda (5% dan 7,5%) tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$), tetapi kedua formula tersebut berbeda dengan F3 sehingga disimpulkan bahwa formula yang paling optimal adalah F3.

SIMPULAN

Variasi konsentrasi peningkat penetrasi propilen glikol berpengaruh terhadap laju difusi polifenol dari sediaan gel ekstrak kulit buah naga merah, dengan konsentrasi propilen glikol 10% pada formula F3 menghasilkan efek laju difusi yang paling besar.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini, dan kepada Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar, yang telah menyediakan sarana dan prasarana yang dibutuhkan oleh peneliti.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nurfita E, Mayefis D, Umar S. Uji Stabilitas Formulasi Hand and Body Cream Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus lemairei*). *J Farm Dan Ilmu Kefarmasian Indones*. 2021;8(2):125. doi:10.20473/jfiki.v8i22021.125-131
2. Noor MI, Yufita E, Fisika J, Matematika F. Identifikasi Kandungan Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Menggunakan Fourier Transform Infrared (FTIR) dan Fitokimia Identification Content of the Red Dragon Fruit Extract Skin Using Fourier Transform Infrared (FTIR) and Phytochemistry. *J Aceh Phys Soc*. 2016;5(1):14-16.
3. Siampa JP, Wiyono WI, Lestari US, Lebang JS, Antasionasti I. Profil Penetrasi Sediaan Gel Antioksidan Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) dengan Variasi Hydrocolloid sebagai Gelling agent. *J MIPA*. 2021;11(1):1. doi:10.35799/jm.v11i1.35787
4. Fauziah S, Adriana Y. Potensi Antibiotik dan Uji Difusi Secara In Vitro pada Formulasi Krim Eritromisin. *J Med Prof*. 2019;1(3):277-282.
5. Alonso C, Rubio L, Touriño S, et al. Free Radical Biology and Medicine Antioxidative effects and percutaneous absorption of five polyphenols. *Free Radic Biol Med*. 2014;75:149-155. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.014
6. Darmawan DA, Darusman F, Priani SE. Literature Review: Fitosom sebagai Sistem Penghantaran Senyawa Polifenol dari Bahan Alam. *Pros Farm*. 2020;6(2):87-93. <http://dx.doi.org/10.29313/v6i2.22553>
7. Mulyana S, Fahrurroji A, Riza H. Pengaruh Propilen Glikol Terhadap Penetrasi Gel Hesperidin Secara In Vitro. *J Univ Tanjungpura, Fak Kedokt*. 2016;152(3):12.
8. Sunarmi S, Yulianto S. Formulasi Masker Gel Antioksidan Mengandung Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *Interes J Ilmu Kesehatan*. 2017;6(1):93-100. doi:10.37341/interest.v6i1.91
9. Prabawati CA. *Evaluasi Daya Penetrasi Etil p - Metoksisinamat Hasil Isolasi Dari Rimpang Kencur (Kaempferia Galanga L.) Pada Sediaan Salep, Krim, Dan Gel*; 2015.
10. Damayanti RA, Yuwono T. Dimetilsulfoksid Sebagai Enhancer Transpor Transdermal Teofilin Sediaan Gel Dimethylsulfoxide As an Enhancer of Transdermal Transport of Theophylline. *J Ilm Kefarmasian*. 2015;3(1):61-69.
11. Rahmawati D, Sugihartini N, Yuwono T, Fakultas P, Universitas F, Dahlan A. Daya Antiinflamasi Salep Basis Larut Air Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) dengan Variasi Komposisi Enhancer Asam Oleat dan Propilen glikol (Anti-inflammatory Activity of Ointment in Water Soluble Base of Volatile Oil of *Syzygium aromat*. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin*. 2017;29(3):182-187.
12. Nair AB, Gupta S, Al-Dhubiab BE, et al. Effective therapeutic delivery and bioavailability enhancement of pioglitazone using drug in adhesive transdermal patch. *Pharmaceutics*. 2019;11(7):1-15. doi:10.3390/pharmaceutics11070359

13. Daswi DR, Arisanty, Reski SMD, Monica A, St.Ratnah. Formulasi dan Stabilitas Mutu Fisik Sediaan Gel Wajah yang Mengandung Ekstrak Daun Afrika dengan Variasi Konsentrasi Carbopol. *Media Farm Poltekkes Makassar*. 2022;18(1):42-48.
doi:<https://doi.org/10.32382/mf.v17i2.2299>
14. Nurqulbiati Cahyaningsih. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (Citrus hystrix DC .) Dengan Basis HPMC Sebagai Antibakteri Terhadap Staphylococcus aureus. *Univ Muhammadiyah Surakarta*. Published online 2018.
15. Bagiana IK, Kresnawati Y. Pengaruh Konsentrasi Campuran DMSO dan Olive Oil Pada Jalur Transfor Natrium Diklofenak Melewati Kulit Secara Invitro Menggunakan Pemodelan Software Wimsam. *Sekol Tinggi Ilmu Farm Yayasan Farmasi Semarang*. Published online 2020.
16. Dewi K, Purwati E, Ikhda C, Hamidah N. Formulasi Dan Uji Mutu Fisik Ekstrak Rimpang Kencur (Kaempferia galanga L .) Sebagai Masker Gel Peel Off. *Semin Nas Pendidik Biol dan Saintek*. Published online 2021:345-350.
17. Mailana D, Nuryanti, Harwoko. Formulasi Sediaan Krim Antioksidan Ekstrak Etanolik Daun Alpukat (Persea americana Mill.). *Acta Pharm Indones*. 2016;4(2):7-15.
18. Khalida NS. Karakterisasi dan Uji Pelepasan Mikroemulsi Topikal Natrium Diklofenak Menggunakan Virgin Coconut Oil (VCO) Sebagai Fase Minyak. Published online 2019.
19. H TS, Triastinurmiatiningsih, S BL, Sayyidah IN. Kadar Fenolik Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Rumpun Laut Coklat (Padina australis). *Fitofarmaka*. 2019;9(1):1-8.
20. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Ed.*; 2019.
21. Ida N, Noer F. Uji Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Lidah Buaya (Aloe vera L .). *Maj Farm dan Farmakol*. 2012;16(2):79-84.
22. Aulya RD. Formulasi Dan Uji Fisikokimia Gel Sleeping Mask Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Dengan Variasi Gelling Agent Hydroxypropyl Methly Cellulose (HPMC). *J Med Nusantara*. 2023;1(2):40-53.
23. Crendhuty FD, Wardhana YW, Farmasi F, Padjadjaran U. Sistem Penghantaran Obat Berbasis Biopolimer Kitosan pada Formulasi Film Forming System. *Maj Farmasetika*. 2021;6(1):38-55.
doi:<https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27457>
24. Putri AN. Formula Optimization of Annona muricata Folium Ethanolic Extract of Anti Acne Gel Formulation using Factorial Design Method. *Borneo J Pharm*. 2019;2(2):63-70.
doi:<https://doi.org/10.33084/bjop.v2i2.981>
25. Duma I, Irianto K, Mardan MT, et al. Aktivitas Antibakteri dan Uji Sifat Fisik Sediaan Gel Dekokta Sirih Hijau (Piper betle L .) Sebagai Alternatif Pengobatan Mastitis Sapi. *Maj Farm*. 2020;16(2):202-210.
doi:10.22146/farmaseutik.v16i2.53793
26. Safitri M, Yuwono T. Peningkatan Penetrasi Aminofilin dari Sediaan Gel Antiselulit dengan Enhancer Propilen Glikol Melalui Membran Kulit Tikus Jantan. *Farmagazine*. 2014;1(1):32-39.
27. A.Karim Zulkarnain, Marchaban, Wahyuono S, Susidarti RA. Pengaruh Konsentrasi Mahkota Dewa Terhadap Stabilitas Lotion – Krim Serta Uji Tabir Surya Secara Effect Lotion – Cream Phaleria Macrocarpa. *Maj Farm*. 2015;11(3):328-335.
28. Pratiwi L, Wahdaningsih S. Formulasi dan Aktivitas Antioksidan Masker Wajah Gel Peel Off Ekstrak Metanol Buah Pepaya (Carica papaya L.). *J Farm Medica/Pharmacy Med J*. 2018;1(2):50-62.
29. Arifin A, Intan, Ida N. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Gel Anti Jerawat Ekstrak Etanol Daun Suruhan (Peperomia pellucida L.). *J Ilm Ibnu Sina*. 2022;7(2):280-289.
30. Agustin R, Sari N, Zaini E. Pelepasan Ibuprofen dari Gel Karbomer 940 Kokristal Ibuprofen-Nikotinamida. *J Sains Farm Klin*. 2014;01(01):79-88.
31. Arvianti NR, Taurina W, Andrie M. Uji Penetrasi Salep Fase Air Ekstrak Ikan Gabus (Channa striata) dan Madu Kelulut (Trigona sp) dengan Penentuan Kadar Protein Menggunakan Metode Lowry. *J Mhs Farm Fak Kedokt UNTAN*. 2021;5(1).
32. Wahyudyati B, Qisti K, Nurahmanto D, Rosyidi VA. Optimasi Propilen Glikol dan Etanol sebagai Peningkat Penetrasi Ibuprofen dalam Sediaan Gel dengan Metode Simplex Lattice Design. *e-Jurnal Pustaka Kesehat*. 2018;6(1):11-17.
33. Binarjo A, Nugroho AK. Permeasi Transdermal Losartan In Vitro dari Larutan dengan Variasi Kadar Losartan dan Propilen Glikol. *Valensi*. 2014;4(1):6-12.



Profil Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri dari *Massoia aromatic* Becc., *Acorus calamus* L., dan *Allium sativum* L. terhadap Bakteri Penyebab Rinosinusitis

Phytochemical Profile and Antibacterial Activity of *Massoia aromatic* Becc., *Acorus calamus* L., and *Allium sativum* L. against Bacteria Causing Rhinosinusitis

I Made Sugata^{1*}, I Kadek Darmo Suputra¹, Putu Emy Suryanti¹, Made G. Juniarta¹, I Gusti Agung Ayu Kartika¹

¹Program Studi Yoga dan Kesehatan, Fakultas Brahma Widya, Universitas Hindu Negeri I Gusti Bagus Sugriwa Denpasar, Bali, Indonesia

Diajukan: 29-01-2023

Direview: 20-02-2023

Disetujui: 26-09-2023

Kata Kunci: *Acorus calamus*, *Allium sativum*, antiBac-Pred, antibakteri, *Massoia aromatic*.

Keywords: *Acorus calamus*, *Allium sativum*, antiBac-Pred, antibacterial, *Massoia aromatic*.

Korespondensi:

I Made Sugata
imadesugata@gmail.com



Lisensi: CC BY-NC-ND
4.0

Copyright ©2023
Penulis

Abstrak

Triketuka dalam teks pengobatan Bali adalah ramuan dengan berbagai aktivitas terapi. Ramuan ini terdiri dari masoyi (*Massoia aromatic* Becc.), dringo (*Acorus calamus* L.), dan bawang putih (*Allium sativum* L.). Potensi antibakteri terhadap bakteri penyebab rinosinusitis dari ramuan ini belum sepenuhnya dinilai. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi ketiga komponen tersebut sebagai antibakteri terutama spesifik untuk rinosinusitis. Pada penelitian ini dilakukan uji antibakteri secara in vitro terhadap *Streptococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Kromatografi Cair-Spektroskopi Massa digunakan untuk menentukan profil fitokimia masing-masing tanaman. Uji antibakteri dilakukan dengan metode mikrodilusi untuk menentukan nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM). Terakhir, kontribusi senyawa yang terdeteksi diprediksi menggunakan prediksi spektrum aktivitas untuk zat aktif biologis (PASS) online dan dilanjutkan dengan Antibac-Pred. Uji antibakteri in vitro menunjukkan bahwa sampel memiliki KHM > 4096 ppm terhadap semua bakteri kecuali *M. aromatic* dan *A. calamus* terhadap *Staphylococcus aureus* masing-masing sebesar KHM 4096 ppm. Temuan ini dikonfirmasi dalam PASS online dan Antibac-Pred. Studi menunjukkan bahwa beberapa senyawa yang ada di dalam sampel mungkin memiliki aktivitas antibakteri tetapi dalam aktivitas rendah terhadap bakteri yang diuji. Kesimpulannya, tanaman tersebut memiliki potensi antibakteri yang rendah terhadap bakteri penyebab rinosinusitis. Kajian kombinasi ketiga tanaman tersebut perlu dilakukan untuk memaksimalkan potensi antibakterinya.

Abstract

Triketuka, an herb with multiple therapeutic activities, is featured in Balinese medicinal texts. This herb is composed of *Massoia aromatic* Becc. (masoyi), *Acorus calamus* L. (dringo), and *Allium sativum* L. (garlic). The antibacterial activity of these ingredients against bacteria causing rhinosinusitis has not been fully evaluated. Hence, this study seeks to determine the potential of these three components, especially with regards to their effectiveness against rhinosinusitis. In this research, an in vitro antibacterial test was conducted against *Streptococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*. The phytochemical profile of each plant was determined using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. The Minimum Inhibitory Concentration value was determined by carrying out the antibacterial test via the microdilution method. The detected compounds were analyzed for their contributions through the prediction of activity spectra for biologically active substances (PASS) online and Antibac-Pred. As a result of the in vitro antibacterial test, the samples were found to have MIC > 4096 ppm against all bacteria except *Massoia aromatic* and *Acorus calamus* against *Staphylococcus aureus* in MIC 4096 ppm each. This discovery was further verified through PASS online and Antibac-Pred. The studies indicate that certain compounds found in the samples exhibit antibacterial activity, albeit with low efficacy against the tested bacteria. In conclusion, the plants exhibit low antibacterial potential against bacteria that cause rhinosinusitis. Further research on the combination of the three plants is required to enhance their antibacterial efficiency.

Cara mensitasi artikel:

Sugata, IM, Suputra, IKD, Suryanti, PE, Juniarta, MG, Kartika, IGAA, "Profil Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri dari *Massoia aromatic* Becc., *Acorus calamus* L., dan *Allium sativum* L. terhadap Bakteri Penyebab Rinosinusitis" *J. Ilm. Medicam.*, vol. 9, no. 2, pp. 106–114, Sept. 2023, doi: <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.5961>

PENDAHULUAN

Sinusitis merupakan salah satu penyebab masalah kesehatan yang paling banyak dijumpai di dunia dan sering dijumpai dalam praktek sehari-hari.¹ Tingginya angka kejadian rinosinusitis juga mencerminkan tingginya jumlah kasus sinusitis. Hal ini karena istilah sinusitis disebut juga dengan rhinosinusitis. Rhinosinusitis menggantikan istilah sinusitis karena sinusitis sering didahului oleh rhinitis dan jarang terjadi tanpa peradangan pada saluran napas hidung.²

Terdapat beberapa faktor yang berkontribusi terhadap rinosinusitis kronis seperti penyumbatan ostial, pemulihan fungsi mukosiliar yang tertunda, resirkulasi mukus dan osteitis, infeksi mikroba yang persisten, dan peradangan.³ Ostium sinus dapat tersumbat karena obstruksi dari pembersihan mukosiliar normal akibat penebalan mukosa yang meradang. Oleh karena itu, teknik intervensi yang digunakan untuk mengatasi sinusitis harus dapat membantu proses sekresi atau pengeluaran mukus dengan kekentalan, volume, dan komposisi yang normal.

Salah satu teknik intervensi yang dianggap dapat membantu adalah *Jala Neti*, yang merupakan bagian dari enam teknik pembersihan tubuh dalam *Hatha Yoga* yang disebut *Shatkarma*.⁴ Lebih lanjut peneliti menjelaskan bahwa *Jala Neti* merupakan salah satu bagian dari teknik *Neti* untuk membersihkan saluran hidung yang berhubungan dengan bagian atas sistem pernapasan. Ada empat jenis *Neti* yang dapat dipraktikkan yang meliputi *Jala* (air), *Sutra* (benang atau kain), *Dugdha* (susu), dan *Ghritha* (mentega atau ghee yang dicairkan).

Jala neti sebagai teknik yang banyak dilakukan, kerap perlu dimodifikasi dengan menambahkan metode lain sesuai kebutuhan seperti misalnya penambahan sedikit *baking soda*, pemberian jus *aloe vera*, dan memberikan pijatan dengan menggunakan ramuan herbal untuk melumasi selaput lendir. Ramuan herbal yang biasa digunakan adalah minyak wijen.^{4,5} Namun dalam perkembangannya, terdapat ramuan herbal lain yang juga sering digunakan.

Salah satu ramuan tradisional Bali yang telah sering digunakan dalam praktek *Neti* adalah ramuan *Triketuka*, yang dalam teks pengobatan Bali adalah

ramuan dengan berbagai aktivitas terapi. Ramuan ini terdiri dari kesuna/bawang putih (*Allium sativum* L.), jangu/dringo (*Acorus calamus* L.), dan mesui/masoyi (*Massoia aromatic* Becc.). Ramuan ketiga bahan ini dipercaya memiliki manfaat dalam terapi rinosinusitis terutama untuk mengatasi infeksi bakteri yang menjadi salah satu penyebab sinusitis. Namun belum terdapat kajian ilmiah terkait penggunaan ramuan ini untuk terapi rhinosinusitis.

Kombinasi minyak atsiri dengan konsentrasi 5% masoyi dan 10% kayu manis memiliki aktivitas antibakteri paling tinggi terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Pseudomonas aeruginosa* serta memiliki sifat bakterisidal.⁶ Sementara itu, penelitian lain membuktikan potensi tanaman Jeringau/Dringo. Penelitian menemukan bahwa senyawa utama dalam minyak atsiri rimpang jeringau adalah eusaron dan asarone yang telah diketahui memiliki aktivitas antibakteri.⁷ Terakhir, bawang putih memang sudah terkenal dengan efek antibakterinya. Bawang putih ditemukan efektif sebagai antibakteri dan antibiofilm terhadap isolat bakteri sinusitis dan dapat digunakan untuk pencegahan terhadap resistensi obat pada infeksi sinusitis.⁸

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti tertarik untuk mengetahui potensi ketiga komponen tersebut sebagai antibakteri terutama spesifik untuk rinosinusitis. Beberapa bakteri yang terlibat pada kejadian rinosinusitis dan diuji pada penelitian ini karena kemudahan dalam penyediaan yaitu *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, dan *P. aeruginosa*.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini tergolong dalam pendekatan eksperimental laboratorium yang diawali dengan penyiapan ekstrak tanaman dan analisis fitokimia dengan metode Kromatografi Cair-Spektroskopi Massa (LC-MS/MS). Penelitian kemudian dilanjutkan dengan uji aktivitas antibakteri terhadap lima bakteri terpilih yang berhubungan dengan sinusitis. Terakhir, prediksi spektrum aktivitas untuk zat aktif biologis (PASS) online dan Antibac-Pred digunakan untuk memprediksi kontribusi senyawa yang terdeteksi terhadap aktivitas antioksidan tanaman.

Alat. UHPLC Vanquish Tandem Q Exactive Plus Orbitrap HRMS ThermoScientific, Accucore C18, 100 x 2,1 mm, 1,5 μ m (ThermoScientific), microplate 96-wells, multichannel micropipette, e-tube, vial, dan cawan petri. Perangkat lunaknya meliputi Marvin Sketch, ChemDraw, dan PASS Online (<http://www.way2drug.com/PASSOnline/predict.php>). Sumber database yang digunakan adalah Chemspider dan Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Bahan. Seluruh komponen *Triketuka* dikumpulkan dari Bali pada bulan Maret-April 2022 antara lain mesui dari Karangasem, jangu dari Padangsambian, dan bawang putih dari Songan. Ketiga bahan telah di determinasi di Laboratorium Karakterisasi Kebun Raya "Eka Karya"-Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), di Bedugul, Tabanan, Bali. Bahan lain yang digunakan dalam penelitian ini adalah air, etanol 96%, H₂O, asam format, asetonitril, methanol, dan Mueller Hinton Broth (MHB) Bakteri yang diujikan adalah *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, dan *P. aeruginosa* (ATCC) yang dikembangkan di Institut Teknologi Bandung.

Prosedur Penelitian

1. Persiapan Ekstrak

A. Ekstrak *M. aromatica* (Masoyi).

Kulit batang *M. aromatica* digiling (dihaluskan menjadi bubuk halus) dan disuling dengan distilasi uap untuk mendapatkan minyak atsiri. Minyak atsiri yang dihasilkan disimpan dan disegel dalam botol kaca gelap untuk analisis lebih lanjut.

B. Ekstrak *A. calamus* (Dringo).

Ekstrak etanol *A. calamus* dibuat dengan metode maserasi dengan merendam 25 g serbuk simplisia dengan 300 mL etanol 70%. Maserasi yang disertai pengadukan dilakukan selama 2 jam kemudian didiamkan hingga 24 jam. Setelah didiamkan selama 24 jam, disaring dan remaserasi diulang kembali satu kali.

C. Ekstrak *A. sativum* (Bawang Putih).

Sepuluh gram (atau sesuai kebutuhan) umbi bawang putih disimpan pada suhu 4 °C sampai saat akan diekstrak. Proses ekstraksi dilakukan dengan terlebih dahulu menggerus bawang putih menggunakan lumpang dan alu.

Jus dan ampas dikumpulkan segera ke dalam tabung sentrifugasi. Etanol 20% dimasukkan ke dalam tabung sebagai pelarut. Setelah dikocok sebanyak 10 kali, didiamkan selama 10 menit pada suhu ruang. Tabung kemudian disentrifugasi dua kali pada 5500 rpm masing-masing selama 5 menit. Supernatan digabungkan kemudian dibuat konsentrat menggunakan pengering beku. Eksperimen selanjutnya dilakukan pada suhu kamar (23-25°C).⁹

2. Penapisan Senyawa Alami dengan LC-MS/QTOF

Sebanyak 0,5 g masing-masing ekstrak dimasukkan ke dalam labu takar 10 mL, kemudian ditambahkan metanol. Sampel disonikasi selama 30 menit, kemudian disaring menggunakan filter membran PTFE 0,2 μ m. Sampel yang disaring kemudian disuntikkan ke UHPLC *Vanquish Tandem Q Exactive Plus Orbitrap HRMS ThermoScientific*. Analisis UHPLC dilengkapi dengan HESI-MS/MS dengan mode ionisasi positif. Sampel dianalisis menggunakan Accucore C18, 100 x 2,1 mm, 1,5 μ m (*ThermoScientific*), suhu kolom 30°C, eluen yang digunakan adalah H₂O + 0,1% asam format (A) dan asetonitril + 0,1% asam format (B) dengan gradien 0-1 menit (5% B), 1-25 menit (5-95% B), 25-28 menit (95% B), 28-30 menit (5% B). Eluen disesuaikan pada laju alir 0,2 ml/menit, volume injeksi 2,0 μ L, rentang massa 200-1500 m/z. Parameter sumber HESI adalah *sheath gas flow rate* 15, *aux gas flow rate* 3, *sweep gas flow rate* 0, *spray voltage* 3,80, *capillary temperature* 320°C, *S-lens RF level* 50, dan *aux gas heater temperature* 0°C.

3. Uji Antibakteri *In Vitro*

Uji antibakteri dilakukan untuk mengetahui nilai MIC tunggal dari masing-masing bahan uji. Uji aktivitas antibakteri dilakukan secara *in vitro* dengan metode mikrodilusi.

A. Kultur murni bakteri uji disuspensikan dalam MHB dan diinkubasikan selama 18-24 jam pada suhu 35 $\pm$ 2°C. Suspensi bakteri ini kemudian diencerkan dengan MHB hingga dihasilkan absorbansi 0,08-0,13 menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 625 nm (setara dengan 0,5 McFarland), sebagai blanko digunakan MHB. Setelah persyaratan absorbansi dipenuhi,

dilakukan pengenceran 1:20 dengan menggunakan MHB supaya didapatkan koloni sebanyak 5×10^6 CFU/mL. Hasil campuran di-vortex setiap kali dilakukan pengenceran. Suspensi hasil pengenceran inilah yang akan digunakan dalam pengujian aktivitas antibakteri dengan metode mikrodilusi. Suspensi ini hanya bisa digunakan selama 15 menit dari waktu preparasi.

- B. Ekstrak dilarutkan dalam DMSO 100% kemudian disonikasi pada suhu 40°C hingga ekstrak terlarut. Kemudian sejumlah DMSO diencerkan dengan MHB dengan perbandingan 1:10 untuk mendapatkan ekstrak yang terlarut dalam DMSO 10%.
- C. Metode mikrodilusi dilakukan dengan menggunakan microplate 96-wells yang memiliki 96 sumur, terdiri atas 8 baris dan 12 kolom. Semua sumur pada tiga baris pertama dimasukkan 100 μL media pertumbuhan yaitu MHB sebagai media fertil untuk bakteri. Kolom pertama digunakan sebagai kontrol negatif (hanya berisi MHB) dan sumur kolom kedua digunakan sebagai kontrol positif (berisi media dan bakteri). Pada sumur kolom ke-12 ditambahkan 100 μL stok larutan ekstrak uji

dengan konsentrasi tertentu yang telah disiapkan sebelumnya. Konsentrasi yang disiapkan adalah sebesar dua kali lipat dari konsentrasi akhir yang diinginkan dari konsentrasi akhir di kolom 12 karena mengalami pengenceran dengan media yang sudah lebih dahulu ada di sumur. Setelah campuran menjadi homogen, diambil 100 μL dari sumur kolom ke-12 untuk dipindah ke sumur kolom ke-11 menggunakan multichannel micropipette. Langkah yang sama diulangi hingga hasil pengenceran ekstrak telah mengisi sumur kolom ke-3 dengan konsentrasi sebesar $1/512$ konsentrasi pada kolom ke-12 atau $1/1024$ dari konsentrasi awal yang dimasukkan pada kolom ke-12. Pada setiap sumur pada kolom 2-12, ditambahkan 10 μL suspensi bakteri. Semua proses dilakukan secara triplo untuk ekstrak. Penempatan beberapa variasi kelompok dan konsentrasi larutan dapat dilihat pada **Tabel 1**. Plat mikrodilusi diinkubasikan pada suhu $35 \pm 2^\circ\text{C}$ selama 24 jam dan diamati untuk menentukan konsentrasi hambat minimum (KHM) dari ekstrak yang diuji.

Tabel 1. Posisi Penempatan Berbagai Variasi Kelompok dan Konsentrasi Larutan pada Uji Antibakteri

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	KN	KP	x	2x	4x	8x	16x	32x	64x	128x	256x	512x
B	KN	KP	x	2x	4x	8x	16x	32x	64x	128x	256x	512x
C	KN	KP	x	2x	4x	8x	16x	32x	64x	128x	256x	512x
D												
E												
F												
G												
H												

Keterangan:

KN: Kontrol negatif

KP: Kontrol positif

Analisis Data.

Prediksi aktivitas biologis senyawa yang terdeteksi dalam analisis LC-MS/MS dibuat menggunakan webserver PASS Online (<http://way2drug.com/passonline/index.php>). File (.mol) senyawa dimasukkan untuk memprediksi aktivitas biologis. Kemudian struktur senyawa potensial dengan potensi antibakteri tinggi dianalisis

lebih lanjut menggunakan *antiBac-Pred* (<http://www.way2drug.com/antibac/>). File (.mol) senyawa tersebut digunakan untuk memprediksi spesies bakteri yang mungkin dihambat.

Spektrum aktivitas yang diprediksi dari suatu senyawa diperkirakan sebagai kemungkinan aktivitas (Probable Activity/Pa) dan kemungkinan tidak aktif (Pi).¹⁰ Senyawa yang menunjukkan nilai Pa yang lebih

besar daripada P_i adalah senyawa yang dianggap mungkin untuk aktivitas farmakologis tertentu.^{10,11} Semakin tinggi nilai P_a , semakin akurat hasil prediksi.¹²

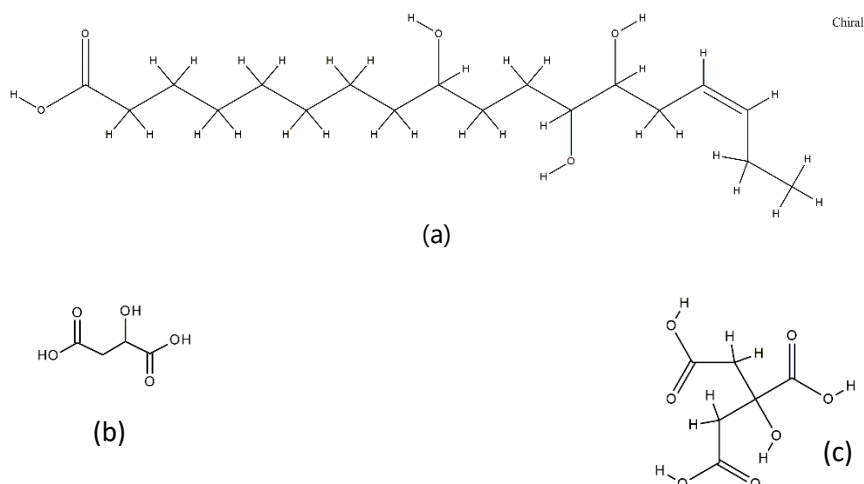
Kriteria yang digunakan untuk menentukan penggolongan nilai P_a adalah (1) $P_a > 0,7$, senyawa yang diuji memiliki bentuk dan aktivitas yang analog dengan senyawa obat, (2) $0,5 < P_a < 0,7$, senyawa yang diuji memiliki bentuk yang berbeda dan kecil kemungkinannya untuk menunjukkan aktivitas seperti obat, (3) $P_a < 0,5$, senyawa yang diuji mungkin tidak menunjukkan aktivitas seperti obat. Namun, jika aktivitas ini dikonfirmasi dalam uji laboratorium, senyawa uji mungkin merupakan senyawa kimia baru.¹²

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penapisan Senyawa dengan LC-MS/MS

Penapisan dan identifikasi senyawa kimia dari ekstrak yang tidak ditargetkan, dilakukan melalui LC-MS/MS. Puncak yang teridentifikasi disajikan dalam Supplementary Data 1-3.

Studi pustaka mengkonfirmasi bahwa senyawa dengan puncak tertinggi pada masing-masing bahan memiliki aktivitas antibakteri. Senyawa-senyawa tersebut yaitu (15Z)-9,12,13-Trihydroxy-15-octadecenoic acid dari ekstrak *M. aromatica*¹³, DL-Malic acid dari ekstrak *A. calamus*^{14,15}, dan citric acid dari ekstrak *A. Sativum*.¹⁶ Struktur dari senyawa tersebut dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Senyawa yang Terdeteksi pada *M. aromatica*, *A. Calamus*, dan *A. Sativum*. (a) (15Z)-9,12,13-Trihydroxy-15-octadecenoic acid; (b) citric acid; (c) DL-Malic acid.

Uji Antibakteri

Ramuan triketuka belum diuji aktivitas farmakologisnya. Namun, masing-masing komponennya telah diteliti secara ekstensif. Aktivitas antibakteri menjadi fokus penelitian ini. Masing-masing komponen dibuat dalam bentuk (ekstrak atau minyak) sesuai dengan data pustaka sebagai bentuk dengan aktivitas antibakteri optimum untuk memperoleh ramuan Triketuka yang baik dan sesuai perkembangan ilmiah.^{6,9,17}

M. aromatic Becc., *A. calamus* L., dan *A. sativum* L memiliki potensi antibakteri yang rendah terhadap bakteri penyebab rinosinusitis seperti *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, dan *P. aeruginosa*. Uji antibakteri *in vitro* menunjukkan bahwa sampel memiliki KHM > 4096 ppm terhadap semua bakteri

kecuali *M. aromatic* dan *A. calamus* terhadap *S. aureus* masing-masing sebesar 4096 ppm (**Tabel 2**).

Minyak atsiri *M. aromatica* telah terbukti aktif melawan *E. coli*, *S. aureus*, dan *P. aeruginosa* dalam kombinasi dengan bahan lain.¹⁸ Dalam penggunaan tunggal, minyak ini aktif melawan *Streptococcus mutans*.⁶ C-10 masoaiolactone sebagai komponen utama dalam *M. aromatica* diketahui aktif terhadap biofilm kultur multispecies *Candida albicans*, *P. aeruginosa* dan *E. coli*.^{19,20} Senyawa ini tidak terdeteksi dalam ekstrak uji yang digunakan dalam penelitian ini.

Minyak atsiri rimpang *A. calamus* memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *S. aureus*, dan *E. coli* dengan konsentrasi hambat minimal 0,05%. Kandungan senyawa utama

dalam minyak atsiri rimpang jeringau adalah eusaron dan asaron yang telah diketahui memiliki aktivitas antibakteri.⁷ Kedua senyawa tersebut tidak terdeteksi pada ekstrak yang telah disiapkan.

Bawang putih memiliki aktivitas mengendalikan bakteri patogen, baik gram negatif maupun positif. Sari bawang putih bubuk memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*, *E. coli*, *S.*

typhimurium dan *P. aeruginosa*. Serbuk bawang putih juga efektif dalam menghambat bakteri Gram positif seperti *S. aureus*, serta bakteri Gram negatif seperti *E. coli*, *S. typhimurium* dan *P. aeruginosa*. Salep ekstrak etanol bawang putih (*Allium sativum* L.) dapat menghambat *S. aureus* dan *Staphylococcus epidermidis*.²¹

Tabel 2. Hasil Konsentrasi Hambat Minimum Ekstrak Uji terhadap Bakteri Uji

Ekstrak	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Masoyi	4096 ppm	>8192 ppm	>8192 ppm	>8192 ppm
Dringo	4096 ppm	>8192 ppm	>8192 ppm	>8192 ppm
Bawang putih	8192 ppm	>8192 ppm	>8192 ppm	>8192 ppm

Ekstrak bawang putih memiliki aktivitas antibakteri dan antibiofilm yang efektif terhadap isolat sinusitis (*Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *S. aureus*, dan *Enterococcus faecalis*) dan dapat digunakan untuk pencegahan resistensi obat terhadap infeksi sinusitis.⁸ Pada penelitian ini ekstrak air berbagai varietas bawang putih memiliki MIC yang lebih kecil terhadap *S. aureus* daripada yang diperoleh pada penelitian ini yaitu antara 3,88-9,85 µg/mL. Zat bioaktif yang berperan sebagai antibakteri pada bawang putih adalah allicin yang bersifat *volatile* (mudah menguap) dengan kandungan sulfur. Tidak adanya senyawa tersebut dalam sampel dapat menyebabkan penurunan bahkan hingga hilangnya aktivitas antibakteri.

Meskipun tidak beberapa senyawa aktif antibakteri seperti tersebut di atas tidak terdeteksi pada ekstrak uji, terdapat senyawa lain dalam ekstrak uji yang dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri. Sebagai contoh, asam (15Z)-9,12,13-Trihidroksi-15-oktadekenoat menunjukkan aktivitas antibakterinya terhadap *S.aureus*.¹³ Ikatan rangkap dan gugus hidroksil memainkan peran penting dalam aktivitas tersebut. Ikatan rangkap dan gugus hidroksil dari asam lemak tak jenuh ini dapat meningkatkan cairan membran sel *S. aureus*. Fluiditas dari membrane sel mempengaruhi integritas dan permeabilitas sel *S. aureus*. Selain itu, fluiditas membran menyebabkan kebocoran komponen seluler yang menyebabkan kematian *S. aureus*.

DL-Malic acid dari ekstrak *A. calamus* telah terbukti memiliki aktivitas antimikroba terhadap

bakteri gram positif, seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *S. aureus*. Mekanisme kerjanya kemungkinan karena kemampuannya untuk menghambat aktivitas enzim pada bakteri tersebut.^{14,15} Senyawa ini juga dilaporkan aktif melawan *E.coli*, *Listeria monocytogenes*, dan *Salmonella Enteritidis*.^{15,22}

Citric acid dari ekstrak *A. sativum* menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *E. coli* dan *S. aureus*. Namun, aktivitasnya tidak terlalu kuat.¹⁶ Hal ini sejalan dengan temuan terbaru. Asam lemah seperti *Citric acid* memiliki spektrum aktivitas yang luas terhadap berbagai macam bakteri, termasuk bakteri yang resisten terhadap antibiotik.²³

Analisis Aktivitas Biologis *In Silico*

Spektrum aktivitas biologis dari senyawa fitokimia yang diidentifikasi sebelumnya diperoleh melalui versi PASS online. Prediksi ini ditafsirkan dan digunakan dengan cara yang fleksibel. PASS adalah program berbasis komputer yang digunakan untuk memprediksi berbagai jenis aktivitas farmakologis untuk berbagai zat, termasuk senyawa fitokimia.¹¹ Prediksi spektrum ini didasarkan pada analisis hubungan antara aktivitas dan struktural dari suatu kumpulan data yang mengandung lebih dari 205.000 senyawa.¹⁰ Server ini menyediakan lebih dari 4000 jenis aktivitas biologis dan digunakan untuk memprediksi dan menyaring potensi senyawa bioaktif dalam proses penemuan obat.¹²

Sepuluh senyawa dengan sampel area terbesar dan nilai mzCloud Best Match yang baik

menurut analisis LC-MS/MS dianalisis dalam pengujian ini. Senyawa dari *M. aromatica* yaitu (15Z)-9,12,13-Trihydroxy-15-octadecenoic acid, Eugenol, Monobutyl phthalate, 16-Hydroxyhexadecanoic acid, 3-tert-Butyladipic acid, 1-(Carboxymethyl) cyclohexanecarboxylic acid, Chlorogenic acid, ($\pm$)9-HpODE, dan 2-Hydroxymyristic acid (**Tabel 3**).

Tabel 3. Prediksi Probabilitas Aktivitas Antibakteri Senyawa yang Terdeteksi pada *Massoia aromatica*

Nama Senyawa	Pa	Pi
(15Z)-9,12,13-Trihydroxy-15-octadecenoic acid	0,391	0,032
Eugenol	0,325	0,051
Monobutyl phthalate	0,305	0,058
16-Hydroxyhexadecanoic acid	0,253	0,082
3-tert-Butyladipic acid	0,281	0,067
1-(Carboxymethyl) cyclohexanecarboxylic acid	0,291	0,063
Chlorogenic acid	0,537	0,013
($\pm$)9-HpODE	0,173	0,143
2-Hydroxymyristic acid	0,370	0,038

Pa = (probabilitas "to be active"), Pi = (probabilitas "to be inactive")

Senyawa dari *A. calamus* yaitu DL-Malic acid, Citric acid, D-(+)-Galactose, Glucoheptonic Acid, 4-Oxoproline, (15Z)-9,12,13-Trihydroxy-15-octadecenoic acid, 16-Hydroxyhexadecanoic acid, 4-Hydroxybenzaldehyde, (+/-)13-HODE, dan Corchorifatty acid F (**Tabel 4**).

Tabel 4. Prediksi Probabilitas Aktivitas Antibakteri Senyawa yang Terdeteksi pada *Acorus calamus*

Nama Senyawa	Pa	Pi
DL-Malic acid	0,321	0,053
Citric acid	0,290	0,064
D-(+)-Galactose	0,537	0,013
Glucoheptonic Acid	0,301	0,060
4-Oxoproline	0,385	0,034
(15Z)-9,12,13-Trihydroxy-15-octadecenoic acid	0,391	0,032
16-Hydroxyhexadecanoic acid	0,253	0,082
4-Hydroxybenzaldehyde	0,378	0,036
(+/-)13-HODE	0,400	0,030
Corchorifatty acid F	0,421	0,026

Pa = (probabilitas "to be active"), Pi = (probabilitas "to be inactive")

Sedangkan senyawa dari *A. sativum* yaitu Citric acid, DL-Malic acid, (15Z)-9,12,13-Trihydroxy-15-octadecenoic acid, D-(+)-Galactose, 4-Oxoproline, 4-Hydroxybenzaldehyde, Glucoheptonic Acid, 1,2,3-

cyclopropanetricarboxylic acid, Glutaric anhydride, dan Citraconic acid (**Tabel 5**).

Tabel 5. Prediksi Probabilitas Aktivitas Antibakteri Senyawa yang Terdeteksi pada *Allium sativum*

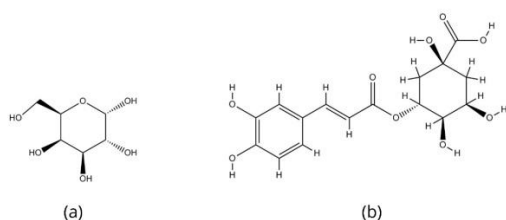
Nama Senyawa	Pa	Pi
Citric acid	0,290	0,064
DL-Malic acid	0,321	0,053
(15Z)-9,12,13-Trihydroxy-15-octadecenoic acid	0,391	0,032
D-(+)-Galactose	0,537	0,013
4-Oxoproline	0,385	0,034
4-Hydroxybenzaldehyde	0,378	0,036
Glucoheptonic Acid	0,301	0,060
1,2,3-cyclopropanetricarboxylic acid	0,354	0,042
Glutaric anhydride	0,368	0,038
Citraconic acid	0,350	0,043

Pa = (probabilitas "to be active"), Pi = (probabilitas "to be inactive")

Data menunjukkan bahwa semua senyawa diduga dapat berperan sebagai antibakteri. Namun, nilai Pa dianggap rendah. Dua senyawa dengan Pa tertinggi terdapat pada *A. sativum* dan *A. calamus* (D-(+)-Galactose) dan *M. aromatic* (Chlorogenic acid) (**Gambar 2**). Pa dari senyawa tersebut lebih besar dari 0,5. Nilai tersebut menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki bioaktivitas yang cukup tinggi, yang menjadikannya sebagai senyawa bioaktif yang kemungkinan akan menunjukkan peluang keberhasilan yang tinggi ketika diuji secara in vitro dan atau in vivo.

Pengujian in silico kemudian dilanjutkan dengan analisis menggunakan Antibac-Pred. AntiBac-Pred adalah alat berbasis web pertama yang memungkinkan untuk menilai efek penghambatan senyawa kimia terhadap sebanyak 353 bakteri, termasuk yang resisten dan tidak resisten²⁴. Berdasarkan hasil analisis (Supplementary Data 4-5), D-(+)-Galactose dan Chlorogenic acid menunjukkan pengaruh terhadap empat spesies bakteri yang diuji dalam penelitian ini. D-(+)-Galaktosa diperkirakan aktif terhadap *S. aureus* (kepercayaan 0,324), *S. epidermidis* (kepercayaan 0,1067), *E. coli* (kepercayaan 0,2341) dan *P. aeruginosa* (kepercayaan 0,0239) dengan nilai kepercayaan yang kecil, namun positif. Sedangkan *chlorogenic acid* hanya aktif melawan *S. aureus* (kepercayaan 0,0720). Nilai positif menunjukkan bahwa senyawa berpotensi menghambat pertumbuhan bakteri sehingga dapat

dipilih untuk validasi selanjutnya secara eksperimental. Semakin tinggi nilai kepercayaan menunjukkan semakin tinggi tingkat kepercayaan terhadap hasil prediksi.



Gambar 2. Struktur dari D-(+)-Galactose (a) dan Chlorogenic acid (b)

D-(+)-Galaktosa dan Chlorogenic acid tidak pernah dilaporkan aktif melawan bakteri yang diuji. Pada penelitian lain, D-galaktosa dilaporkan aktif melawan *Streptococcus mutans*. Sejalan dengan hasil analisis Antibac-Pred, *Chlorogenic acid* pernah dilaporkan aktif melawan *E. coli*. Senyawa ini juga aktif melawan *Listeria innocua*, *Penicillium chrysogenum*, *Saccharomyces cerevisiae* dan patogen oportunistik seperti *C. albicans*.²⁵ Data dari Antibac-Pred memberikan informasi baru untuk kemungkinan senyawa antibakteri dan spesies bakteri yang sensitive terhadapnya.

SIMPULAN

M. aromatic Becc., *A. calamus* L., dan *A. sativum* L. sebagai komponen penyusun ramuan *Triketuka* memiliki potensi antibakteri yang rendah terhadap bakteri penyebab rinosinusitis seperti *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.coli*, dan *P.aeruginosa*. Tidak adanya beberapa senyawa potensial dapat menyebabkan penurunan potensi antibakteri sampel. Kajian kombinasi ketiga tanaman tersebut perlu dilakukan untuk memaksimalkan potensi antibakterinya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai menggunakan DIPA Universitas Hindu Negeri I Gusti Bagus Sugriwa Denpasar No: SP DIPA – 025.07.2.552762/2022 (17 November 2021).

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lahdji A, Novitasari A, Tajally A, Ratnaningrum K. *Buku Ajar: Sistem Telinga, Hidung, Dan Tenggorokan*. Unimus Press; 2017.
2. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2003;129(SUPPL. 3):1-32. doi:10.1016/S0194-5998(03)01397-4
3. Hamilos DL. Chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(2):213-227. doi:10.1067/mai.2000.109269
4. Wiyana Y, Juniarta MG. Terapi Jalā Neti sebagai Upaya Pembersihan Saluran Pernapasan Hidung. *J Yoga Dan Kesehat.* 2021;4(2):204. doi:10.25078/jyk.v4i2.2679
5. Buhrman S. Ayurvedic Approaches to The Treatment of Sinus Infections. *Protoc J Bot Med.* 1997;2(2):135-139.
6. Rollando R, Prasetyo YSA, Sitepu R. Uji Antimikroba Minyak Atsiri Masoyi (Massoia aromatica) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *Maj Farm dan Farmakol.* 2019;23(3):52-57.
7. Rita WS, Suirta IW, Prisanti P, Utami P. Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Rimpang Jeringau (*Acorus calamus* Linn .) Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Cakra Kim (Indonesian E-Journal Appl Chem.* 2017;5(2):130-136.
8. Shahid M, Naureen I, Riaz M, Anjum F, Fatima H, Rafiq MA. Biofilm Inhibition and Antibacterial Potential of Different Varieties of Garlic (*Allium sativum*) Against Sinusitis Isolates. *Dose-Response.* 2021;19(4). doi:10.1177/15593258211050491
9. Fujisawa H, Suma K, Origuchi K, Kumagai H, Seki T, Ariga T. Biological and chemical stability of garlic-derived allicin. *J Agric Food Chem.* 2008;56(11):4229-4235. doi:10.1021/jf8000907
10. Goel RK, Singh D, Lagunin A, Poroikov V. PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products. *Med Chem Res.* 2011;20(9):1509-1514. doi:10.1007/s00044-010-9398-y
11. Khurana N, Ishar MPS, Gajbhiye A, Goel RK. PASS assisted prediction and pharmacological evaluation of novel nicotinic analogs for nootropic activity in mice. *Eur J Pharmacol.* 2011;662(1-3):22-30.

- doi:10.1016/j.ejphar.2011.04.048
12. Lagunin A, Stepanchikova A, Filimonov D, Poroikov V. PASS: Prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics*. 2000;16(8):747-748. doi:10.1093/bioinformatics/16.8.747
13. Shi D, Xu W, Balan P, Wong M, Chen W, Popovich DG. In Vitro Antioxidant Properties of New Zealand Hass Avocado Byproduct (Peel and Seed) Fractions. *ACS Food Sci Technol*. 2021;1(4):579-587. doi:10.1021/acsfoodscitech.0c00018
14. FM153322[6915-15-7]DL-Malic acid - pharma grade. Biosynth. Accessed July 14, 2023. <https://www.biosynth.com/p/FM153322/6915-15-7-dl-malic-acid-pharma-grade>
15. Kim JH, Kwon KH, Oh SW. Effects of malic acid or/and grapefruit seed extract for the inactivation of common food pathogens on fresh-cut lettuce. *Food Sci Biotechnol*. 2016;25(6):1801-1804. doi:10.1007/s10068-016-0274-5
16. ELIUZ E. Antimicrobial activity of citric acid against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* as a sanitizer agent. *Eurasian J For Sci*. 2020;8(3):295-301. doi:10.31195/ejefjs.787021
17. Misrahanum M, Fitri R, Ismail YS. Antibacterial activity of ethanol extract of delingo(*Acorus Calamus* L.) rhizome against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *J Pharm Sci*. 2022;294(2):300.
18. Rollando R, Sitepu R. Efek Antibakteri dari Kombinasi Minyak Atsiri Masoyi dan Kayu Manis. *J Kefarmasian Indones*. 2018;8(1). doi:10.22435/jki.v8i1.7639.26-33
19. Mulyani S, Purwanto, Sudarsono, et al. *Minyak Atsiri*. 1st ed. (Sudarsono, Purwanto, eds.). Gadjah Mada University Press; 2020.
20. Hamzah H, Pratiwi SUT, Hertiani T. Efficacy of C-10 massoialactone against-multispecies microbial biofilm. *Biointerface Res Appl Chem*. 2022;12(3):3472-3487. doi:10.33263/BRIAC123.34723487
21. Rajab MN, Edy HJ, Siampa JP. FORMULASI SEDIAAN SALEP EKSTRAK ETANOL BAWANG PUTIH (*Allium sativum*) SEBAGAI ANTIBAKTERI. *Pharmacon*. 2021;10(3):1-8.
22. Raybaudi-Massilia RM, Mosqueda-Melgar J, Martín-Belloso O. Antimicrobial activity of malic acid against *Listeria monocytogenes*, *Salmonella Enteritidis* and *Escherichia coli* O157:H7 in apple, pear and melon juices. *Food Control*. 2009;20(2):105-112. doi:10.1016/j.foodcont.2008.02.009
23. Kundukad B, Udayakumar G, Grela E, et al. Weak acids as an alternative anti-microbial therapy. *Biofilm*. 2020;2(August 2019):100019. doi:10.1016/j.bioflm.2020.100019
24. Pogodin P V., Lagunin AA, Rudik A V., Druzhilovskiy DS, Filimonov DA, Poroikov V V. AntiBac-Pred: A Web Application for Predicting Antibacterial Activity of Chemical Compounds. *J Chem Inf Model*. 2019;59(11):4513-4518. doi:10.1021/acs.jcim.9b00436
25. Muthuswamy S, Rupasinghe HPV. Fruit phenolics as natural antimicrobial agents: Selective antimicrobial activity of catechin, chlorogenic acid and phloridzin. *J Food Agric Environ*. 2007;5(3&4):81-85. <https://www.wflpublisher.com/Abstract/1043>

Mangrove-Derived Fungi as a Reservoir of Bioactive Secondary Metabolites Promising for Anticancer Leads: A Literature Review

Jamur dari Mangrove sebagai Sumber Senyawa Metabolit Sekunder Bioaktif yang Berpotensi sebagai Kandidat Antikanker: Review Literatur

Ni Kadek Ari Kristiani¹, I Putu Yogi Astara Putra², Ni Wayan Prasanthi Swarna Putri¹, Ni Putu Eka Leliqia,¹
Nonye Treasure Ujam³, Ni Putu Ariantari^{1*}

¹Department of Pharmacy, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Udayana, Bukit Jimbaran, Badung, Bali, Indonesia

²Master Program in Biology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Udayana, Bukit Jimbaran, Badung, Bali, Indonesia

³Department of Pharmaceutical Microbiology and Biotechnology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Enugu State University of Science and Technology (ESUT), Enugu State 401105, Nigeria

Submit: 02-07-2023

Reviewed: 16-07-2023

Accepted: 22-08-2023

Keywords: Anticancer; cytotoxic; mangrove-derived fungi; secondary metabolites.

Kata Kunci: antikanker, sitotoksik, jamur endofit dari mangrove, metabolit sekunder.

Correspondence:

Ni Putu Ariantari

putu.ariantari@unud.ac.id



Lisensi: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2023 Authors

Abstract

Cancer was the leading cause of death, which accounting for nearly 10 million deaths globally in 2020. Currently, cancer treatment still relies on chemotherapy, however, most anticancer drugs showed non-specific toxicity to normal cell proliferation resulting in various side effects, and are ineffective against many forms of cancer. In addition, the increasing case of chemoresistance of cancer cells to chemotherapy has boosted the discovery of new anticancer agents. Natural products are known as the origin of several clinically used anticancer agents, e.g. taxol and vincristine. Among natural products, mangrove-derived fungi are of particular scientific interest evidenced by the increasing rate of publications on cytotoxic secondary metabolites reported. Hence, this literature review aims to provide comprehensive information on cytotoxic secondary metabolites isolated from mangrove-derived fungi, which might contribute to the search for anticancer leads from natural resources. Data were collected from original research articles published on scientific-based sources such as Google Scholar, PubMed, Taylor and Francis, Elsevier, and MDPI, in the range of 2011-2022. Fifty-four cytotoxic secondary metabolites with IC₅₀ values below 10 µM were described herein, which were classified in to 8 groups of metabolites. These compounds were reported from 16 genera of mangrove-associated fungi. Among them, *Aspergillus* and *Penicillium* were the most frequent producers of cytotoxic metabolites, suggesting their enormous potential as a source of pharmacophores for anticancer candidates.

Abstrak

Kanker merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia, terhitung hampir 10 juta kematian pada tahun 2020. Saat ini pengobatan kanker masih mengandalkan kemoterapi, namun sebagian besar obat antikanker menunjukkan toksisitas nonspesifik terhadap proliferasi sel normal yang mengakibatkan berbagai efek samping, dan tidak efektif terhadap berbagai bentuk kanker. Selain itu, meningkatnya kasus kemoresistensi sel kanker terhadap kemoterapi telah mendorong penemuan agen antikanker baru. Bahan alam dikenal sebagai asal dari beberapa agen antikanker yang digunakan secara klinis, seperti taxol dan vinkristin. Di antara bahan alam, jamur yang berasal dari mangrove telah menarik minat peneliti yang dibuktikan dengan meningkatnya jumlah publikasi metabolit sekunder sitotoksik yang dilaporkan. Artikel review ini bertujuan untuk menyediakan informasi secara komprehensif tentang metabolit sekunder sitotoksik yang dihasilkan oleh jamur yang berasal dari mangrove, dalam upaya penemuan senyawa penuntun antikanker dari bahan alam. Data dikumpulkan dari artikel penelitian yang dipublikasikan pada sumber ilmiah seperti Google Scholar, PubMed, Taylor and Francis, Elsevier, dan MDPI, dalam rentang tahun 2011-2022. Lima puluh empat metabolit sekunder sitotoksik dengan nilai IC₅₀ di bawah 10 µM diuraikan dalam artikel ini, yang diklasifikasikan menjadi 8 kelompok metabolit. Senyawa-senyawa tersebut dilaporkan dari 16 genera jamur yang berasosiasi dengan mangrove. *Aspergillus* dan *Penicillium* adalah penghasil metabolit sitotoksik yang paling sering dilaporkan dan menunjukkan potensi besar sebagai sumber farmakofor untuk kandidat antikanker.

How to Cite (citation style: AMA 11th Ed.):

Kristiani, NKA, Putra, IPYA, Putri, NWPS, Leliqia, NPE, Ujam, NT, Ariantari, NP "Mangrove-Derived Fungi as a Reservoir of Bioactive Secondary Metabolites Promising for Anticancer Leads: A Literature Review" *J. Ilm. Medicam.*, vol. 9, no. 2, pp. 115–126, Sept. 2023, doi: <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.6910>

INTRODUCTION

Cancer is a rising burden on global health and one of the leading causes of death. Cancer is

characterized by the growth and spread of abnormal and uncontrolled cells.¹ In 2020, the prevalence of cancer new cases reached more than 19 million cases,

with more than 9.9 million people died from cancer globally.² That number is projected to multiply to approximately 37 million new cancer cases by 2040.³ Due to this fact, cancer is considered one of the life-threatening diseases that demand to be addressed immediately.

Currently, cancer therapy still relies on drugs, molecular biology, and immune-mediated therapy. However, thus far, no level of therapy can reduce cancer mortality.¹ In addition, many anticancer drugs show nonspecific toxicity to normal cell proliferation, various side effects, and are not effective against many forms of cancer.⁴ Therefore, novel anticancer agents are urgently needed as an effort to control the death rate apart from several types of therapy that have been carried out for cancer cells.

Natural products, especially plant-derived compounds, have been widely studied and researched due to their promising bioactivity. For cancer therapy, 60% of anticancer candidates derived from natural products showed significant efficacy in clinical use. Thus, natural products are taken into account as favorable lead compounds for the development of new drug candidates.⁵ Other broadly investigated reservoirs of bioactive natural products is endophytic fungi. Endophytic fungi are recognized as productive sources for the discovery of interesting structures and biologically active metabolites.^{6,7} Among the fungi of plant origin, those associated with mangroves have received much attention from scientists due to their unique ecosystem.⁸ Situated in intertidal zones, mangroves are exposed to eclectic environmental conditions; creating a vast range of substrata that allow endophytic fungi to differentiate their ecological niche.⁹ Hence, mangrove is considered a treasure chest reserving a diverse endophytic fungal community.¹⁰

Marine-derived fungi, including those isolated from mangrove habitat provide a wide variety of bioactive secondary metabolites with unique structures, belonging to alkaloids, benzopyrones, flavonoids, phenolic acids, quinones, steroids, terpenoids, tetralones, xanthenes, and others that can act as anticancer agents.⁴ Therefore, the aim of this review is to provide comprehensive information on cytotoxic natural products produced by mangrove-derived fungi, which possibly could

contribute to the discovery of anticancer leads from natural resources. Herein, we describe secondary metabolites isolated from mangrove-derived fungi, reported in the last 10 years (2011-2022) for their cytotoxicity against various cancer cells. As we intended to focus on promising cytotoxic secondary metabolites promising for anticancer leads, we restricted our review to cytotoxic compounds having IC_{50} values below 10 μ M.

METHOD

The search for scientific articles utilized various databases such as Google Scholar, PubMed, Taylor and Francis Online, Elsevier, and MDPI. Specific keywords, such as "mangrove-derived fungi," "anticancer," "fungi of mangrove," "cancer cell inhibitor," and "cytotoxic," were employed during the search. As a primary screening of relevant publications, only original research papers regarding anticancer metabolites produced by mangrove-associated fungi from international journals published between 2011 and 2022 were screened for this literature review. The inclusion criteria were further defined to filter the scientific articles included for the review, which include only compounds isolated from mangroves-derived fungal endophytes and those exhibited IC_{50} values less than 10 μ M in cytotoxicity tests. Whereas compounds from mangrove-derived fungal endophytes having IC_{50} values above 10 μ M were put as exclusion criteria.

RESULTS AND DISCUSSION

Most fungal endophytes possess the capability to produce bioactive metabolites and are therefore regarded as promising natural sources of lead molecules. Fungal endophytes derived from marine habitats have been repeatedly reported for their bioactive compounds, which exert various pharmacological actions. Many of the reported natural products so far bear unique chemical structures, which can be classified into alkaloids, peptides, phenolic acids, polyketides, pyrones, quinones, steroids, or terpenoids. The production of these metabolites by mangrove-associated fungi might occur due to the symbiotic relationship that exists between endophytes and their host plants or environments which could trigger the production of

these secondary metabolites. Compounds produced by endophytic fungi associated with mangroves also can act as plant defense barriers against pathogens. Moreover, these compounds can further act as potential antivirals, antimicrobials, or cytotoxic agents among other promising pharmacological actions.

All in all, following the literature search, 32 primary research articles that specifically addressed secondary metabolites produced by mangrove-associated fungi and their potential as cytotoxic agents were included in this review, as presented in **Table 1**.

Table 1. Cytotoxicity of Secondary Metabolites Isolated From Mangrove-Derived Fungi

Compound's Group	Name of Strain	Compound	Cell lines	IC ₅₀ (μM)	Ref.
Quinone	<i>Nigrospora</i> sp. No. 1403	Deoxybostrycin [1]	MDA-MB-435	3.19	12
			HCT-116	5.69	
			HepG2	9.99	
			BXF 1218L		
	<i>Phomopsis</i> sp. (PM0409092)	Altersolanol A [2]	BXF 1218L	0.01	13
	<i>Paradictyoarthrinium diffractum</i> BCC 8704	Paradictyoarthrin B [3]	KB	8.27	14
	<i>Talaromyces</i> sp. SK-S009	6-[1-(acetyloxy)ethyl]-5-hydroxy-2,7- dimethoxy-1,4-naphthalenedione [4]	RAW 264.7	1.70	15
		Talanaphthoquinone A [5]		3.90	
		Anhydrofusarubin [6]		5.20	
		Javanicin [7]		5.60	
		5-hydroxy-6-(1-hydroxyethyl)-2,7-dimethoxy-1,4-naphtha [8]		7.50	
		6-[1-(acetyloxy)ethyl]-5-hydroxy-2,7- dimethoxy-1,4-naphthalenedione [9]		7.70	
Polyketide	<i>Phomopsis</i> sp. A818	Mycoepoxydiene [10]	MDA-MB-435	7.85	18
	<i>Trichoderma</i> sp. 307	Botryorhodine H [11]	MMQ	3.09	18
			GH3	3.64	
	<i>Cytospora</i> sp.	Integracin A [12]	HepG2	5.98	19
		Integracin B [13]		9.97	
	<i>Pseudopestalotiopsis theae</i> MN814071	Cytosporin W [14]	L5178Y	3.00	20
	<i>Penicillium</i> sp. HS-N-27	Brefeldin A [15]	A549	0.10	22
			HeLa	0.20	
			HepG2	0.20	
Phenol	<i>Penicillium expansum</i> 091 006 Endogenous	Expansol B [16]	HL-60	5.40	25
	<i>Alternaria</i> sp. R6	Resveratrodehyde A [17]	HCT-116	7.82	26
			MDA-MB-435	8.56	
			HCT-116	6.93	
	<i>Penicillium citrinum</i>	Resveratrodehyde B [18]	MDA-MB-435	7.68	
			KBvin	2.13	27
	<i>Lasiodiplodia theobromae</i> ZJ-HQ1	(-)-4-O-(4-O-β-D-glucopyranosylcaffeoyl)quinic acid [19]			
		Preussomerin F [20]	MCF-7	3.10	28
			HepG2	3.60	
		Preussomerin G [21]	A549	7.70	
			MCF-7	4.20	
			A549	6.20	
			HepG2	8.50	
		Preussomerin H [22]	MCF-7	2.60	

Compound's Group	Name of Strain	Compound	Cell lines	IC ₅₀ (μM)	Ref.
Peptide	<i>Aspergillus versicolor</i> HDN11-84 <i>Aspergillus versicolor</i> HDN1009	Preussomerin K [23]	HepG2	4.40	29
			A549	9.40	
			MCF-7	2.50	
			HepG2	3.80	
			A549	5.40	
		Chloropreussomerin A [24]	HEK293T	4.80	
			MCF-7	5.90	
			A549	8.50	
		Chloropreussomerin B [25]	MCF-7	6.20	
			HepG2	7.70	
			A549	8.90	
	<i>Aspergillus versicolor</i> HDN11-84 <i>Aspergillus versicolor</i> HDN1009	Arugosin K [26]	HeLa	9.2	
		Versixanthone N [27]	HL-60	1.70	30
			K562	2.70	
			H1975	8.50	
			MGC803	8.80	
			HO-8910	9.10	
		Versixanthone O [28]	HL-60	1.80	
			H1975	6.70	
			K562	8.10	
			MGC803	8.50	
				3.35	
Alkaloid	<i>Bionectria ochroleuca</i> <i>Aspergillus terreus</i> (No. GX7-3B) <i>Penicillium janthinellum</i> HDN13-309 <i>Phaeosphaeriopsis</i> sp. S296 <i>Aspergillus</i> sp. FSY-01 <i>Aspergillus</i> sp. FSW-02 <i>Bionectria ochroleuca</i> <i>Penicillium</i> sp. GD6 <i>Penicillium chrysogenum</i> V11 <i>Chaetomium globosum</i> kz-19 <i>Phomopsis asparagi</i> DHS-48	Pullularin A [29] Pullularin C [30] Pullularin E [31]	L5178Y	8.79	32
				7.36	
		Beauvericin [32]	A549	0.82	33
			KB	1.10	
			HeLa	1.14	
			MCF-7	2.02	
		Trichoderamide B [33]	MGC803	1.60	34
			HL-60	1.80	
			HO-8910	1.90	
			K562	8.00	
		Phaeosphamide A [34]	AGS	5.14	35
		Neoaspergillic acid [35]	K562	8.00	37
			SGC-7901	8.20	
		Verticillin D [36]	L5178Y	<0.10	32
		Meleagrin [37]	A549	8.30	38
			HL60	9.70	
		Cytoglobosin C [38]	A549	3.35	39
			SGC-7901	8.15	
		Chaetoglobosin A [39]	A549	6.56	
			SGC-7901	7.48	
		Penochalasin I [40]	SGC-7901	7.32	
			MDA-MB-435	7.55	
	<i>Chaetomium globosum</i> kz-19 <i>Phomopsis asparagi</i> DHS-48 <i>Aspergillus</i> sp. HN15-5D	Chaetoglobosin C [41]	A549	7.60	21
		Chaetoglobosin E [42]	HeLa	7.50	
		Chaetoglobosin G [43]	HeLa	3.70	
		Chaetoglobosin V [44]	A549	7.30	
			HeLa	3.80	
		Phychaetoglobulin D [45]	HeLa	9.20	23
		Phomoparagin D [46]	HeLa	5.82	
		Aspergisocoumrin A [47] Aspergisocoumrin B [48]	MDA-MB-435	5.08	40
				4.98	

Compound's Group	Name of Strain	Compound	Cell lines	IC ₅₀ (μM)	Ref.
Fluoranthene Terpenoid	<i>Fusarium</i> sp. 2ST2	4H-1-benzopyran-4-one-2,3-dihydro-5-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-2-methyl [49]	MDA-MB-435	3.80	41
			A549	5.60	
	<i>Annulohyphoxylon</i> sp	Fusarisetin E [50]	A549	8.70	42
				4.30	
		Fusarisetin F [51]	Ramos	6.60	
				0.68	
		Daldinone I [52]	HeLa	1.50	
			KB	1.95	
			A549	4.98	
	<i>Aspergillus terreus</i> (No. GX7-3B)	3β,5α-dihydroxy-(22E,24R)-ergosta-7,22-dien-6-one [53]	MCF-7	0.40	16
			A549	0.60	
			SH-SY5Y	0.80	
			HCT-116	0.90	
			U87	1.00	
			MGC-803	1.30	
			HO8910	1.70	
			HeLa	1.70	
	<i>Aspergillus candidus</i> MK209104	Asperterphenyllin G [54]	L-02	1.70	
			BEL-7402	6.00	

The search yielded a total of 54 compounds from across 16 fungal genera, categorized into eight compound groups. Notably, most of the anticancer compounds belonged to the phenol, polyketide, and quinone groups (**Figure 1**).

Quinones

Quinones are colored compounds with a basic benzoquinone chromophore consisting of two carbonyl groups with two double bonds. Coloring quinones are a system of benzoic quinone rings that are fused with sufficient conjugation to achieve color. Quinones are a class of aromatic compounds that are abundant in nature and can be found in several fungal families, especially in mangrove-derived fungi.¹¹

Chemical investigation on endophytic fungi from *Nigospora* species, namely *Nigospora* sp. No.

1403 isolated from unidentified mangrove in the South China Sea, led to the isolation of deoxybostrycin [1]. Based on cytotoxic in vitro tests, compound [1] showed strong cytotoxicity against MDA-MB-435, HepG2, and HCT-116 with IC₅₀ values of 3.19, 5.69, and 9.99 μM, respectively.¹² Furthermore, chromatographic work-up on *Phomopsis* sp. (PM0409092) associated with the leaves of *Nyctanthes arbor-tristis* produced altersolanol A [2] that showed remarkable cytotoxicity towards bladder cancer cells BFX 1218L with IC₅₀ of 0.01 μM.¹³ Another fungal endophyte, *Paradictyoarthrinium diffractum* BCC 8704 isolated from unidentified mangrove collected from Ranong Province, Thailand, produced paradictyoarthrin B [3] which showed cytotoxicity against epidermoid carcinoma KB cells with IC₅₀ values of 9.22 μM.¹⁴

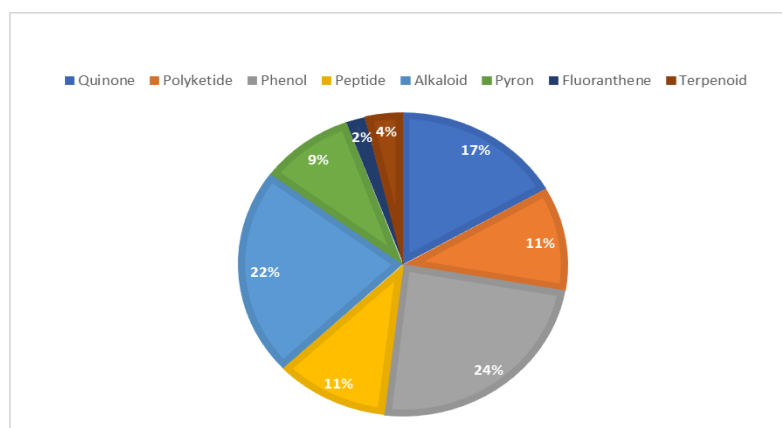


Figure 1. Cytotoxic secondary metabolites produced by various species of mangrove-associated fungi.

Talaromyces sp. SK-S009, an endophyte residing in the fresh fruit of *Kandelia obovata*, produced naphthoquinone derivatives that showed promising cytotoxicity. These compounds, namely 6-[1-(acetyloxy)ethyl]-5-hydroxy-2,7-dimethoxy-1,4-naphthalenedione [4], talanaphthoquinone A [5], anhydrofusarubin [6], javanicin [7], 5-hydroxy-6-(1-hydroxyethyl)-2,7-dimethoxy-1,4-naphtho [8], 6-ethyl-2,7-dimethoxyjuglone [9], and proved to exhibit cytotoxic effect against RAW 264.7 cell lines with IC₅₀ values of 1.70, 3.90, 5.20, 5.60, 7.50, and 7.70 μ M, respectively.¹⁵ The structures of the quinones group compounds are shown in **Figure 2**.

Among the quinones described herein, altersolanol A showed the most pronounced activity against bladder cancer cells and have been well studied against various cancer cells. Altersolanol A showed strong cytotoxicity against human chronic myeloid K562 leukemia and A549 lung cancer cells, while no cytotoxic effect found against non-cancer PBMC cells.⁴³ Anthraquinone structure with the presence of two keto groups in the central ring might have significant contribution the cytotoxic activity of the compound, as shown in altersolanol A. Many anthraquinone derivatives isolated from various natural resources such as from plant and microorganisms or synthetic are also known for their anticancer activity.⁴⁴ As an example, daunorubicin is one of the most popular among cytotoxic agents bearing anthraquinone structure. Study on structure-activity relationship of various quinone compounds will be necessary to predict the core quinone structure or the attached functional groups which significantly influenced their activity against cancer cells. Meanwhile, the cytotoxic effects may differ against different cancer cells as the sensitivity of each cancer cells against each tested compound differs.

Polyketides

Polyketides are bioactive compounds found many in fungi, bacteria, and plants, where these polyketides are known to have various biological activities, including anticancer.¹⁷ Mycoepoxydiene [10] produced by *Phomopsis* sp. A818 associated with *Kandelia candel* leaves, showed inhibition against breast cancer MDA-MB-435 cell lines with an IC₅₀ value of 7.85 μ M.¹⁸ Another polyketide, botryorhodine H [11] which is reported to inhibit the growth of MMQ and GH3 cells with IC₅₀ values of 3.09 and 3.64 μ M, was afforded from *Trichoderma* sp. 307.¹⁸

The fungal strain *Cytospora* sp. isolated from the mangrove *Ceriops tagal* produced two secondary metabolites namely integracins A-B [12, 13] which showed inhibition on human liver cancer HepG2 cells

with IC₅₀ values of 5.98 and 9.97 μ M, respectively.¹⁹ The compound cytosporin W [14] produced by *Pseudopestalotiopsis theae* MN814071 showed inhibition of L5178Y cancer cells growth with an IC₅₀ value of 3.00 μ M.²⁰

Brefeldin A [15] produced by strains of *Penicillium* sp. HS-N-27 isolated from *Acanthus ilicifolius* mangrove in the South China Sea, showed inhibition against A549, HeLa, and HepG2 cells with IC₅₀ values 0.10, 0.17, and 0.23 μ M.²² Brefeldin A is among polyketides that showed pronounced cytotoxic effect against various cell lines. Brefeldin A is a well-known natural Golgi-disruptor and Arf-GEFs inhibitor, and shows strong anticancer activity in a variety of cancers. Brefeldin A is considered as a promising lead molecule for developing anticancer drugs. As the metabolites of the fungi *Penicillium* sp. (HS-N-27) are relatively simple and Brefeldin A is easily separated and purified, this provides the source of compounds for the study of the medicinal properties of Brefeldin A. The structures of the polyketide compounds are shown in **Figure 2**.

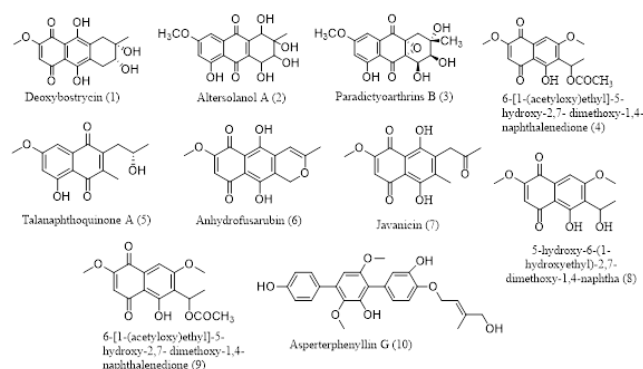


Figure 2. Chemical structures of cytotoxic quinones and polyketide from mangrove-derived fungi

Phenolic compounds

Phenolic compounds include a number of compounds having an aromatic ring with one or more hydroxyl groups and can vary from simple molecules to polymers complex. Compound antioxidant activity phenolics are directly related with a chemical structure such as degrees glycosylation and the number and position of groups hydroxyl group linked carboxyl functional. These compounds make important contributions for antioxidant activity because it has activity in binding radicals as well chelate metal.⁴⁵

Phenolic compounds are compounds that act as antioxidants in plants. This group of compounds is rarely found in fungal species.²⁴ Endogenous *Penicillium expansum* 091006 strain produces

metabolites from the polyphenolic compound group, namely expansol B [16] which can inhibit HL-60 cancer cells with IC_{50} values of 5.40 μM .²⁵ Resveratroldehyde A and B [17, 18] are a group of resveratrol compounds produced from the fungal strain *Alternaria* sp. R6 isolated from the root of *Myoporum bontiodides* A. Gray in Leizhou peninsula, Guangdong. These compounds strongly inhibited MDA-MB-435 and HCT-116 cancer cells with IC_{50} values of 8.56 and 7.82 μM [17]; 7.68 and 6.93 μM [18].²⁶ Substitution of one of H atom attached to the first ring (R1) in [17] to aldehyde group as shown in [18], did not affect the activity against the tested cancer cells.

Penicillium citrinum from *Avicennia marina* collected in Fujian province, China was found to produce (-)-4-O-(4-O- β -D-glucopyranosylcaffeoyl) quinic acid [19] that showed cytotoxicity against KBvin cell lines with IC_{50} value of 2.13 μM .²⁷ An endophytic fungus namely *Lasiodiplodia theobromae* ZJ-HQ1, isolated from leaf of *Acanthus ilicifolius* in Guangdong Province, China, was identified produced preussomerin F, G, H, K [20-23] and chloropreussomerin A-B [24-25]. Compounds [20-23] and [25] have inhibitory activity against cancer cells MCF-7, HepG2, and A549 with IC_{50} value of 3.10, 3.60 and 7.70 μM [20]; 4.20, 8.50 and 6.20 μM [21]; 2.50, 4.40 and 9.40 μM [22]; 2.50, 3.80 and 5.40 μM [23]; 6.20, 7.70 and 8.90 μM [25]. Meanwhile, compound [24] has inhibitory activity against cancer cells HEK293T, MCF-7, and A549 with IC_{50} values of 4.80, 5.90, and 8.50 μM .²⁸

Aspergillus versicolor HDN11-84 isolated from *Thespesia populnea* mangrove in Guangxi Province, China produced arugosin K [26] which inhibited HeLa cancer cells with IC_{50} values of 9.2 μM .²⁹ *Aspergillus versicolor* strain HDN1009 was identified to produce versixanthone N-O [27, 28]. Compound [27] inhibited HL-60, K562, H1975, MGC803, and HO-8910 with IC_{50} values of 1.70, 2.70, 8.50, 8.80, and 9.10 μM . Meanwhile, compound [28] inhibited HL-60, H1975, HO-8910 and MGC803 cells with IC_{50} values of 8.10, 8.50, 6.70, and 1.80 μM .³⁰ The structures of the phenol group compounds are shown in Figure 3.

Among the phenolic compounds described herein, compounds [20-25] showed some interesting features where the structural diversity comes from the different substitution on the first and the fourth rings of their skeleton. It showed that the presence of epoxide ring attached to the first ring of the skeleton or the presence of a chlorine atom and hydroxyl or -methoxy group instead of epoxy did not influence their cytotoxicity as all of their activity against the

tested cancer cells fall below 10 μM . Similarly, substitution of hydroxy to keto group at the fourth ring of the structure or the presence of hydroxyl or methoxy group instead of H atom or a double bond has no effect on the cytotoxicity on this type of structure.

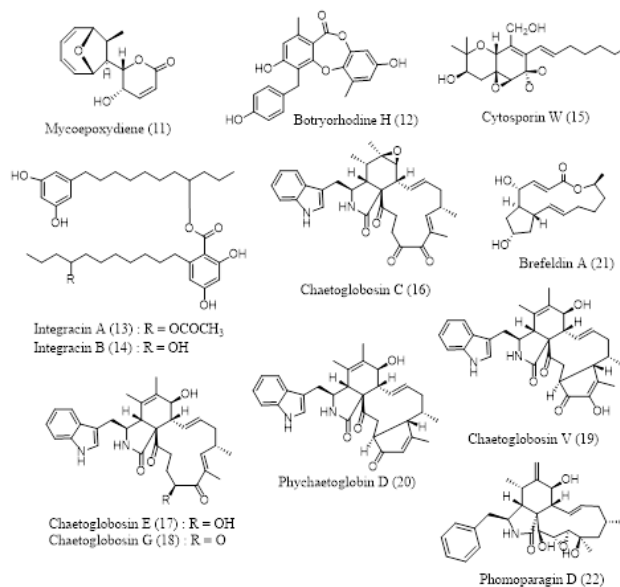


Figure 3. Chemical structures of cytotoxic phenolic from mangrove-derived fungi

Peptides

Peptides are compound consisting of two or more amino acids linked in a chain. Peptides are an important part of nature. Currently, many peptide compounds have been developed as potential source of medicinal raw materials in health and pharmaceutical.³¹ The fungal strain *Bionectria ochroleuca* is known to produce three secondary metabolites belonging to the peptide group, including pullularin A, C, and E [29,30,31] which are known to inhibit L5178Y cancer cells with IC_{50} values of 3.35, 8.79 and 7.36 μM , respectively.³²

Beauvericin [32] produced by *Aspergillus terreus* (No. GX7-3B) strain isolated from the branch of *Bruguiera gymnorhiza* (Linn.) Savigny in the South China Sea in Guangxi province showed inhibition against A549, KB, HeLa, and MCF-7 cells. with IC_{50} values of 0.82, 1.10, 1.14, and 2.02 μM .³³ *Penicillium janthinellum* HDN13-309 produced trichoderamide B [33] which showed inhibition against cancer cells MGC803, HL-60, HO-8910, and K562 with IC_{50} values of 1.60, 1.80, 1.90, and 8.00 μM .³⁴ Meanwhile, phaeosphaeramide A [34] which was produced by *Phaeosphaeriopsis* sp. S296 isolated from *Bruguiera gymnorhiza* showed inhibition against AGS cells with an IC_{50} value of 5.14 μM .³⁵ The structures of the peptide group compounds are shown in Figure 4.

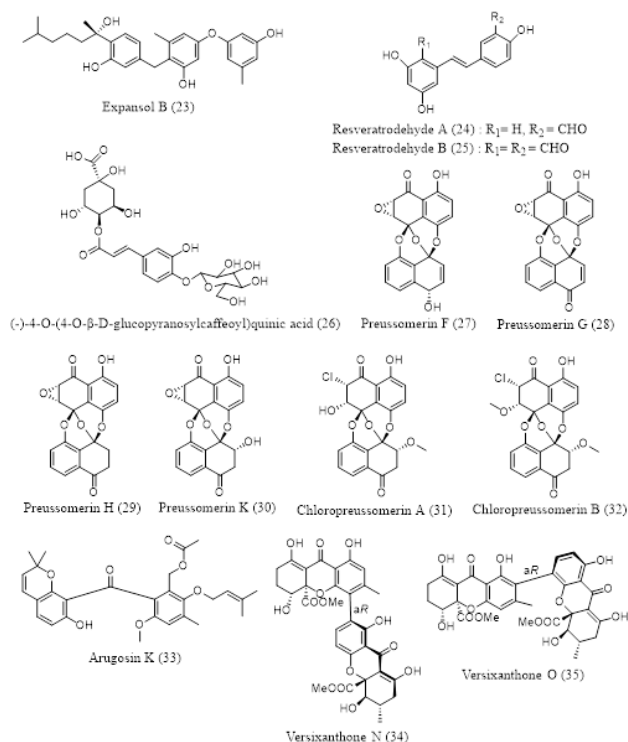


Figure 4. Chemical structures of peptides compounds from mangrove-derived fungi

Alkaloids

Alkaloids are a large group consisting of diverse subgroups of natural products that are most studied in plants. However, several studies have shown the presence, of alkaloids with promising medicinal properties in other types of organisms, such as fungi, especially in mangrove-derived fungi.³⁶ *Aspergillus* sp. FSY-01 and *Aspergillus* sp. FSW-02 is a fungal strain of the *Aspergillus* genus that was isolated from Rotten fruit of the mangrove *Avicennia marina* in Zhanjiang, Guangdong province, P. R. China, identified produces the same metabolite compound, namely neoaspergillic acid [35] which inhibits the growth of cancer cells K562 and SGC-7901 with IC_{50} value of 8.00 and 8.20 μM .³⁷

Bionectria ochroleuca, isolated from inner leaf tissues of *Sonneratia caseolaris* in Hainan island, China, was identified to produce an alkaloid group, namely verticillin D [36], known to inhibit L5178Y cell with IC_{50} value of <0.10 μM (Ebrahim et al., 2012). Moreover, an alkaloid, called meleagrins [37], was successfully isolated from the culture of *Penicillium* sp. GD6 residing in the stem bark of *Bruguiera gymnorhiza*. This compound was found to inhibit the proliferation of A549 and HL60 cell lines with IC_{50} values of 8.3 and 9.70 μM , respectively.³⁸ A total of three metabolites of the chaetoglobosin group were produced from the *Penicillium chrysogenum* V11 strain associated with the *Myoporium bontioides*

mangrove from the Guangdong Province, China. These compounds were assigned as cytoglobosin C [38], which can inhibit A549 and SGC-7901 with IC_{50} value of 3.35 and 8.15 μM ; chaetoglobosin A [39] which inhibited A549 and SGC-7901 cells with IC_{50} value of 6.56 and 7.48 μM ; and penochalasin I [40] which inhibited SGC-7901 and MDA-MB-435 cells with IC_{50} value of 7.32 and 7.55 μM .³⁹

The *Chaetomium globosum* kz-19 succeeded in producing five secondary metabolites with different cell inhibition, namely, chaetoglobocin C [41] was known to inhibit the growth of A549 cells with an IC_{50} value of 7.60 μM , chaetoglobocin V, E [44, 42] can inhibit HeLa cells with IC_{50} values of 3.80 and 7.50 μM . Meanwhile, chaetoglobosin G [43] could inhibit HeLa and A549 with IC_{50} values of 3.70 and 7.30 μM . Phychaetoglobosin D [45] is known to inhibit HeLa cells with an IC_{50} value of 9.20 μM .²¹ *Phomopsis asparagi* DHS-48 isolated from the fresh root of *Rhizophora mangle* is known to produce a secondary metabolite, phomoparagin D [46] which is known to show inhibition of HeLa cells with an IC_{50} value of 5.82 μM .²³ (Figure 5).

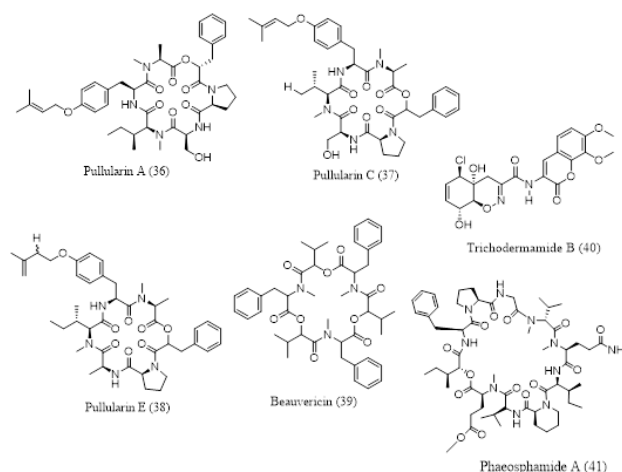


Figure 5. Chemical structures of cytotoxic alkaloids from mangrove-derived fungi

Among twelve alkaloids described in this review, ten of them bear indole moiety in their molecular structures. Many reports have shown compounds containing indole moiety revealed various bioactivities including anticancer, which suggested that indole part may play significant contribution to the bioactivity of the indole alkaloid type of compounds.

Pyrones

Compounds from the pyrone group, aspergisocoumarin A and B [47-48] were obtained from *Aspergillus* sp. HN15-5D isolated from leaves of

the mangrove plant *Acanthus ilicifolius* in Hainan Island, China. These metabolites were reported to inhibit MDA-MB-435 with IC_{50} values of 5.08 and 4.98 μM .⁴⁰ Configuration of the 1,3-diene at the side chain of the two compounds, where *trans* configuration found in [47] while *cis* configuration observed in [48] has no influence on the cytotoxic effect of these compounds, as both of them showed almost identical IC_{50} values against breast cancer cells MDA-MB-435.

Furthermore, *Fusarium* sp. 2ST2, a fungal strain of the *Fusarium* genus that was isolated from leaves of *Kandelia candel* in the South China Sea, Hainan Province, China, was revealed to produce 4H-1-benzopyran-4-one-2,3-dihydro-5-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-2-methyl [49] which inhibited MDA-MB-435 and A549 cells with IC_{50} value of 3.80 and 5.60 μM . This fungal strain also produced fusarisetin E and F [50-51], which were reported to inhibit A549 cells with IC_{50} values of 8.70 and 4.30 μM , respectively.⁴¹ Substitution of two H atoms to O atoms forming a dioxo bridge in the fourth ring as

found in compound [51] could enhance its cytotoxicity against A549 cells by two folds. Further structure modification and or optimization will be promising for the development of this compound as anticancer.

Fluoranthene

Fluoranthene is a PAH compound that belongs to the class of organic compounds and consists of two to six aromatic rings. A secondary metabolite called daldinone I [52] recovered from *Annulohyphoxylon* sp. of the fruits of *Rhizophora racemosa* collected in Cameroon showed a cytotoxic effect against Ramos cell lines with IC_{50} value of 6.60 μM .⁴² (Figure 6). Mechanistic study revealed that compound 52 induced apoptosis through its ability to activate caspase-3.⁴² Activation of cysteine-dependent aspartate-directed proteases (caspases) is known as important mediators that induces the programmed cell death which is known as apoptosis.

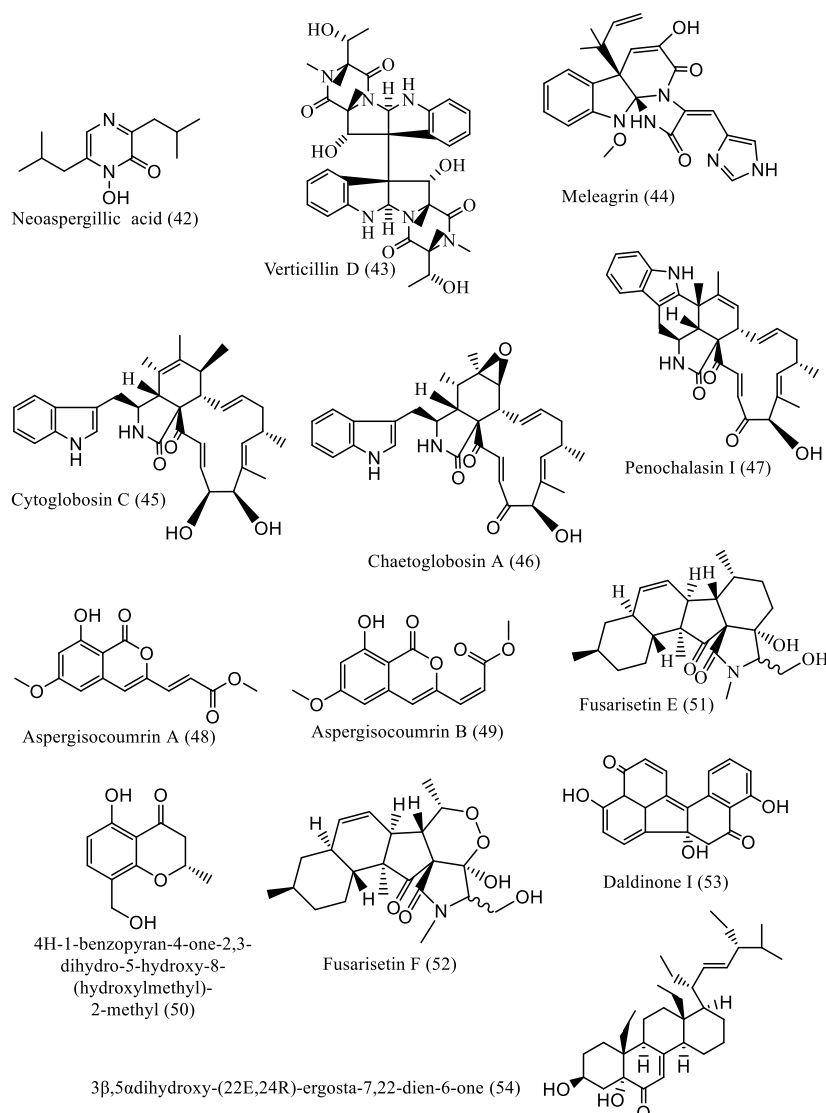


Figure 6. Chemical structures of cytotoxic pyrones, fluoranthene and terpenoid from mangrove-derived fungi

Terpenoid

Terpenoids have been reported to be the major component of essential oils for ages. They are derivatives of terpenes, which contain oxygen molecules. Some terpenoids exhibit an anticancer effect by triggering various stages of cancer progression, for example, suppressing the early stage of tumorigenesis via induction of cell cycle arrest, inhibiting cancer cell differentiation and activating apoptosis. Terpenoid compound 3 β ,5 α -dihydroxy-(22E,24R)-ergosta-7,22-dien-6-one [53] was produced by *Aspergillus terreus* (No. GX7-3B) isolated from the branch of *Bruguiera gymnohiza* (Linn.) Savigny. Based on in vitro tests against cancer cell types (HeLa, KB, A549, and MCF-7), compound [53] showed inhibition with IC₅₀ values of 0.68, 1.50, 1.95, and 4.98 μ M, respectively.³³ Other compound, asperterphenyllin G [54] isolated from the fungal strain *Aspergillus candidus* MK209104 associated with the root of *Rhizophora apiculata* Blume growing in Hainan Province, China, showed growth inhibition against a panel of cancer cells with IC₅₀ values ranging from 0.40 to 6.00 μ M.¹⁶

A growing number of anticancer metabolites have been discovered from mangrove-associated fungi. However, many of those compounds tend to show remarkable cytotoxicity not only towards cancer cells but also against normal cells, which challenge their further development in the discovery of anticancer agents. Therefore, cytotoxicity against both cancer and normal cells as the initial assay to screening potential cytotoxicity of natural products will be beneficial to show their selectivity against cancer cells, which can be used as consideration to decide further pharmacological investigation on the compounds under study.

CONCLUSION

A total of 54 secondary metabolites were found from 8 compound groups such as quinones, polyketides, phenols, peptides, alkaloids, pyrones, fluoranthene, and terpenoids. These secondary metabolites were produced by 16 genera of mangrove-derived fungi, some of which belong to the genus *Nigrospora*, *Cytospora*, *Aspergillus*, *Phaeosphaeriopsis*, *Alternaria*, and *Penicillium*. All of the compounds showed remarkable inhibitory activity towards cancer cells with IC₅₀ values less than 10 μ M. This finding puts mangrove-derived fungi as a promising source of future anticancer agents.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funding from The Directorate General of Higher Education, Ministry of Education, Culture, Research and Technology, The Republic of Indonesia through Fundamental Research Grant 2023 (Grant no. B/603-18/UN.14.4.A/PT.01.03/2023) to N.P.A. is gratefully acknowledged.

CONFLICT OF INTEREST

We declare that we have no conflicts of interest to disclose regarding this article.

REFERENCES

1. Li KH, Griffin T, Nikbakht N, et al. Neoplasms. *Pract Immunodermatology*. Published online 2016:279-296. doi:10.1007/978-94-024-0902-4_12
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
3. WHO. *WHO Report On Cancer In Indonesia*; 2020. WHO, CANCER REPORT 2020
4. Joel EL, Valentin Bhimba B. Evaluation of Secondary Metabolites from Mangrove Associated Fungi *Meyerozyma guilliermondii*. *Alexandria J Med*. 2013;49(3):189-194. doi:10.1016/j.ajme.2013.04.003
5. Ali Abdalla YO, Subramaniam B, Nyamathulla S, et al. Natural Products for Cancer Therapy: A Review of Their Mechanism of Actions and Toxicity in the Past Decade. *J Trop Med*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/5794350
6. Ariantari NP, Ancheeva E, Frank M, et al. Didymellanosine, a New Decahydrofluorene Analogue, and Ascolactone C from: *Didymella* sp. IEA-3B.1, an Endophyte of *Terminalia catappa*. *RSC Adv*. 2020;10(12):7232-7240. doi:10.1039/c9ra10685e
7. Handayani D, Mulia P, Andayani R, Wahyuni FS, Ariantari NP. Secondary Metabolite from Mangrove Endophytic Fungus *Fusarium proliferatum* AED3. *Rasayan J Chem*. 2021;2021(Special Issue):150-155. doi:10.31788/RJC.2021.1456447
8. Pudhom K, Teerawatananond T, Chookpaiboon S. Spirobisnaphthalenes from the Mangrove-Derived Fungus *Rhytidhysterium* sp. AS21B. *Mar Drugs*. 2014;12(3):1271-1280. doi:10.3390/md12031271

9. Shearer CA, Descals E, Kohlmeyer B, et al. Fungal Biodiversity in Aquatic Habitats. *Biodivers Conserv.* 2007;16(1):49-67. doi:10.1007/s10531-006-9120-z
10. De Souza Sebastianes FL, Romão-Dumaresq AS, Lacava PT, et al. Species Diversity of Culturable Endophytic Fungi from Brazilian Mangrove Forests. *Curr Genet.* 2013;59(3):153-166. doi:10.1007/s00294-013-0396-8
11. Dulo B, Phan K, Githaiga J, Raes K, De Meester S. *Natural Quinone Dyes: A Review on Structure, Extraction Techniques, Analysis and Application Potential.* Vol 12. Springer Netherlands; 2021. doi:10.1007/s12649-021-01443-9
12. Chen H, Zhu X, Zhong LL, et al. Synthesis and Antitumor Activities of Derivatives of the Marine Mangrove Fungal Metabolite Deoxybostrycin. *Mar Drugs.* 2012;10(12):2715-2728. doi:10.3390/md10122715
13. Mishra PD, Verekar SA, Deshmukh SK, Joshi KS, Fiebig HH, Kelter G. Altersolanol A: A Selective Cytotoxic Anthraquinone from a *Phomopsis* sp. *Lett Appl Microbiol.* 2015;60(4):387-391. doi:10.1111/lam.12384
14. Isaka M, Chintanom P, Rachtawee P, et al. Cytotoxic Hydroanthraquinones from the Mangrove-Derived Fungus *Paradictyoarthrinium diffractum* BCC 8704. *J Antibiot (Tokyo).* 2015;68(5):334-338. doi:10.1038/ja.2014.153
15. Liu H, Yan C, Li C, You T, She Z. Naphthoquinone Derivatives with Anti-Inflammatory Activity from Mangrove-Derived Endophytic Fungus *Talaromyces* sp. SK-S009. *Molecules.* 2020;25(3):1-9. doi:10.3390/molecules25030576
16. Guoliang Z, Zhang X, Shah M, et al. Polyhydroxy p -Terphenyls from a Mangrove Endophytic. *Mar Drugs.* Published online 2021:1-10.
17. Jakociūnas T, Klitgaard AK, Kontou EE, et al. Programmable Polyketide Biosynthesis Platform for Production of Aromatic Compounds in Yeast. *Synth Syst Biotechnol.* 2020;5(1):11-18. doi:10.1016/j.synbio.2020.01.004
18. Zhang W, Zhao B, Du L, Shen Y. Cytotoxic Polyketides with an Oxygen-Bridged Cyclooctadiene Core Skeleton from the Mangrove Endophytic Fungus *Phomopsis* sp. A818. *Molecules.* 2017;22(9). doi:10.3390/molecules22091547
19. Wei C, Deng Q, Sun M, Xu J. Cytospyrone and Cytospomarin: Two New Polyketides Isolated from Mangrove Endophytic Fungus, *Cytospora* sp. *Molecules.* 2020;25(18):1-9. doi:10.3390/molecules25184224
20. Yu X, Müller WEG, Meier D, et al. Polyketide Derivatives from Mangrove Derived Endophytic Fungus *Pseudopestalotiopsis theae*. *Mar Drugs.* 2020;18(2):1-15. doi:10.3390/md18020129
21. Li T, Wang Y, Li L, et al. New Cytotoxic Cytochalasins from a Plant-Associated Fungus *Chaetomium globosum* Kz-19. *Mar Drugs.* 2021;19(8):1-10. doi:10.3390/md19080438
22. Wang CF, Ma J, Jing QQ, et al. Integrating Activity-Guided Strategy and Fingerprint Analysis to Target Potent Cytotoxic Brefeldin A from a Fungal Library of the Medicinal Mangrove *Acanthus ilicifolius*. *Mar Drugs.* 2022;20(7). doi:10.3390/md20070432
23. Feng T, Wei C, Deng X, Chen D, Wen Z, Xu J. Epigenetic Manipulation Induced Production of Immunosuppressive Chromones and Cytochalasins from the Mangrove Endophytic Fungus *Phomopsis asparagi* DHS-48. *Mar Drugs.* 2022;20(10). doi:10.3390/md20100616
24. Vermerris W, Nicholson R. Phenolic Compound Biochemistry. *Choice Rev Online.* 2007;45(02):45-0882-45-0882. doi:10.5860/choice.45-0882
25. Wang J, Lu Z, Liu P, et al. Cytotoxic Polyphenols from the Fungus *Penicillium expansum* 091006 Endogenous with the Mangrove Plant *Excoecaria agallocha*. *Planta Med.* 2012;78(17):1861-1866. doi:10.1055/s-0032-1315395
26. Wang J, Cox DG, Ding W, Huang G, Lin Y, Li C. Three New Resveratrol Derivatives from the Mangrove Endophytic Fungus *Alternaria* sp. *Mar Drugs.* 2014;12(5):2840-2850. doi:10.3390/md12052840
27. Liu J, Xu M, Zhu MY, Feng Y. Chemoreversal Metabolites from the Endophytic Fungus *Penicillium citrinum* Isolated from a Mangrove *Avicennia marina*. *Nat Prod Commun.* 2015;10(7):1203-1205. doi:10.1177/1934578x1501000717
28. Chen S, Chen D, Cai R, et al. Cytotoxic and Antibacterial Preussomerins from the Mangrove Endophytic Fungus *Lasiodiplodia theobromae* ZJ-HQ1. *J Nat Prod.* 2016;79(9):2397-2402. doi:10.1021/acs.jnatprod.6b00639
29. Li F, Guo W, Che Q, Zhu T, Gu Q, Li D. Versicones E-H and Arugosin K Produced by the Mangrove-Derived Fungus *Aspergillus versicolor* HDN11-84. *J Antibiot (Tokyo).* 2017;70(2):174-178. doi:10.1038/ja.2016.95
30. Yu G, Wu G, Sun Z, et al. Cytotoxic Tetrahydroxanthone Dimers from the Mangrove-

- Associated Fungus *Aspergillus versicolor* HDN1009. *Mar Drugs*. 2018;16(9). doi:10.3390/md16090335
31. Tiwari P, Bae H. Endophytic Fungi: Key Insights, Emerging Prospects, and Challenges in Natural Product Drug Discovery. *Microorganisms*. 2022;10(2). doi:10.3390/microorganisms10020360
 32. Ebrahim W, Kjer J, El Amrani M, et al. Pullularins E and F, Two New Peptides from the Endophytic Fungus *Bionectria ochroleuca* Isolated from the Mangrove Plant *Sonneratia caseolaris*. *Mar Drugs*. 2012;10(5):1081-1091. doi:10.3390/md10051081
 33. Deng CM, Liu SX, Huang CH, Pang JY, Lin YC. Secondary Metabolites of a Mangrove Endophytic Fungus *Aspergillus terreus* (No. GX7-3B) from the South China Sea. *Mar Drugs*. 2013;11(7):2616-2624. doi:10.3390/md11072616
 34. Zhu M, Yang Z, Feng H, et al. Trichodermamides D-F, Heterocyclic Dipeptides with a Highly Functionalized 1,2-Oxazadecaline Core Isolated from the Endophytic Fungus: *Penicillium janthinellum* HDN13-309. *RSC Adv*. 2017;7(76):48019-48024. doi:10.1039/c7ra10389a
 35. Niu S, He J, Huang S, et al. Phaeosphamides A and B, Cytotoxic Cyclodecadepsipeptides from the Mangrove-Derived Fungus *Phaeosphaeriopsis* sp. S296. *Mar Drugs*. 2022;20(10):1-11. doi:10.3390/md20100591
 36. Zorrilla JG, Evidente A. Structures and Biological Activities of Alkaloids Produced by Mushrooms, a Fungal Subgroup. *Biomolecules*. 2022;12(8):1-25. doi:10.3390/biom12081025
 37. Zhu F, Wu J, Chen G, Lu W, Pan J. Biosynthesis, Characterization and Biological Evaluation of Fe(III) and Cu(II) Complexes of Neoaspergillic Acid, a Hydroxamate Siderophore Produced by Co-Cultures of Two Marine-Derived Mangrove Epiphytic Fungi. *Nat Prod Commun*. 2011;6(8):1137-1140. doi:10.1177/1934578x1100600824
 38. Zhou ZF, Kurtan T, Yang XH, et al. ChemInform Abstract: Penibruguieramine A, a Novel Pyrrolizidine Alkaloid from the Endophytic Fungus *Penicillium* sp. GD6 Associated with Chinese Mangrove *Bruguiera gymnorhiza*. *ChemInform*. 2014;45(33). doi:10.1002/chin.201433224
 39. Huang S, Chen H, Li W, Zhu X, Ding W, Li C. Bioactive Chaetoglobosins from the Mangrove Endophytic Fungus *Penicillium chrysogenum*. *Mar Drugs*. 2016;14(10):1-12. doi:10.3390/md14100172
 40. Wu Y, Chen S, Liu H, et al. Cytotoxic Isocoumarin Derivatives from the Mangrove Endophytic Fungus *Aspergillus* sp. HN15-5D. *Arch Pharm Res*. 2019;42(4):326-331. doi:10.1007/s12272-018-1019-1
 41. Chen Y, Wang G, Yuan Y, et al. Metabolites With Cytotoxic Activities From the Mangrove Endophytic Fungus *Fusarium* sp. 2ST2. *Front Chem*. 2022;10(February):1-8. doi:10.3389/fchem.2022.842405
 42. Liu Y, Stuhldreier F, Kurtán T, et al. Daldinone Derivatives from the Mangrove-Derived Endophytic Fungus: *Annulohyphoxylon* sp. *RSC Adv*. 2017;7(9):5381-5393. doi:10.1039/c6ra27306h
 43. Teiten MH, Mack F, Debbab A, Aly AH, Dicato M, Proksch P, Diederich M. Anticancer Effect of Altersolanol A, a Metabolite Produced by the Endophytic Fungus *Stemphylium globuliferum*, Mediated by its Pro-apoptotic and Anti-invasive Potential via the Inhibition of NF- κ B Activity. 2013;21(13):3850-8. doi:10.1016/j.bmc.2013.04.024
 44. Feng S, Wang W. Bioactivities and Structure-Activity Relationships of Natural Tetrahydroanthraquinone Compounds: A Review. 2020;11(799):1-10. doi:10.3389/fphar.2020.00799
 45. Balasundram N, Sundram K, Samman S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. 2006;99:191-203. doi:10.1016/j.foodchem.2005.07.042

Peel-Off Mask Formulation of Red Dragon Fruit Extract (*Hylocereus lemairei* Hook.) and Corn Starch with Variation of Polyvinyl Alcohol (PVA) Concentration

Formulasi Masker *Peel-off* Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus lemairei* Hook.) dan Pati Jagung dengan Variasi Konsentrasi *Polyvinyl Alcohol* (PVA)

Ni Made Dharma Shantini Suena^{1*}, I Gusti Agung Ayu Kusuma Wardani², Ni Putu Udayana Antari³

¹Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Universitas Mahasarakswati Denpasar, Indonesia
²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Mahasarakswati Denpasar, Indonesia
³Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Mahasarakswati Denpasar, Indonesia

Submitted: 30-07-2023

Reviewed: 10-08-2023

Accepted: 09-09-2023

Keywords: corn starch, *peel-off* mask, polyvinyl alcohol, red dragon fruit.

Kata Kunci: buah naga merah, masker *peel-off*, pati jagung, polivinil alkohol.

Correspondence:

Ni Made Dharma Shantini Suena
dharmashantini@unmas.ac.id



License: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2023 Authors

Abstract

Red dragon fruit (*Hylocereus lemairei* Hook.) contains Phyto albumin and antioxidant compounds such as phenolic compounds and vitamin C. Corn contains vitamins A, B, and E as antioxidants, as well as Thiamin which can reduce black spots on acne scars and dry out wounds. Peel-off masks are cosmetic preparations for facial care. They form a thin, transparent layer on the skin's surface and are peeled off after drying, making them easy to use. Polyvinyl alcohol (PVA) is a film-forming polymer that increases viscosity and produces good physical quality peel-off masks. The study aimed to formulate peel-off masks of red dragon fruit extract and corn starch with variations in PVA concentrations, namely 2.5% (F1), 8.75% (F2), and 17.5% (F3). The physical quality of the preparation was evaluated on the organoleptic, homogeneity, pH, spreadability, adhesion, and drying time. The organoleptic preparations (F1-F3) were brownish orange, with a distinctive rose odor, with increased viscosity from F1 to F3, and remained stable for four weeks of storage. The homogeneity of preparations (F1-F3) remained homogeneous for four weeks of storage. The pH value of preparations F1 and F2 was pH 4, and F3 was pH 4.5 on day 1. From the first to the fourth week, the pH of the F1-F3 preparations was 4.5. The spreadability of F1-F3 preparations was in the 5.5-6.5 cm range. The adhesive power of the F1-F3 preparations was in the range of 5.29-40.1 seconds. The drying time of F1-F3 preparations was in the range of 20.58-30.45 minutes. The three red dragon fruit peel-off mask formulas and corn starch meet the requirements for good physical quality according to the criteria set and recommended. Increasing the concentration of PVA did not affect the pH value. However, it slightly decreased the preparation's spreadability and increased the value of adhesion and drying time.

Abstrak

Buah naga merah (*Hylocereus lemairei* Hook.) mengandung fitoalbumin dan senyawa antioksidan seperti senyawa fenolik dan vitamin C. Jagung mengandung vitamin A, B, dan E sebagai antioksidan, serta Thiamin yang mampu mengurangi flek hitam bekas jerawat dan mengeringkan luka. Masker *peel-off* adalah sediaan kosmetik perawatan wajah yang membentuk lapisan tipis transparan pada permukaan kulit dan dikelupas setelah mengering, sehingga praktis digunakan. Polivinil alkohol (PVA) merupakan polimer pembentuk film yang meningkatkan viskositas, dan berperan menghasilkan masker *peel-off* bermutu fisik baik. Penelitian bertujuan untuk memformulasikan masker *peel-off* ekstrak buah naga merah dan pati jagung dengan variasi konsentrasi PVA yaitu 2,5% (F1); 8,75% (F2); dan 17,5% (F3). Evaluasi mutu fisik yang dilakukan terhadap sediaan adalah uji organoleptik, homogenitas, pH, daya sebar, daya lekat, dan waktu mengering. Organoleptis sediaan (F1-F3) yaitu berwarna oranye kecoklatan, dengan bau khas mawar, dengan kekentalan meningkat dari F1 ke F3, dan bertahan stabil selama empat minggu penyimpanan. Homogenitas sediaan (F1-F3) bertahan homogen selama empat minggu penyimpanan. Nilai pH sediaan F1 dan F2 adalah pH 4, dan F3 pH 4,5 pada hari ke-1. Sejak minggu ke-1 sampai ke-4 pH sediaan F1-F3 adalah 4,5. Daya sebar sediaan F1-F3 berada pada rentang 5,5-6,5 cm. Daya lekat sediaan F1-F3 berada pada rentang 5,29-40,1 detik. Waktu mengering sediaan F1-F3 berada pada rentang 20,58-30,45 menit. Ketiga formula masker *peel-off* buah naga merah dan pati jagung memenuhi ketentuan mutu fisik yang baik sesuai kriteria yang ditetapkan dan disarankan. Meningkatnya konsentrasi PVA tidak mempengaruhi nilai pH, namun sedikit menurunkan daya sebar sediaan, serta meningkatkan nilai daya lekat dan waktu mengering.

How to Cite (citation style: AMA 11th Ed.):

Suena, NMDS., Wardani, IGA., Antari, NPU, "Peel-off Mask Formulation of Red Dragon Fruit Extract (*Hylocereus lemairei* Hook.) and Corn Starch with Variation of Polyvinyl Alcohol (PVA) Concentration." *J. Ilm. Medicam.*, vol. 9, no. 2, pp. 127-136, Sept. 2023, doi: <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.3576>

INTRODUCTION

Physical appearance begins to change with age. It is one of the reasons a person becomes less confident. Unhealthy environmental conditions due

to air pollution, such as cigarette smoke, incomplete combustion of motor vehicles, pollutants, and solar radiation¹ causes the emergence of free radicals. Uneven skin tone, rough skin, wrinkles, and

pigmentation disorders can result from excessive reactive species.²

The skin consists of millions of skin cells that can undergo death and be replaced with newly grown living skin cells.³ The three main layers of the skin are: the epidermis, the dermis, and the hypodermis/subcutaneous layer.^{4,5} The skin protects from exposure to UV radiation, harmful temperatures, injuries, and infections.^{5,6} Healthy skin naturally performs skin cell turnover every 28 days. However, the growth of new skin cells often becomes abnormal, one of which is the result of dead skin cells cannot be appropriately exfoliated. As a result, signs of skin damage such as wrinkles, dull appearance, and black spots appear.⁷

Natural products, including red dragon fruit and corn starch, can be used for skin care. Red dragon fruit contains several antioxidants, such as vitamin C, E, anthocyanins, and lycopene.^{8,9} Corn starch contains thiamin compounds that can dry wounds and remove acne scars through holes in the face or dark spots. The content of vitamins B, A, and E are antioxidants that are advantageous for the skin to ward off free radicals and prevent premature aging. The content of pro-carotene helps repair damaged skin structure.^{7,10} Corn starch comes from corn where in addition to being a source of carbohydrates, it also contains tryptophan and the amino acid lysine, and essential fats omega 3 and 6, which can build collagen cross-links that function to help regenerate skin cells, maintain elasticity and skin moisture.¹¹⁻¹³ The combination of these two natural ingredients, namely red dragon fruit and corn starch, can be used in facial skin care to overcome damage caused by pollution in the environment and excessive exposure to free radicals.

Over time, technology that develops in society also advances in cosmetics. One of the existing advances is the manufacture of various types of face masks. One of the popular type of masks is the peel-off mask, a gel-shaped facial care cosmetic preparation. After being applied to the skin for a particular time, the peel-off mask will dry immediately, forming an elastic transparent film to be exfoliated. Peel-off masks can remove residual dirt and dead skin cells on the surface of facial skin and are easy to use without the need to rinse. Peel-off masks help relax facial muscles, thereby restoring freshness and reducing wrinkles.¹⁴⁻¹⁶

The composition of their constituent excipients influences the physical quality of peel-off masks. One of the excipients in peel-off mask formulations is polyvinyl alcohol (PVA) that is water-soluble, biodegradable synthetic polymer, environmentally friendly, and is often used as a viscosity-enhancing agent and film layer forming, allowing peel-off effects for face mask preparations.^{14,15,17,18} PVA has been widely used in the formulation of peel-off masks, as well as using red dragon fruit peel extract as an active ingredient in peel-off masks and ensuring its benefits through testing the antioxidant activity of preparations.^{14-16,19-21} However, it is still rare to use red dragon fruit as an active ingredient in peel-off mask preparations²²⁻²⁴ and no one has ever combined it with corn starch to enhance the benefits of the preparation, and add PVA concentration variations.

Based on the background stated above, this study is intended to formulate an innovative cosmetic product in the form of peel-off masks with variations in polyvinyl alcohol (PVA) concentrations from low concentrations of 2.5%, 8.75%, and 17.5%, as PVA had a significant impact on the physical quality of the mask. The uniqueness of the study is the preparation of peel-off masks made from active ingredients of the combination of red dragon fruit extract and corn starch to improve its function as facial skincare and the use of variations of PVA excipients in a wide concentration range to see the physical quality produced.

RESEARCH METHOD

Tools and materials

The tools used in this research were as follows: universal pH indicator (Macherey-Nagel, Germany), analytical balance (Ohaus pioneer, PA 224C), 500 g scale (ACIS BC), rotary evaporator (BUCHI R-300), water bath (MEMMERT GmbH+Co., KG, Germany), various laboratory glassware (PYREX), and Elmasonic S 40 H (Hans Schmidbauer GmbH & Co.KG, Germany).

The material used in this study was dragon fruit extract from dragon fruit plants obtained from Banjar Batu Sari, Mengwitani Village, Badung Regency, Bali, Indonesia. Other ingredients used were as follows: ethanol 96% (PT. Brataco, Indonesia), corn starch (PT. Ega Multi Cipta, Indonesia), polyvinyl alcohol (Fadjar Kimia, Indonesia), propylene glycol

(PT. Karunia Sejahtera Abadi SABA KIMIA, Indonesia), carbomer (PT. Karunia Sejahtera Abadi SABA KIMIA, Indonesia), rose essence (Fadjar Kimia, Indonesia), methylparaben (PT. Karunia Sejahtera Abadi SABA KIMIA, Indonesia), and *aqua demineralisata* (DM) (UD. Sekawan Bali Sejahtera, Indonesia).

Research Procedure

This research is pure laboratory research with a developmental purpose, namely formulating peel-off mask cosmetic preparations using a combination of red dragon fruit extract and corn starch as active ingredients. The peel-off mask preparation formula of red dragon fruit extract and corn starch is made with three variations in PVA concentration, namely 2.5% (F1), 8.75% (F2), and 17.5% (F3), which are evaluated for physical quality through several tests including organoleptic tests, homogeneity, pH, dispersion, adhesion, and drying time. The preparation is stored for four weeks, and each physical quality test is carried out in a triple manner. Details of the research procedure are as follows.

Determination of red dragon fruit plants

Plant determination was carried out at the Characterization Laboratory of the Botanical Garden "Eka Karya"-National Research and Innovation Agency (BRIN), in Bali, Indonesia. Determination aims to discover the truth of the plant's identity, to prevent errors in plants used in research.²⁵

Collection and extraction of red dragon fruit

The selected red dragon fruit is in good condition, free from defects due to pests, and ripe, characterized by a thorough red color on the fruit's skin. The fruit that has been collected is then cleaned, then separated between the flesh of the fruit and the skin of the fruit. Then the fresh dragon fruit flesh is cut into small pieces.

The ultrasonically assisted maceration process (ultrasound-assisted extraction) produces dragon fruit extract. Red dragon fruit extract was obtained by utilizing 300 g of fresh red dragon fruit cut and mashed with a blender, soaked in 900 ml of 96% alcohol using a Beaker glass, then macerated using an Elmasonic® tool for 3 minutes. It was then stirred using a stirring rod for 5 minutes, then laid back in the Elsonic® tool. Maceration was repeated using the Elmasonic® tool three times. After that, the macerate obtained was filtered using a Buchner

funnel. The filtration results were then evaporated until a thick extract was obtained. In manufacturing peel-off mask gel preparations, a thick extract of red dragon fruit was used as an active ingredient along with corn starch.

Manufacture of peel-off mask preparations

Peel-off mask preparations were made in three formulas where F1, F2, and F3 had different concentrations in the additional ingredient of PVA. This formula adopts the peel-off gel mask formula from Pratiwi and Wahdaningsih²⁶ with modifications to the active ingredients, and each formula was made of as much as 100 g.

Table 1. Dragon Fruit Extract and Corn Starch Peel-off Mask Formula

Material	Concentration (%)			Function
	F1	F2	F3	
Red dragon fruit extract	1.5	1.5	1.5	Active ingredient
Corn starch	1.5	1.5	1.5	Active ingredient
PVA	2.5	8.75	17.5	Film-forming agent; Viscosity-increasing agent
Propylene glycol	6	6	6	Humectant
Carbomer	2	2	2	Gelling agent
Rose essence	0.01	0.01	0.01	Fragrance
Methylparaben	0.18	0.18	0.18	Preservative
Aqua DM ad	100	100	100	Solvent, Vehicle

The manufacture of peel-off masks adopts procedures from Pratiwi and Wahdaningsih.²⁶ It started with weighing all the necessary ingredients. PVA was placed in a beaker glass, enough aqua DM was added, and heated in a water bath until it expanded for five minutes at 90°C.¹⁷ (Mixture 1). Carbomer was placed in another Beaker, sufficient Aquadest was added and heated in a water bath until homogeneously dispersed and expanded (Mixture 2). Then methylparaben was added to another Beaker, propylene glycol was added and stirred until dissolved (Mixture 3). Corn starch was mixed into the dragon fruit extract until homogeneous (Mixture 4). Mixture 1 was then added to Mixture 2 and pounded with a pestle on a mortar until a gel base was formed, then Mixture 3 was added and pounded to homogeneity, then Mixture 4 was added and pounded to homogeneity, and finally Rose Essence was added to the mixture and pounded to homogeneity.

Physical quality testing of peel-off mask preparations

Organoleptic test

The Organoleptic examination included the visually observed peel-off mask's texture, color, and scent.²⁷

Homogeneity test

The homogeneity test was carried out by taking 1 g of peel-off mask gel, then applied to a clean and dry glass object to form a thin layer. The glass object was then covered with a glass of another object. Peel-off gel masks show a homogeneous arrangement if there were no coarse particles; the texture appeared flat and did not clump.¹⁴

pH Test

The pH measurement of the preparation was carried out using a universal indicator. This test utilizes a universal indicator pH paper dipped in a peel-off mask preparation. After perfect dipping, a color change in such universal indicators was observed.²⁷

Spreadability test

The spreadability test was carried out by weighing 500 mg of gel and placed in the middle of a scaled glass, beforehand, the other glass was weighed first and sufficiently weighed to 50 g, then placing the glass on the gel and leaving for 1 minute. Then, it was to measure the diameter of the gel spread by taking the average diameter length of multiple sides. After that, 50 g of additional load was added and allowed to stand for 1 minute. Then, recorded the diameter of the gel spread and continued by adding a 50 g load, then recorded the diameter of the gel spread again for 1 minute.²⁶

Adhesion test

The adhesion test was carried out by placing 250 mg of gel on the object glass, then placing another object-glass on the gel, after that pressing with a 1 kg load for 5 minutes. The object glass was mounted on the adhesion test kit and released a weight of 80 g. In addition, the time required for the object glass to be released was recorded.²⁶

Drying time test

The drying time test was carried out by applying 0.7 g of gel and spreading it on a glass surface with an area of 5.0 x 2.5 cm to form a uniform thin layer with a thickness of approximately 1 mm. It was monitored until the drying process was

complete.²⁸ The drying time of a good peel-off mask is between 15-30 minutes.^{14,21,24}

Data Processing and Analysis

The results of the peel-off mask formulation of red dragon fruit extract and corn starch with variations in PVA concentration were obtained by evaluating the physical quality of the preparation in the form of organoleptic testing, homogeneity, pH, adhesion, dispersion, and drying time. The data obtained from the test were processed qualitatively and explained descriptively, compared to the general requirements and conditions of good peel-off mask physical quality.

RESULT AND DISCUSSION

The plant used in this study was red dragon fruit obtained in Mengwitani Village, Mengwi District, Badung Regency, Bali. Plant determination was carried out at the Characterization Laboratory of the Botanical Garden "Eka Karya"-National Research and Innovation Agency (BRIN), Bali. The determination results stated that the plant samples tested were true red dragon fruit plants with the type *Hylocereus lemairei* (Hook.) Britton & Rose, and already according to the Library. The determination of a plant aims to find out the truth of the plant's identity so that it can be ascertained that the red dragon fruit that extract was used in research comes from the right plant.²⁹

Ultrasonically assisted maceration was used to obtain red dragon fruit extract. This method is more effective and efficient than ordinary maceration due to using fewer raw materials and solvents, and in a shorter time can get more results.^{30,31} The maceration result was a purplish red liquid with a distinctive aroma. The fiber was then evaporated, and a viscous extract of dark brown color and distinctive scent was obtained. The red dragon fruit extract yield was 24.53%.

Red dragon fruit viscous extract and corn starch were used as active ingredients for the formulation of peel-off mask preparations. The peel-off mask formulation is made with variations in the concentration of PVA, where F1 contains 2.5%, F2 contains 8.75%, and F3 contains 17.5% PVA. The peel-off mask formulation of red dragon fruit extract and corn starch could be seen in **Table 1**. PVA is a viscosity-increasing and film-forming agent that

easily peels off after the mask preparation dries.^{17,32} Propylene glycol is a co-solvent commonly used as a humectant.^{17,33} Carbomer is a gelling agent commonly used in making gels. This gelling agent has physicochemical properties, and the concentration of gelling agent used also affects the gel preparation produced.¹⁷ Rose essence serves as a fragrance. *Aqua*

DM serves as a vehicle. Methylparaben is a preservative¹⁷, which is necessary for a peel-off gel mask formulation because it has high water content. This is because preparations containing large amounts of water quickly become overgrown with mold and bacteria, reducing the quality of the preparation.



Figure 1. The Three Red Dragon Fruit Extract and Corn Starch Peel-off Mask Formulas, respectively F1, F2, and F3

The quality of peel-off mask preparations is seen from the stability of physical quality, where six kinds of tests are carried out, namely organoleptic tests, homogeneity, pH, spreadability, adhesion, and drying time. Testing was performed five times on the first day after the preparation, then weeks 1, 2, 3, and 4. The data from the physical quality evaluation was analyzed descriptively.

An organoleptic test is a test that observes the shape, color, taste, and aroma of the preparation. This test ensures that the dosage form produced follows the initial formula design. In addition, changes in color, aroma, and dosage form observed during the

four weeks in this study may indicate possible chemical, physical, or microbiological instability due to microbial activity.³⁴ The organoleptic test results of the three peel-off gel mask formulas showed that the dosage form F1 was slightly viscous, F2 was viscous, and F3 was the most viscous. The results of observing the color and aroma of the three formulas were light brown and have a distinctive aroma of rose. In the evaluation results, the three formulas remained stable. They showed no changes in texture, color, and aroma during four weeks of storage. The organoleptic test results of peel-off masks of red dragon fruit extract and corn starch can be seen in **Table 2**.

Table 2. Organoleptic and Homogeneity Testing Results of Dragon Fruit Extract and Corn Starch Peel-off Mask

Formula	Testing		Time				
			Day 1	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
F1	Organoleptic	Shape	Slightly viscous	Slightly viscous	Slightly viscous	Slightly viscous	Slightly viscous
		Color	Light brown	Light brown	Light brown	Light brown	Light brown
		Aroma	Rose scent	Rose scent	Rose scent	Rose scent	Rose scent
	Homogeneity		Homogeneous	Homogeneous	Homogeneous	Homogeneous	Homogeneous
	F2	Organoleptic	Shape	Viscous	Viscous	Viscous	Viscous
Color			Light brown	Light brown	Light brown	Light brown	Light brown
Aroma			Rose scent	Rose scent	Rose scent	Rose scent	Rose scent
Homogeneity		Homogeneous	Homogeneous	Homogeneous	Homogeneous	Homogeneous	
F3		Organoleptic	Shape	Most viscous	Most viscous	Most viscous	Most viscous
	Color		Light brown	Light brown	Light brown	Light brown	Light brown
	Aroma		Rose scent	Rose scent	Rose scent	Rose scent	Rose scent
	Homogeneity		Homogeneous	Homogeneous	Homogeneous	Homogeneous	Homogeneous

Information:

F1, F2, F3: Dragon fruit extract and corn starch peel-off mask formula with PVA concentration variations, 2.5%, 8.75%, and 17.5%, respectively

The homogeneity test was carried out to see whether the preparation that has been made was homogeneous or not. The preparation is considered

homogeneous if there are no coarse particles at the testing time; the texture looks flat and does not clump.¹⁴ The homogeneity test results of the three

peel-off gel mask formulas with evaluation for four weeks showed that the three formulas were homogeneous, shown by the absence of coarse particles on the object glass at the testing time. It also showed that the stirring method of making peel-off masks of red dragon fruit extract and corn starch was correct, and variations in PVA concentration did not affect the homogeneity of the three formulas. The homogeneity test results of peel-off masks of red dragon fruit extract and corn starch can be seen in **Table 2**. A homogeneous preparation will give good results as well, this is because the active substances contained in a preparation can be evenly dispersed in the carrier so that the gel preparation has the same amount of active ingredients in each part, thus providing a sustainable effect.²⁹

The pH test aimed to determine the suitability of the pH value of peel-off mask preparations with the physiological pH of the skin. Hence, it is safe to use on the skin. The pH value should not be overly acidic because it can cause irritation to the skin, while if the pH is overly alkaline, it can cause dry and scaly skin³⁵. A pH range of 4.1 to 7.4 is appropriate for the skin.³⁶⁻³⁸ The pH value in the peel-off mask preparations of red dragon fruit extract and corn starch increased in F1 and F2 during storage in week 1, from pH 4 to 4.5. The higher the concentration of PVA, the higher the pH of the peel-off gel mask preparation, because PVA belongs to the synthetic polymer group, which has a pH of 5-8.³⁹ It indicates that variations in PVA concentration affect the pH of peel-off mask preparations. Changes in pH may indicate a formula that is less stable during storage caused by environmental factors such as temperature or poor storage.⁴⁰ Another reason was that the preparation was tested the very day after its production, when it should have been at least 24 hours before the physical tests could be done. However, from week 1 to the end of the observation week 4, the pH of all three formulas remained stable at pH of 4.5. Although there was a change in pH in storage in week 1 in formulas F1 and F2, the results still met the requirements, therefore it was safe for use on the skin. These pH results were similar to research from Fauziah et al.³⁵, which obtained the pH value of peel-off mask preparations that tend to be acidic in the range of 4 to 5. The pH test results of the peel-off mask of red dragon fruit extract and corn starch can be seen in **Table 3**.

Table 3. pH test results of Dragon Fruit Extract and Corn Starch Peel-off Mask

Form ula	pH value				
	Day 1	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
F1	4	4.5	4.5	4.5	4.5
F2	4	4.5	4.5	4.5	4.5
F3	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5

Information:

F1, F2, F3: Dragon fruit extract and corn starch peel-off mask formula with PVA concentration variations, 2.5%, 8.75%, and 17.5%, respectively

The spreadability test aimed to discover the ability to peel-off masks to spread on the skin. The spreadability of a good topical preparation is between 5-7 cm.³³ The spreadability is critical in applying the preparation on the skin, where preparation with good spreadability will provide an even distribution of doses on the skin.²⁹ The results of the spreadability test of peel-off mask preparations of red dragon fruit extract and corn starch of the three formulas were in the range of 5.5-6.5 cm (**Table 4**), where there were differences in spreadability between F1, F2, and F3 during four weeks of storage but still in the range between 5-7 cm. It can be concluded that F1, F2, and F3 meet the requirements of good spreadability for topical preparations. The difference in spreadability between the three formulas could be caused by variations in PVA concentration in each formula that affect the viscosity of the preparation.¹⁷ Increasing the concentration of PVA from F1 to F3 caused an increase in viscosity of the preparations, so that the preparations became more difficult to spread. The test results indicated that PVA affects the spreadability of peel-off masks, where the higher the concentration of PVA from F1 to F3, the smaller the diameter of the spread. This result is in line with Pratiwi and Wahdaningsih's research, which stated that the spreadability will decrease as the concentration of PVA increases.²⁶

Table 4. Spreadability test results of Dragon Fruit Extract and Corn Starch Peel-off Mask

Form ula	Average Spreadability (cm)				
	Day 1	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
F1	6.0	6.1	6.4	6.4	6.5
F2	5.5	5.8	6.1	5.6	6.0
F3	5.9	5.7	5.9	5.8	5.9

Information:

F1, F2, F3: Dragon fruit extract and corn starch peel-off mask formula with PVA concentration variations, 2.5%, 8.75%, and 17.5%, respectively

The adhesion test aimed to determine the ability of peel-off masks to adhere to the skin's surface. Good adhesion of the gel is recommended not less than 1 second.^{33,39} The results of adhesion

testing of peel-off gel mask preparations of red dragon fruit extract and corn starch can be seen in **Table 5**, in terms of adhesion calculated with time parameters, F1, F2, and F3 preparations had adhesion that increases with increasing PVA concentration, ranging from 5-40 seconds.

Table 5. Adhesion test results of Dragon Fruit Extract and Corn Starch Peel-off Mask

Form ula	Average Adhesion (seconds)				
	Day 1	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
F1	5.29	8.25	5.50	7.12	5.37
F2	25.53	28.12	22.09	35.29	40.01
F3	35.19	33.39	38.48	37.39	39.52

Information:

F1, F2, F3: Dragon fruit extract and corn starch peel-off mask formula with PVA concentration variations, 2.5%, 8.75%, and 17.5% respectively.

This could be caused by differences in viscosity between formulas. The higher the PVA concentration, the higher the viscosity, and the higher the adhesion value, as the high molecular weight will increase the adhesion properties.^{17,39} This result showed that variations in PVA concentration affect the adhesion of peel-off mask preparations. The adhesion test results of the three formulas meet the requirements of good gel adhesion, which is not less than 1 second. Increased adhesion because of the increasing PVA concentrations was also produced in

research from Pratiwi & Wahdaningsih²⁶ and Arinjani & Ariani³⁹.

The drying time test aimed to determine the time required for the peel-off gel to dry and form a film on the skin. The shorter the peel-off gel's drying time, the better it will be because it could affect comfort when using the peel-off mask. The drying speed could be affected by the amount of water content in each formula which slows down the evaporation and formation of a film on the peel-off mask.³⁵ The results of drying time tests of peel-off mask preparations of red dragon fruit extract and corn starch could be seen in **Table 6**, where F1 and F2 on week 4 met the good drying time for peel-off gel masks, namely 15-30 minutes, whereas F3 did not yet meet drying time results because of more than 30 minutes..^{14,21,24}

Table 6. Test results Drying Time of Dragon Fruit Extract and Corn Starch Peel-off Mask

Formula	Average Drying time (minutes)				
	Day 1	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
F1	21.53	20.58	29.12	21.53	27.33
F2	25.48	26.00	26.17	30.05	25.13
F3	29.51	29.15	30.45	29.36	30.27

Information:

F1, F2, F3: Dragon fruit extract and corn starch peel-off mask formula with PVA concentration variations, 2.5%, 8.75%, and 17.5% respectively.

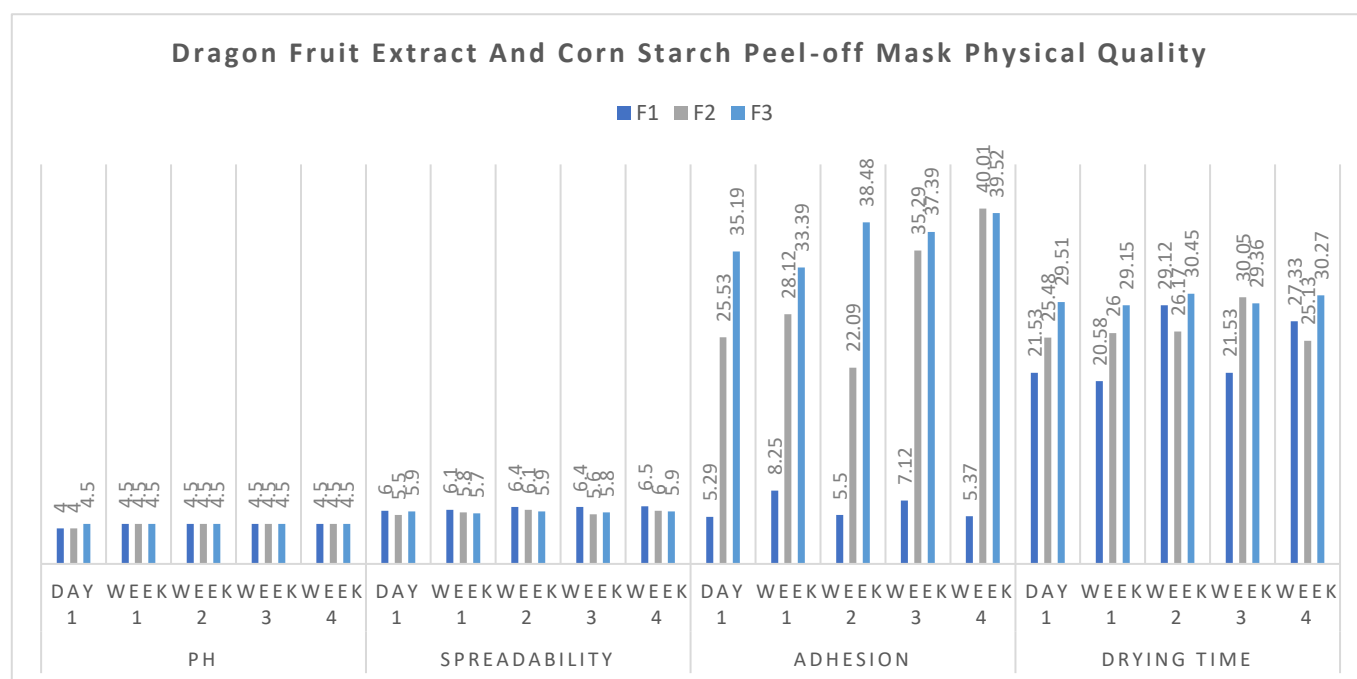


Figure 2. The overall physical quality of peel-off mask of red dragon fruit extract and corn starch with variation of PVA concentrations.

From the overall evaluation of the physical quality (Figure 2) of dragon fruit extract peel-off

masks and corn starch with variations in the concentration of PVA as a viscosity enhancer and film

former, it could be seen that the three formulas met the general provisions for the physical quality of good peel off mask preparations.

CONCLUSION

Based on the research results, it can be concluded that the three peel-off mask formulas of red dragon fruit and corn starch meet the requirements of good physical quality according to the criteria set and recommended. Increasing the concentration of PVA did not affect the pH value. However, it slightly decreases the spreadability of the preparation, as well as increases the value of adhesion and drying time. Of the three formulas, the 2.5% PVA (F1) is suitable for skin pH, has good adhesion, and is the best in terms of spreadability and drying time. The dragon fruit extract and cornstarch peel-off mask formula requires further research to determine its potential for development into innovative cosmetic products with added antioxidant value.

ACKNOWLEDGEMENT

This research was presented as a poster in April 2023 and received the best poster award at the 2023 National Health Symposium organized by the College of Health Sciences Buleleng (STIKes Buleleng). Thanks to the Faculty of Pharmacy, Mahasaraswati University Denpasar, for facilitating this research. The authors also acknowledge the facilities, scientific and technical support from "Eka Karya" Botanical Garden Characterization Laboratories, National Research and Innovation Agency (BRIN).

CONFLICT OF INTEREST

The authors state that there is no conflict of interest between the authors in this manuscript.

REFERENCES

- Rittie L, Fisher GJ. Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(1):1-14. doi:10.1101/cshperspect.a015370
- Chen J, Liu Y, Zhao Z, Qiu J. Oxidative stress in the skin: Impact and related protection. *Int J Cosmet Sci.* 2021;43(5):495-509. doi:10.1111/ics.12728
- Rahul Simon Situmeang, Gim Mi Kyong, Rosiva Betaria Purba, Irawati W. Anti-PD-L1 Therapy as a Solution for Non-Melanoma Skin Cancer Basal Cell Carcinoma. *BIOEDUSCIENCE.* 2022;6(1):48-56. doi:10.22236/j.bes/618095
- Sharma A, Kuhad A, Bhandari R. Novel nanotechnological approaches for treatment of skin-aging. *J Tissue Viability.* 2022;31(3):374-386. doi:10.1016/j.jtv.2022.04.010
- Gilaberte Y, Prieto-Torres L, Pastushenko I, Juarranz Á. Anatomy and Function of the Skin. In: *Nanoscience in Dermatology.* Elsevier; 2016:1-14. doi:10.1016/B978-0-12-802926-8.00001-X
- Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhaji M, Oakley AM. *Anatomy, Skin (Integument).* StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441980/>
- Karmilah K, Rusli N. Formulasi dan Uji Efektivitas Masker Peel Off Pati Jagung (*Zea mays sacchrata*) sebagai Perawatan Kulit Wajah. *J Ilm Manuntung.* 2018;4(1):59-66.
- Fathordoobady F, Mirhosseini H, Selamat J, Manap MYA. Effect of solvent type and ratio on betacyanins and antioxidant activity of extracts from *Hylocereus polyrhizus* flesh and peel by supercritical fluid extraction and solvent extraction. *Food Chem.* 2016;202:70-80. doi:10.1016/j.foodchem.2016.01.121
- Kumar S, Tripathi V, Kumari A, Chaudhary V, Kumawat P. A-review: on Nutritional and Medicinal Importance of Dragon Fruit (*Hylocereus* species). *Ecol Environ Conserv.* 2022;28:247-253. doi:10.53550/EEC.2022.v28i07s.041
- Sari NR, Setyowati E. The Effect of Corn and Olive Oil Masks on Facial Skin Care [Pengaruh Masker Jagung dan Minyak Zaitun terhadap Perawatan Kulit Wajah]. *J Beauty Beauty Heal Educ.* 2014;3(1):1-7. <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/bbhe/article/view/7762>
- Bolke L, Schlippe G, Gerß J, Voss W. A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study. *Nutrients.* 2019;11(10):2494. doi:10.3390/nu11102494
- Suarni S, Subagio H. Potential of Corn and Sorghum Development as Functional Food Sources. *Litbang Pertan.* 2013;32(1):2. doi:10.21082/jp3.v32n2.2013
- Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić M, Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):741. doi:10.3390/ijms21030741
- Nofriyanti N, Rianti R, Suhery WN, Agistia N,

- Muhtadi W khairi. Formulasi Dan Evaluasi Fisik Masker Gel Peel Off Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *J Penelit Farm Indones*. 2022;11(2):5-10. doi:10.51887/jpfi.v11i2.1741
15. Hamsinah H, Yahya SH, Ririn R. Formulasi Masker Peel off Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Menggunakan Polivinil Alkohol (PVA). *Media Farm*. 2019;15(2):171-177.
16. Sevija FA, Larasati D, Nugraha MTA. Karakterisasi Fisik dan Uji Hedonik Masker Gel Peel-off Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *J Kesehat Madani Med*. 2022;13(02):305-314.
17. Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 8th ed. (Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG, eds.). Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association; 2017. <https://www.pharmpress.com/product/9780857113757/excipients>
18. Asthana N, Pal K, Aljabali AAA, Tambuwala MM, de Souza FG, Pandey K. Polyvinyl alcohol (PVA) mixed green-clay and aloe vera based polymeric membrane optimization: Peel-off mask formulation for skin care cosmeceuticals in green nanotechnology. *J Mol Struct*. 2021;1229:129592. doi:10.1016/j.molstruc.2020.129592
19. Tanjung YP, Rokaeti AM. Formulasi dan Evaluasi Fisik Masker Wajah Gel Peel Off Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*). *Maj Farmasetika*. 2020;4(Suppl 1):157-166. doi:10.24198/mfarmasetika.v4i0.25875
20. Utami W, Mardawati E, Putri SH. Pengujian Aktivitas Antioksidan Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Sebagai Masker Gel Peel Off. *J Ind Pertan*. 2020;2(1):95-102. <http://jurnal.unpad.ac.id/justin/article/view/26181>
21. Jani TA, Hakim A, Julianтони Y. Formulation and Evaluation of Antioxidant Peel-Off Face Mask Containing Red Dragon Fruit Rind Extract (*Hylocereus polyrhizus* Haw.). *J Biol Trop*. 2020;20(3):438-445. doi:10.29303/jbt.v20i3.2157
22. Dewi IP, Tan V, Gani J. Uji Aktivitas Antioksidan Masker Peel-Off Ekstrak Etanol Buah Naga Super Merah. *J Sains Farm Klin*. 2019;6(1):1-6.
23. Ningsih W, Firmansyah F, Fitri H. Formulasi Masker Peel Off dengan Beberapa Konsentrasi Ekstrak Etanol Buah Naga Super Merah (*Hylocereus costaricensis* (F.A.C Weber) Britton & Rose). *Scientia*. 2016;6(1):18-24.
24. Setiawati R, Sukmawati A. [Karakterisasi Fisik dan Aktivitas Antioksidan Masker Wajah Gel Peel off yang Mengandung Sari Buah Naga (*Hylocerus polyrhizus*)] Physical characterisation and antioxidant activity of peel off gel face mask containing *Hylocerus polyrhizus* fruit juice. *Pharmacon J Farm Indones*. 2018;15(2):65-74.
25. Suenam NMD, Meriyani H, Antari NPU. Uji Mutu Fisik Dan Uji Hedonik Body Butter Maserat Beras Merah Jatiluwih. *J Ilm Medicam*. 2020;6(1):59-65. doi:10.36733/medicamento.v6i1.843
26. Pratiwi L, Wahdaningsih S. Formulasi dan Aktivitas Antioksidan Masker Wajah Gel Peel Off Ekstrak Metanol Buah Pepaya (*Carica papaya* L.). *J Farm Medica/Pharmacy Med J*. 2018;1(2):50-62. doi:10.35799/pmj.1.2.2018.21643
27. Suenam NMD, Ariani NLWM, Antari NPU. Physical Evaluation and Hedonic Test of Sandalwood Oil (*Santalum album* L.) Cream as an Anti-Inflammatory. *J Ilm Medicam*. 2022;8(1):22-30. doi:10.36733/medicamento.v8i1.3425
28. Priani SE, Irawati I, Darma GCE. Formulation of Mangosteen Peel off Skin Mask (*Garcinia mangostana* Linn.). *Indones J Pharm Sci Technol*. 2015;2(3):90-95. doi:10.24198/ijpst.v2i3.7905
29. Suenam NMD, Antari NPU, Cahyaningsih E. Physical Quality Evaluation Of Body Butter Formulation From Etanol Extract Of Mangosteen (*Garcinia Mangostana* L.) Rind. *J Ilmu Kefarmasian Indones*. 2017;15(1):63-69. Accessed July 13, 2021. <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/455>
30. Suenam NMD, Suradnyana IGM, Juanita RA. Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Granul Effervescent dari Kombinasi Ekstrak Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria*) dan Kunyit Kuning (*Curcuma longa* L.). *J Ilm Medicam*. 2021;7(1):32-40. doi:10.36733/medicamento.v7i1.1498
31. Sekarsari S, Widarta IWR, Jambe AAGNA. Effect of Temperature and Time of Ultrasonic Wave Extraction on the Antioxidant Activity of Guava Leaf Extract (*Psidium guajava* L.) [Pengaruh Suhu dan Waktu Ekstraksi dengan Gelombang Ultrasonik terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psid*). *J Ilmu dan Teknol Pangan*. 2019;8(3):267-277. doi:10.24843/itepa.2019.v08.i03.p05
32. Ainaro EP, Gadri A, Priani SE, Lendir PM, Achatina B, Bowdich F. Formulasi Sediaan Masker Gel Peel-Off Mengandung Lendir Bekicot (*Achatina Fulica* Bowdich) sebagai Pelembab Kulit. *Pros Penelit Spes Unisba 2015*. 2015;(2012):86-95.
33. Suhesti TS, Rohman MMH, Sunarto S. Formulation of Gel Hand Sanitizer of Nagasari Leaf Extract (*Mesua ferrea* L.). *Indones J Pharm Sci Technol*. 2022;1(1):31. doi:10.24198/ijpst.v1i1.36465
34. Adrianta KA, Yuda PESK, Purnamasari PS, Suenam NMD. Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lamk)

- Leaf as a Natural Sun Stick Protector Through the Inhibition of the MMP-1 Receptor. *Trop J Nat Prod Res.* 2023;7(5):2952-2958. doi:10.26538/tjnpr/v7i5.17
35. Fauziah F, Marwarni R, Adriani A. Formulasi dan Uji Sifat Fisik Masker Wajah Peel-off dari Ekstrak Sabut Kelapa (*Cocos nucifera* L.). *J Ris Kefarmasian Indones.* 2020;2(1):42-51. doi:10.33759/jrki.v2i1.74
 36. Rani Z, Ridwanto R, Nasution HM, Kaban VE, Nasri N, Karo NB. Antibacterial activity of freshwater lobster (*Cherax quadricarinatus*) shell chitosan gel preparation against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Appl Pharm Sci.* 2022;13(2):146-153. doi:10.7324/JAPS.2023.130216
 37. Wardani IGAAK, Jawi IM, Senapathi TGA, et al. The Effect of *Xylocarpus granatum* J. Koenig Seed Extract Cream on The Number of Fibroblast and Re-Epithelialization in IIA Degree Burn Wound Healing. *Indones J Pharm.* 2022;33(4):653-665. doi:10.22146/ijp.3461
 38. Lukić M, Pantelić I, Savić SD. Towards Optimal pH of the Skin and Topical Formulations: From the Current State of the Art to Tailored Products. *Cosmetics.* 2021;8(3):69. doi:10.3390/cosmetics8030069
 39. Arinjani S, Ariani LW. Pengaruh Variasi Konsentrasi PVA pada Karakteristik Fisik Sediaan Masker Gel Peel-off Ekstrak Daun Ungu (*Graptophyllum pictum* L. Griff). *Media Farm Indones.* 2020;14(2):1525-1530.
 40. Rabima R, Marshall M. Uji Stabilitas Formulasi Sediaan Krim Antioksidan Ekstrak Etanol 70% dari Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.). *Indones Nat Res Pharm J.* 2017;2(1):107-121. <http://journal.uta45jakarta.ac.id/index.php/INRPJ/article/view/834>

Total Flavonoid Content and Antioxidant Activity of Different Polarity Extracts from *Pereskia bleo* Leaves

Kandungan Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Polaritas yang Berbeda dari Daun *Pereskia bleo*

Ni Made Dwi Mara Widyani Nayaka^{1*}, Erna Cahyaningsih¹, Maria Malida Vernandes Sasadara¹, Putu Era Sandhi Kusuma Yuda¹, and Felia Riska Indriani¹

¹Faculty of Pharmacy, Universitas Mahasarwati Denpasar, Kamboja Street 11 A, Denpasar, 80233, Indonesia

Submitted: 05-05-2023

Reviewed: 29-07-2023

Accepted: 30-09-2023

Keywords: antioxidant, DPPH, total flavonoid content, *Pereskia bleo*

Kata Kunci: antioksidan, DPPH, kandungan flavonoid total, *Pereskia bleo*.

Correspondence:

Ni Made Dwi Mara Widyani Nayaka
nimade.nayaka@unmas.ac.id



License: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2023 Authors

Abstract

Antioxidant agents are essential for the body due to its ability to scavenge free radicals. Medicinal plants contain phytochemicals that act as antioxidants. The current research aimed to determine the total flavonoid content (TFC) and antioxidant activity of *Pereskia bleo* leaves extracts from various solvents with different polarities. The nonpolar solvent (n-hexane) was used as the first step of extraction and its residues were then macerated using semi-polar (ethyl acetate) and polar (ethanol 96%) solvents consecutively. The TFC was determined using the colorimetric method while antioxidant activity was examined through the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) method. Antioxidant activity was presented as Inhibitory Concentration 50 (IC₅₀) and Antioxidant Activity Index (AAI). It is noticeable that among analyzed extracts, the ethyl acetate extract of *P. bleo* leaves contained the highest flavonoid content (15.052 ± 0.172 g quercetin equivalent/100 g extract). Furthermore, the greatest antioxidant activity was obtained from n-hexane extract with the value of IC₅₀ and AAI being 217.307 ppm and 0.230, respectively. Pearson coefficient correlation (r) between TFC and AAI was -0.106. The current study concluded that *P. bleo* leaves extracts using solvents with different polarities showed variation in TFC values and antioxidant activity. Moreover, TFC was not the main contributor to the antioxidant activity of *P. bleo* leaves extracts.

Abstrak

Agen antioksidan sangat penting bagi tubuh karena kemampuannya untuk menangkal radikal bebas. Tanaman obat mengandung fitokimia yang berperan sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan flavonoid total (TFC) dan aktivitas antioksidan dari ekstrak daun *Pereskia bleo* dari berbagai pelarut dengan kepolaran yang berbeda. Pelarut nonpolar (n-heksana) digunakan sebagai langkah pertama ekstraksi dan residunya kemudian dimaserasi menggunakan pelarut semi polar (etil asetat) dan polar (etanol 96%) secara berurutan. TFC ditentukan dengan menggunakan metode kolorimetri sementara aktivitas antioksidan diperiksa melalui metode 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH). Aktivitas antioksidan disajikan sebagai Inhibitory Concentration 50 (IC₅₀) dan Indeks Aktivitas Antioksidan (IAA). Terlihat bahwa di antara ekstrak yang dianalisis, ekstrak etil asetat daun *P. bleo* memiliki kandungan flavonoid tertinggi (15,052 ± 0,172 g setara kuersetin/100 g ekstrak). Selanjutnya, aktivitas antioksidan terbesar diperoleh dari ekstrak n-heksana dengan nilai IC₅₀ dan AAI masing-masing sebesar 217,307 ppm dan 0,230. Korelasi koefisien Pearson (r) antara TFC dan AAI adalah -0,106. Penelitian ini menyimpulkan bahwa ekstrak daun *P. bleo* yang menggunakan pelarut dengan kepolaran yang berbeda menunjukkan variasi nilai TFC dan aktivitas antioksidan. Selain itu, TFC bukan merupakan kontributor utama dari aktivitas antioksidan ekstrak daun *P. bleo*.

How to Cite (citation style: AMA 11th Ed.):

Nayaka, NMDMW, Cahyaningsih, E, Sasadara, MMV, Yuda, PESK, Indriyani, FR, "Total Flavonoid Content and Antioxidant Activity of Different Polarity Extracts from *Pereskia bleo* Leaves." *J. Ilm. Medicam.*, vol. 9, no. 2, pp. 137-141, Sept. 2023, doi: <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.6290>

INTRODUCTION

Antioxidant agents are essential for the body to prevent the damaging effect of free radicals, such as the development of degenerative diseases.¹ Medicinal plants are one of the antioxidant sources. Phytochemicals in medicinal plants possess an important role to present biological activity including antioxidant activity. Variation of phytochemical content in medicinal plants is due to many factors

such as botanical origin, climate, harvest time, and plant genotype.^{2,3}

Pereskia bleo or *Jarum Tujuh Bilah* is a medicinal plant from Cactaceae that could be found in tropical and subtropical countries including Malaysia, Singapore, and Indonesia. Leaves are the most utilized part to maintain well-being and treat many diseases traditionally.¹ Literature study revealed that most of the studies using *P. bleo* were originally

from Malaysia. Those studies were using extracts and fractions from many kinds of solvents such as methanol, ethanol, n-hexane, ethyl acetate, and dichloromethane.^{1,4-7} Moreover, the concentration of phenolic, flavonoids, and tannin compounds in *P. bleo* has been analyzed in an experiment.⁸

In the current study, the sample of *P. bleo* leaves were originally from Indonesia and used a different extraction method from other existing studies. The dried samples were extracted using the maceration method with different polarity solvents which were n-hexane (non-polar), ethyl acetate (semipolar), and ethanol 96% (polar) consecutively. This method would be classified the phytochemicals based on their polarity. The total flavonoid content (TFC) and antioxidant activity of extracts were analyzed. In addition, the relation between TFC and antioxidant activity was determined using statistical analysis. The results obtained from this study will contribute to improving the understanding of the role of phytochemicals in presenting biological activity.

RESEARCH METHOD

Tools and Materials.

Tools. UV-Vis Spectrophotometer (Shimadzu, UV 1800 Type) and Rotary Evaporator (Buchi, Swiss).

Materials. The fresh leaves of *P. bleo* were collected from Desa Seririt, Buleleng, Bali Province, Indonesia from November 2019 until March 2020. Plant determination was conducted at the Research Centre for Plant Conservation and Bali Botanical Garden, National Research and Innovation Agency (Badan Riset dan Inovasi Nasional). DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), ascorbic acid, and quercetin (CAS 117-39-5) were bought from Sigma-Aldrich. Other chemical reagents were analytical standards.

Sample preparation

The fresh leaves were sorted, cleaned, and cut into smaller pieces before going through the drying process. The dried samples then were turned into powder and went through 60 Mesh sieves.

Extract preparation

Plant powder was extracted using the maceration method in different types of solvents, which were n-hexane, ethyl acetate, and ethanol 96% consecutively. The solvent was then evaporated using a rotary evaporator to obtain the crude extracts.

Phytochemicals screening of dried samples and extracts

Phytochemical screening was conducted to detect secondary metabolites, which were alkaloid, flavonoid, phenolic, quinone, saponin, and steroid/triterpenoid in the dried sample and extracts using available procedures⁹.

Total Flavonoid Content (TFC)

The TFCs of extracts were determined using standard procedures¹⁰. Quercetin was used as a reference compound to obtain a calibration curve. Extracts and quercetin were diluted in methanol to certain concentrations, then to 0.5 mL of the solution were added as much as 0.1 mL of aluminum (III) chloride 10%, 0.1 mL of sodium acetate 1 M, and 2.8 mL of aquadest. The mixtures were incubated at room temperature for 30 minutes and analyzed with Spectrophotometer UV-Vis at λ 415 nm. TFC was calculated as gram quercetin equivalent/100 g extract.

IC₅₀ and Antioxidant Activity Index (AAI) calculations

The analysis methods to determine the antioxidant activity of extracts (IC₅₀ and AAI) were adopted from another experiment². A series of concentrations were made for each extract and then mixed with DPPH solution (50 μ g/mL) in a 1:1 ratio. The mixtures were incubated for 30 minutes in the dark and their absorbances were observed at λ 516 nm. Methanol, DPPH solution (50 μ g/mL), and ascorbic acid (2-6 μ g/mL) were used as blank, control, and reference solution.

IC₅₀ is the concentration of extract that can scavenge 50% of the free radical (DPPH). Further, IC₅₀ was calculated through the equation of linear regression where the y-axis was the percentage of DPPH scavenging activity, and the x-axis was antioxidant concentration. The number of 50 was interpolated to the equation as the value of y, then the x was considered as the IC₅₀.

AAI was classified into weak (AAI < 0.5), moderate (AAI 0.5 – 1.0), strong (AAI 1.0 – 2.0), and very strong (AAI > 2.0)¹¹. The equation (1) was used to calculate the AAI.

$$\text{AAI (DPPH)} = \frac{\text{final concentration of DPPH } (\mu\text{g/mL})}{\text{Inhibitory Concentration 50 } (\mu\text{g/mL})} \dots\dots\dots (1).$$

Statistical Analysis

All experiments were conducted in triplicates and stated as mean $\pm$ SD. Variance analysis was conducted using one-way ANOVA-post hoc Tukey ($p < 0.05$). Pearson coefficient of correlation (r) was analyzed to determine the correlation between the value of TFC and AAI. The statistical analysis was conducted using SPSS 22.0 for Windows.

RESULT AND DISCUSSION

Phytochemical analysis was conducted to determine the existence of secondary metabolites in dried powder and extracts (**Table 1**). The dried powder of *P. bleo* leaves contained alkaloids, flavonoids, phenolic compounds, tannin, and steroid/triterpenoid. The dried leaves were extracted using different polarities of solvents to separate the phytochemicals according to their polarity. n-Hexane extract of *P. bleo* leaves had flavonoid, phenolic, and steroid/triterpenoid while alkaloid, flavonoid, phenolic, and tannin were detected in the ethyl

acetate and ethanol extracts. Another study also revealed that *P. bleo* leaves contained various secondary metabolites which were alkaloid, flavonoid, phytosterol glycoside, lactone, phenolic compounds, sterols, and terpenoids.¹ The existence of secondary metabolites in botanical extracts might contribute to their antioxidant activity.^{2,12}

Figure 1 showed the TFC of *P. bleo* extracts which the ethyl acetate extract had the highest TFC (7.03 ± 0.04 g QE/100 g extract). Another study also gave a similar result that the ethyl acetate could extract flavonoids from plants.¹³ A research from Malaysia showed a different result where the highest TFC was given by n-hexane fraction of *P. bleo* leaves (39.86 mg catechin/gram dried sample), followed by methanol extract (27.62 mg catechin/gram dried sample) and ethyl acetate fraction (20.38 mg catechin/gram dried sample).⁸ Different results of phytochemical content might be due to many reasons such as the geographical origin of plants, different harvest times, and climate factors.^{2,3}

Table 1. Phytochemical screening of dried leaves and extracts from *Pereskia bleo*

Phytochemical group	Samples			
	Dried leaves	n-Hexane extract	Ethyl acetate extract	Ethanol extract
Alkaloid	+	-	+	+
Flavonoid	+	+	+	+
Saponin	-	-	-	-
Phenolic	+	+	+	+
Tannin	+	-	+	+
Quinone	-	-	-	-
Steroid/ triterpenoid	+	+	-	-

+ : detected in sample; - : not detected in sample

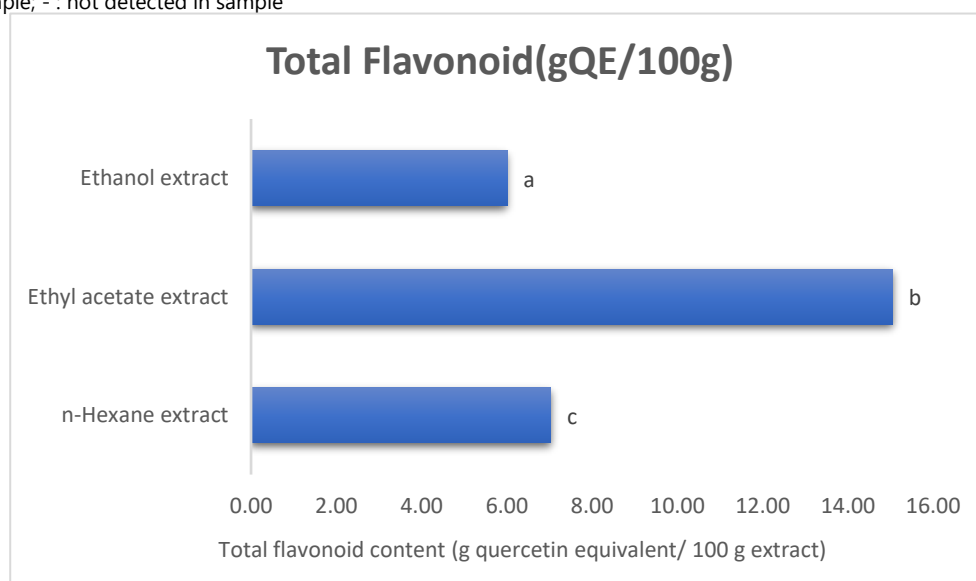


Figure 1. Total flavonoid content of *Pereskia bleo* extracts. The different alphabets show a significant difference ($p < 0.05$).

The calculation of IC₅₀ and AAI could be seen in **Table 2**. IC₅₀ is a concentration in which the sample could scavenge 50% of the free radical activity or reduce 50% of free radical absorbance. Its value was greatly influenced by the analysis method, especially by the concentrations of free radicals being used in experiments. On the other hand, the value of AAI would remain the same although different concentrations of free radicals are applied.¹¹ Therefore, it is better to express the antioxidant activity as Antioxidant Activity Index (AAI).

Table 2. IC₅₀ and Antioxidant Activity Index (AAI) of extracts from *Pereskia bleo* leaves

Extract	IC ₅₀ (µg/ mL)	AAI
n-Hexane	217.31 ^a	0.23 ^a
Ethyl acetate	366.33 ^b	0.14 ^b
Ethanol	533.14 ^c	0.09 ^c

a-c = the different alphabets in the column show a significant difference (p<0.05)

The current study showed that the n-hexane extract of *P. bleo* leaves had the strongest ability to scavenge the free radical of DPPH with an AAI value was 0.23. According to the AAI values, all extracts were classified as weak antioxidant agents (AAI < 0.5). Another experiment also showed a similar result that n-hexane extract of *P. bleo* leaves (EC₅₀ 210 µg/mL) had higher antioxidant activity than ethyl acetate extract (EC₅₀ 225 µg/mL).¹ Previous research also revealed that the n-hexane fraction of fresh leaves of *P. bleo* had a stronger ability to scavenge the free radical of DPPH than its ethyl acetate fraction and methanol extract.⁴ These findings indicated that nonpolar compounds might also possess a high potency of antioxidant activity compared to semi-polar and polar compounds.

The relationship between TFC and antioxidant activity was examined using statistical analysis. The value of Pearson correlation (r) in the range of 0.61 to 0.97 is considered a positive correlation between TFC and AAI.¹⁴ In the current experiment, the statistical analysis revealed that there is no significant correlation between TFC and AAI with the value of Pearson coefficient correlation being -0.106. This result indicated that TFC was not a major contributor to antioxidant activity by DPPH. Another study found that other than flavonoids, there were other classes of secondary metabolites such as phenolics that acted as antioxidant agents.^{7,15,16} Furthermore, the chemical structure of phytochemicals also shows great impacts

on antioxidant activity. The small number of flavonoids with hydroxyl groups at C4' and C5' could give a very strong antioxidant activity.^{17,18}

CONCLUSION

The n-hexane, ethyl acetate, and ethanol extracts of *P. bleo* leaves showed variations in the value of total flavonoid contents and antioxidant activity. The n-hexane extract showed the greatest antioxidant activity while the highest total flavonoid content was found in the ethyl acetate extract. The concentration of flavonoids was not considered the main contributor to the antioxidant activity of *P. bleo* leaves.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thanked the Faculty of Pharmacy, Universitas Mahasaraswati Denpasar for the financial support to this study (Grant number: 1435.4/E.4/FF-UNMAS/XII/2022).

CONFLICT OF INTEREST

No conflict of interest.

REFERENCES

1. Zareisedehizadeh S, Tan CH, Koh HL. A review of botanical characteristics, traditional usage, chemical components, pharmacological activities, and safety of *Pereskia bleo* (Kunth) DC. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/326107
2. Nayaka NMDMW, Fidrianny I, Sukrasno, Hartati R, Singgih M. Antioxidant and antibacterial activities of multiflora honey extracts from the Indonesian Apis cerana bee. *J Taibah Univ Med Sci*. 2020;15(3):211-217. doi:10.1016/j.jtumed.2020.04.005
3. Liu J-Z, Zhang C-C, Fu Y-J, Cui Q. Comparative analysis of phytochemical profile, antioxidant and anti-inflammatory activity from *Hibiscus manihot* L. flower. *Arab J Chem*. 2022;15(1):103503. doi:10.1016/J.ARABJC.2021.103503
4. Sim KS, Sri Nurestri AM, Norhanom AW. Phenolic content and antioxidant activity of *Pereskia grandifolia* Haw. (Cactaceae) extracts. *Pharmacogn Mag*. 2010;6(23):248-254. doi:10.4103/0973-1296.66945
5. Behnaz Hassanbaglou. Antioxidant activity of different extracts from leaves of *Pereskia bleo* (Cactaceae). *J Med Plants Res*. 2012;6(15):2932-

2937. doi:10.5897/jmpr11.760
6. Wahab SIA, Abdul AB, Mohan SM, Al-Zubairi AS, Elhassan MM, Ibrahim MY. Biological activities of Pereskia bleo extracts. *Int J Pharmacol.* 2009;5(1):71-75. doi:10.3923/ijp.2009.71.75
7. Johari MA, Khong HY. Total phenolic content and antioxidant and antibacterial activities of Pereskia bleo. *Adv Pharmacol Sci.* 2019;2019:1-4. doi:10.1155/2019/7428593
8. Bakhari NA, Abdullah AR, Osman H, Nordin NH. The relationship between phenolic, tannin and flavonoid content with the antioxidant activity of Pereskia bleo (Kunth). *CSSR 2010 - 2010 Int Conf Sci Soc Res.* Published online 2010:494-498. doi:10.1109/CSSR.2010.5773828
9. Agada R, Usman WA, Shehu S, Thagariki D. In vitro and in vivo inhibitory effects of Carica papaya seed on α -amylase and α -glucosidase enzymes. *Heliyon.* 2020;6(3):e03618. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03618
10. Chang C-C, Yang M-H, Wen H-M, Chern J. Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods. 2002;10(3):178-182.
11. Scherer R, Godoy HT. Antioxidant activity index (AAI) by the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *Food Chem.* 2009;112(3):654-658. doi:10.1016/j.foodchem.2008.06.026
12. Fidrianny I, Rezeki EN, Ruslan K, Hartati R, Nayaka NMDMW. The waste products of Mangifera indica L. 'Arumanis': In vitro antioxidative activities and phytochemical content. *Rasayan J Chem.* 2021;14(01):374-381. doi:10.31788/RJC.2021.1415907
13. Thavamoney N, Sivanadian L, Tee LH, Khoo HE, Prasad KN, Kong KW. Extraction and recovery of phytochemical components and antioxidative properties in fruit parts of Dacryodes rostrata influenced by different solvents. *J Food Sci Technol.* 2018;55(7):2523. doi:10.1007/S13197-018-3170-6
14. Thaipong K, Boonprakob U, Crosby K, Cisneros-Zevallos L, Hawkins Byrne D. Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *J Food Compos Anal.* 2006;19(6-7):669-675. doi:10.1016/j.jfca.2006.01.003
15. Othman A, Mukhtar NJ, Ismail NS, Chang SK, Alam S. Phenolics, flavonoids content and antioxidant activities of 4 Malaysian herbal plants. *Int Food Res J.* 2014;21(2):759-766.
16. Yan SW, Ramasamy R, Alitheen NBM, Rahmat A. A comparative assessment of nutritional composition, total phenolic, total flavonoid, antioxidant capacity, and antioxidant vitamins of two types of Malaysian underutilized fruits (Averrhoa bilimbi and Averrhoa carambola). *Int J Food Prop.* 2013;16(6):1231-1244. doi:10.1080/10942912.2011.582975
17. Shahidi F, Ambigaipalan P. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – A review. *J Funct Foods.* 2015;18:820-897. doi:10.1016/J.JFF.2015.06.018
18. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med.* 1996;20(7):933-956. doi:10.1016/0891-5849(95)02227-9

Consumer Characteristics Impact on Expected Medicine Information: Cross sectional study at Apotek Wulan Pekutatan

Pengaruh Karakteristik Konsumen terhadap Informasi Obat yang Diharapkan: Studi potong lintang di Apotek Wulan Pekutatan

Gusti Bagus Krisna Arum Jati¹, Ni Putu Dewi Agustini², Ni Putu Udayana Antari^{3*}

¹Faculty of Pharmacy, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jalan Kamboja, No. 11 A, Denpasar, 80233, Indonesia

Submitted: 26-05-2023

Reviewed: 31-07-2023

Accepted: 29-09-2023

Keywords: consumer characteristics, expectations, drug information.

Kata Kunci: harapan, informasi obat, karakteristik konsumen.

Korespondensi:

Ni Putu Udayana Antari

udayanaantari@unmas.ac.id



Lisensi: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2023 Authors

Abstract

Health workers and patients have different perceptions regarding the information that needs to be provided when dispensing medication. Differences in perception can make ineffective communication, so providing drug information in pharmaceutical services is not optimal. This research aims to determine the influence of consumer characteristics on the drug information expected at the Wulan Pekutatan Pharmacy. The research used a cross-sectional approach at the Wulan Pekutatan Pharmacy, Jembrana Regency, Bali Province. Samples were taken using the convenience sampling technique. Respondents are patients willing to complete a questionnaire, are over 17 years old, can read and write, and have previously visited a pharmacy. The chi-square test determines consumer characteristics that influence the expected drug information according to patient characteristics. The research succeeded in collecting 96 respondents. There are twelve types of information asked of respondents. The results showed that the type of information respondents expected significantly differed ($P < 0.05$) in several characteristics. Patient groups who choose different types of information include male and female patients, adult and elderly patients, health workers and non-health workers, married patients, and unmarried/divorced patients, patients with income levels above the regional minimum wage and below the minimum wage. It can be concluded that consumer characteristics influencing the drug information they expect include gender, age, occupation, marital status, and income.

Abstrak

Tenaga kesehatan dan pasien memiliki persepsi berbeda terkait informasi yang diperlukan saat penyerahan obat. Perbedaan persepsi dapat mempersulit komunikasi sehingga pemberian informasi obat dalam layanan kefarmasian menjadi tidak optimal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh karakteristik konsumen terhadap informasi obat yang diharapkan di Apotek Wulan Pekutatan. Penelitian menggunakan pendekatan *cross-sectional*, dilaksanakan di Apotek Wulan Pekutatan, Kabupaten Jembrana, Provinsi Bali. Sampel diambil melalui tehnik *convenience sampling*. Responden adalah pasien yang bersedia mengisi kuesioner, berusia di atas 17 tahun, dapat membaca dan menulis, dan sebelumnya pernah berkunjung ke apotek. Uji Chi-square digunakan untuk menentukan karakteristik konsumen yang berpengaruh pada informasi obat yang diharapkan sesuai karakteristik pasien. Ada duabelas jenis informasi yang ditanyakan kepada 96 responden yang berpartisipasi dalam penelitian. Hasil penelitian menunjukkan jenis informasi yang diharapkan responden berbeda signifikan ($P < 0,05$) pada beberapa karakteristik. Kelompok pasien yang memilih jenis informasi berbeda diantaranya pasien laki-laki dan perempuan, pasien dewasa dan lanjut usia, tenaga kesehatan dan bukan tenaga kesehatan, pasien yang menikah dan pasien yang belum menikah/telah bercerai, tingkat penghasilan di atas upah minimum regional (UMR) dan di bawah UMR. Dapat disimpulkan karakteristik konsumen yang berpengaruh terhadap informasi obat yang mereka harapkan antara lain; jenis kelamin, usia, pekerjaan, status pernikahan dan penghasilan.

How to Cite (citation style: AMA 11th Ed.):

Jati, GBKA, Agustini, MPD, Antari, NPU, "Consumer Characteristics Impact on Expected Medicine Information: Cross sectional study at Apotek Wulan Pekutatan." *J. Ilm. Medicam.*, vol. 9, no. 2, pp. 142-149, Sept. 2023, doi: <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.6596>

INTRODUCTION

According to the Regulation of the Indonesian Minister of Health, No. 74, in 2016, community pharmacy services start from preparing or concocting drugs, providing labels, and handing over pharmaceutical preparations with adequate information and documentation. The service aims to offer medications to patients' clinical or treatment needs, help the patient understand the purpose of treatment, and comply with treatment instructions.

Regulation of Indonesian Minister of Health No. 35 in 2016 states that pharmaceutical staff must provide information when handing drugs to patients. Pharmacists can offer counseling services when patients need more information about the medications they receive. The role of pharmacists in pharmacies is related to more than drug issues. Community pharmacists are leading in ensuring rational drug use and advising patients who carry out self-medication.¹ Therefore, a pharmacist must improve their knowledge, skills, and behavior. Thus, they can provide drug information and professionally counsel patients while interacting with patients.^{2,3}

Drug information services are currently not optimal in pharmacies, especially in Bali,^{4,5} caused by a lack of understanding of health workers about the importance of drug information provision and barriers from consumers themselves. Brata et al., states that pharmacists do not provide sufficient information in practice even though they have adequate knowledge to provide information.¹ Barriers occur when the explanations of pharmacists are not interpreted correctly, things to do are forgotten, and consumers feel they already know the information. Thus, patients pay less attention to the medical information health workers provide.⁶ According to Qudah et al., the lack of efforts to increase patient participation in the provision of drug information can affect the quality and outcome of patient treatment.⁷

According to Cavaco et al., providing information in drug delivery is considered more as a means to retain and attract customers than a health service.⁸ Sometimes, health workers do not explore the needs of patients.^{1,9} Young et al., also states there is a difference in perception between the pharmacist

and the patient regarding the information that should be given to the patient.¹⁰

Mutual interaction between pharmaceutical and patient occurs in providing drug information. As stated by Qudah et al., response shown by the patient when receiving an explanation from a pharmacist can affect the interpersonal relationship between the patient and the pharmacist.⁷ Patients will show high enthusiasm if health workers provide the information they expect. Yang et al., also states that the type of drug information received is one of the causes of patient dissatisfaction with the provision of drug information.¹¹ Inadequate information gathered about the patient's condition caused inappropriate advice provided.¹

Sulo and also Nigussie & Edessa, state the provision of drug information related to patient satisfaction.^{12,13} Patient satisfaction can be assessed by comparing their expectations and perceptions of the service received. Thus, patient expectations are an essential factor in determining satisfaction. Patient demographics are often closely related to consumer needs and desires. According to Malelak et al., demographic characteristics include age, number of family members, communication within the family, gender, income, occupation, education, religion, generational race, nationality, and social class.¹⁴ Some demographic factors, such as marital status, were associated with patient dissatisfaction.¹³ Demographic factors such as education level and income can affect patient satisfaction.^{15,16}

Many studies have been conducted to determine patients' responses to drug information that pharmacists provide.^{5,17,18} Research mentioned that work experience, age, and availability of SOPs for dispensing and self-medication services affect pharmacists' knowledge, attitude, and practice in carrying out their duties. Services according to patient expectations will increase patient satisfaction¹⁹ because patients expect pharmacists to always provide drug information without being asked.¹⁸ They have high expectations in pharmacy service.^{5,18} Pharmacists also must protect patients as consumers by providing adequate information.²⁰ Strategies to improve pharmaceutical practice require further research to determine the causes of the problem of inappropriate giving of advice.¹ However,

publications regarding the type of drug information patients expect based on their characteristics in Indonesia are still limited. Even though the information is essential in preparing the SOP for providing drug information services.³ Therefore, the research aims to describe the influence of consumer characteristics on the expected drug information in Apotek (Pharmacy) Wulan Pekutatan. This pharmacy is not adjacent to a doctor's practice, so drug information services provided by pharmacy staff are essential for consumers. By knowing the patient's expectations, the pharmacist can attract the consumer to discuss the drug further and provide services according to their expectations.

METHODE

Research Instrument

The researcher asks the respondent to fill in personal data and the checklist to collect the drug information that they expect. The checklist is 12 items of information that can be provided regarding the medication taken from Antari, et al., without any alteration.⁴ The list of drug information has two answer options: necessary and unnecessary. The respondent can answer by choosing one of the given options.

Population and Sample

The population in this study is consumer of Apotek Wulan Pekutatan. The sample in this study amounted to 96 respondents. Rofik stating the appropriate sample size in the survey is between 30 and 500²¹. Researchers used the Lemeshow Formula to get a more detailed number of sample.²²

$$n = \frac{z^2 - \frac{x}{2} \cdot P(1-P)}{d^2}$$

Description:

n = Minimum sample size

$z^2 - \frac{x}{2}$ = Degree of confidence 95% (1,96²)

P = Proportion of population 50% (0,5)

d = Degree of precision / deviation with respect to population 10% (0,1)

$$n = \frac{(1.96)^2 \times 0.5 \times 0.5}{(0.1)^2} = 96.04$$

The minimum number of samples required for this study is 96 respondents. The sample criteria in this study were: willing to fill out questionnaires; over

17 years old; able to read and write; have received pharmaceutical services/buy drugs at pharmacies and fill out questionnaires in full.

Research procedure

Researchers provide informed consent to the consumers who agree to be respondents. Respondents fill out the questionnaire by scanning the barcode at the Apotek Wulan Pekutatan and then automatically connected to the Google Form that contains the checklist. Respondents were asked to fill out the checklist anonymously so that the privacy of respondents is maintained. Data were grouped based on the following criteria: gender that consist of men and women. Age includes adults and older people. Education in high school and college, employment consists of health workers and non-health workers, relationships consist of living with a partner and not living with a partner, and income includes above the regional minimum wage and below the regional minimum wage. According to the regulation of the minister of Manpower in 1999, the regional minimum wage is the minimum wage in force in one province.

Data analysis

Data Analysis in this study uses descriptive statistics to describe the data collected, followed by bivariate analysis (Chi-Square Test). According to Heryana, the Chi-Square test is the most widely used non-parametric statistical test in public health research because it can compare two or more groups based on categorized data.²³ Therefore, researchers can find out differences in the expectations of each consumer group from the six categories tested (gender, age, education, occupation, marital status, and income). Data analyzed by SPSS 20, with 95% confidence level.

RESULT AND DISCUSSION

Apotek Wulan Pekutatan is in Jembrana Regency which is one of the areas that is developing rapidly in Bali. Apotek Wulan Pekutatan is in front of a shopping center with an average of 80-120 consumers per day. These conditions allow researchers to take diverse samples from consumers who visit the pharmacies. A total of 96 respondents fill the questionnaire completely. The distribution of

data characteristics of respondents can be seen in **Table 1.**

Table 1. Characteristics Of Respondent

Chacacteristics	Specific Characteristic	Total	%	Total
Gender	Male	50	52,1	96
	Female	46	47,9	
Age	17-25 years old	24	25	96
	26-35 years old	22	22,9	
	36-45years old	23	24	
	46-55 years old	12	12,5	
	56-65 years old	11	11,5	
	Above 65 Years Old	4	4,1	
Education	Primary school	0	0	96
	Junior high school	2	2	
	Senior high school	39	40,9	
	Diploma	23	24	
	Bachelor	29	30,2	
	Magister	3	2,9	
	Doctor	0	0	
Occupation	Health workers	15	15,7	96
	Non-health workers	81	84,3	
Relationship	Married	49	51	96
	Not Married	33	34,4	
	Divorced	14	14,6	
Income	Below regional minimum wage	36	37,5	96
	Above regional minimum wage	60	62,5	

The distribution of patient-expected drug information is presented in **Table 2.** The most valuable drug information, ranked by descending importance, includes drug dosage, drug name, drug indication, drug storage, directions for use, dosage form, potential side effects, drug interactions, contraindications, drug composition, mode of action, and drug stability. Erdogan et al.²⁴ stated the main stated problem of patients consulting a pharmacist was the use of medication (73.3%) then, followed by therapy (36.8%) and a doctor's visit (31.6%).

Providing drug dosage information is essential for ensuring proper medication management. Drugs exhibit various pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics that can impact blood concentration levels and therapeutic efficacy. The dosage should be adapted to the patient's age, weight, and specific abnormalities. According to Ekadipta et al.²⁵, information about the name of the drug is essential to give, especially the generic name, to avoid drug misuse. Indications of the drug are information about the use of the drug based on the disease. The drug should be stored according to the storage rules that consider the stability of each drug to prevent damage to the drug. Information about how to use the drug helps patients properly use the medication.

Table 2. Expected Drug Information

Drug Information	Need (%)	No Need (%)	Total Respondent
Medicine name*	95 (99%)	1 (1%)	96
Medicine composition	14 (14,6%)	82 (85,4%)	96
Dosage form	71 (74%)	25 (26%)	96
Medicine indication*	94 (97,9%)	2 (2,1%)	96
Method of action	11 (11,5%)	85 (88,5%)	96
Medicine dosage*	96 (100%)	0 (0%)	96
Method of use*	77 (80,2%)	19 (19,8%)	96
Side effect*	64 (66,7%)	32 (33,3%)	96
Drug contraindications*	16 (16,7%)	80 (83,3%)	96
Medicine interactions*	21 (21,9%)	75 (78,1%)	96
Medicine storage*	85 (88,5%)	11 (11,5%)	96
Medicine stability*	10 (10,4%)	86 (89,6%)	96

*: The information must be provided according to technical guidelines for standard pharmaceutical services at the pharmacy by Ministry of Health of the Republic of Indonesia.²⁶

Pharmacists also provide written information regarding the use of drugs in the form of labels. Drugs used through the digestive tract are given a white label, while medications used outside the digestive tract are given a blue label. Side effects of medicines are undesirable effects for therapeutic purposes. Some medications can show side effects that are sometimes unacceptable for some patients. Side effect information helps the patient choose a drug with acceptable side effects and allows the patient to determine the actions that can be taken when these effects occur. All medicines have their characteristics, so providing information precisely according to the drug received by the patient is essential.

There is some drug information that most patients do not want. The information expected by a small percentage of respondents at the top of the order is drug stability information (10%). Drug stability information related to the duration of the drug can still be stored in good condition. Stability is often mistaken only for the Expired Date. After the drug is removed from its original packaging (when it is formulated or packaged in small packages to be handed over to patients), the stability of the drug will change. Pharmacy personnel can inform the storage time limit after the drug is formulated, often called Beyond Use Date (BUD). According to United State Pharmacopeia (USP), BUD is when the preparation should not be used anymore, determined by the date the preparation was formulated/prepared. In other words, BUD is the time limit for using medicinal products after they have been formulated/prepared or after the primary packaging has been

opened/damaged. Primary packaging is directly in contact with drug substances, such as bottles, ampoules, vials, blisters, tubes, etc. Antari et al.²⁷ stated drugs stored past the BUD have a high chance of being damaged, so they cannot provide therapeutic effects or are dangerous if reused.

Information on how drugs work is wanted by only 11% of respondents. Details on how the drug works will help the patient monitor the drug's effect after use. For example, laxatives containing bisacodyl stimulate bowel movements; the process takes time. In contrast, other laxatives cause a faster effect by attracting water to the intestine and softening the stool. Therefore, patients can estimate the right time to start using the drug according to their comfort by predicting the slower effect of using laxatives with the active ingredient bisacodyl.

Information on the content of the drug/composition is desired only by 14% of respondents. The composition indicates the element or ingredient used to make the drug. Drug composition information helps patients avoid allergies to the contents of one drug and reduce the possibility of incorrect delivery of drugs due to similar names or brand (looks alike, sounds alike). Providing medication information about contraindications prevents patients from taking medication if they have the contraindication in question. Contraindications should be indicated when the patient is pregnant or breastfeeding. The drug may also interact with food, drinks, chemicals, or other medications. Information on drug contraindications was desired only by 16% of respondents. Providing information about drug interactions can prevent adverse effects due to the concomitant use of interacting drugs.

Some drug information must be provided according to the guidelines for standard pharmaceutical services²⁶ (marked (*) in **Table 2**). However, more than 50% of patients think that some of the information does not need to be provided. It is possible that the patient still needs to understand the importance of the information, so the pharmacist must use his communication skills to make the patient

interested in listening to the information. Patient-centered communication is necessary to guide patients to find and understand valuable and reliable health information.²⁸

Bivariate analysis

Bivariate analysis with Chi-square test were conducted to determine the impact of each independent variable on each type of drug information. Six independent variables were tested, including gender, age, education, employment, marital status, and income, against 12 types of drug information as a dependent variable. Based on the Chi-square test, it was found that there were 21 significant test results (**Table 3**).

It was concluded that the characteristics that affect the expected drug information include gender, age, occupation, marital status, and income. In line with research results by Ariansyah,²⁹ employment, gender, education, and marital status affect consumer satisfaction. Satisfied consumers can be interpreted as that they have received service per their expectations. In line with the research result, Calamusa et al.³⁰ also stated that women prefer to consult with health workers than men.

In this study, it was found that education did not affect patient expectations. But research by Veiga et al.,³¹ states that there is a significant relationship between the level of education and the typology of consultation. According to Qudah et al.,⁷ patients with limited literacy are reluctant to ask questions during the consultation. Patients who graduated from high school had a lower intention to exchange information with pharmacists. This study showed different results from Veiga et al.,³¹ which concluded there was no relationship between patients living alone (unmarried or divorced) with the typology of consultations in health facilities. In line with research results, Nichols et al.,³² expressed patient income affects emotions. It was found that income, depression, patient self-confidence, social support, self-efficacy, and patient-centered communication were significantly associated with emotions. In this study, income also influenced the information expected by patients.

Table 3. Consumer Expected Drug Information Map

Variable	Category Variable	Medicine Information											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Gender	Male	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	-	✓*	-
	Female	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	-	-	-
Age	Adults	✓	✓*	✓	✓	✓*	✓	✓	✓	✓*	-	✓*	-
	Elderly	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	-	-	-
Education	High School	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	-	✓	-
	Universities	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	-	✓	-
Occupation	Health workers	✓	✓*	✓*	✓*	✓*	✓	✓*	✓*	✓*	✓*	✓	✓*
	Non-health workers	✓	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	✓	-
Relationship	Married	✓	✓*	✓	✓	✓*	✓	✓	✓*	✓*	✓*	✓*	-
	Not Married/Divorced	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-
Income	Above regional minimum wage	✓	-	✓	✓	-	✓	✓*	✓	-	-	✓	-
	Below regional minimum wage	✓	-	✓	✓	-	✓	-	✓	-	-	✓	-

Note:

Medicine Information:

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Medicine Name | 9. Contra-indication |
| 2. The composition of the medicine | 10. Medicine interactions |
| 3. Medicine dosage forms | 11. How to store medicine |
| 4. Indication of the medicine | 12. Medicine stability |
| 5. How the medicine works | ✓: Information needed |
| 6. Medicine dosage | -: Information not needed |
| 7. How to use the medicine | *: differ significantly between category variable, analyze by Chi-square test (CI 95%) |
| 8. Medicine side effects | |

The provision of drug information should be sensitive to patient's needs while considering issues of literacy, numeracy, and culture.³³ Sometimes the patient feels that the explanation given by the pharmacist may have no effect (not beneficial). Much of the literature states a difference between what health professionals think patients should know and what patients want to know.¹⁰

Pharmacy personnel must involve patients so that they can participate in discussions about the drugs they will use. According to Satibi et al.,³⁴ drug information provided pharmaceutical personnel is needed by patient. In accordance with the paradigm of patient-oriented pharmaceutical services should be directed to patient-centered care. Actively involved patients in the provision of drug information is expected to understand the risks and benefits of treatment received.

Pharmacists can start the conversation by providing information consumers expect based on their background. Providing information regarding the patient's expectations is done to make the patient interested in listening to the information provided. With their communication skills, pharmacists can make patients interested in actively asking questions and discussing the provision of drug information. The final results of this study (Information Map of drugs expected by consumers) in **Table 3** can guide the

initiation of drug information according to the patient's demographic background.

The provision of drug information to patients should be explicit, use simple language, and be easy to understand. A friendly attitude and the use of good language by the officer indicate good communication, making it easier for someone to receive information and get a positive response from the public to the information received. Good communication can affect people's perception of the drug information received.

Counseling has an essential role in improving patient adherence to treatment. Counseling is a two-way communication between pharmacists and patients, significantly impacting patient knowledge. Providing information consists of consultation and education, where the patient can reveal all the difficulties in undergoing treatment during the consultation. Through education, the pharmacist can help solve the patient's problems.³⁵

This study was limited by sampling from one data collection center. However, these weaknesses can reduce the bias caused by differences in the typology of the services provided by different pharmacies so that the conclusions drawn are not influenced by factors other than the characteristics of the respondents.

The results of this study are expected to contribute to improving the quality of pharmaceutical services in pharmacies. Understanding patient needs and preferences can help pharmacists provide patient-focused information and services. Patient-focused communication improves the emotional health of patients.

CONCLUSION

There is an impact of consumer characteristics on the expected drug information in Apotek Wulan Pekutatan. Five consumer characteristics that affect the drug information consumers expectation at Apotek Wulan Pekutatan are gender, age, occupation, relationship, and income. Providing drug information to patients requires a more personal approach to their characteristics so that consumers at the Apotek Wulan Pekutatan get the expected service.

ACKNOWLEDGEMENT

We appreciate the technical assistance provided by the Faculty of Pharmacy, Universitas Mahasarasawati Denpasar, the pharmacy (Apotek Wulan Pekutatan), the respondents that participated in the study, and all other contributions to this study.

CONFLICT OF INTEREST

There is no conflict of interest between the authors of this manuscript.

REFERENCE

1. Brata C, Schneider CR, Marjadi B, Clifford RM. The provision of advice by pharmacy staff in eastern Indonesian community pharmacies. *Pharm Pract (Granada)*. 2019;17(2):1-10. doi:10.18549/PharmPract.2019.2.1452
2. Dominica D, Putra DP, Yuliharsi Y. Effect of Pharmacist Presence to Pharmaceutical Service at Pharmacies of Padang City, Indonesia). *J Sains Farm Klin*. 2016;3(1):99. doi:10.29208/jsfk.2016.3.1.106
3. Athiyah U, Setiawan CD, Nugraheni G, Zairina E, Utami W, Hermansyah A. Assessment of pharmacists' knowledge, attitude and practice in chain community pharmacies towards their current function and performance in Indonesia. *Pharm Pract (Granada)*. 2019;17(3):1-7. doi:10.18549/PharmPract.2019.3.1518
4. Antari NPU, Agustini NPD, Sueni NMDS. The Performance Differences Between High and Low Sales Turnover Community Pharmacies. *J Adm Kesehat Indones*. 2021;9(2):135. doi:10.20473/jaki.v9i2.2021.135-149
5. Larasanty LPF, Cahyadi MF, Sudarni NMR, Wirasuta IMAG. Patient satisfaction with pharmaceutical care services provided at primary-level and secondary-level health facilities in Indonesia's health coverage system. *J Heal Res*. 2019;33(1):80-88. doi:10.1108/JHR-06-2018-0033
6. Safia L. Peningkatan Pelayanan Pemberian Informasi Obat (PIO) Pada Konsumen Di Puskesmas Latowu Kabupaten Kolaka Utara. *Badan Pengemb Sumber Daya Manusia Provinsi Sulawesi Tenggara*. Published online 2021.
7. Qudah, B., Thakur, T., & Chewning B. Factors Influencing Patient Participation In Medication Counseling At The Community Pharmacy: A Systematic Review. *Res Soc Adm Pharm*. Published online 2021.
8. Cavaco AM, Sozen-Sahne B, Ulutas-Deniz E, Yegenoglu S. Self-Medication and Non-prescription Drug Counseling: Illustrating Profession Uncertainty within Turkish Pharmacy Practice. *Res Soc Adm Pharm*. 2018;14(8):718-726. doi:10.1016/j.sapharm.2017.09.006
9. Van Dijk, M., Blom, L., Koopman, L., Philbert, D., Koster, E., Bouvy, M., & Van Dijk L. Patient-Provider Communication About Medication Use At The Community Pharmacy Counter. *Int J Pharm Pract*. Published online 2016.
10. Young, A., Tordoff, J., Leitch, S., & Smith A. Do health professionals tell patients what they want to know about their medicines? *Health Educ J*. 2018;77(7):762-777. doi:10.1177/0017896918763679
11. Yang S, Kim D, Choi HJ, Chang MJ. A comparison of patients' and pharmacists' satisfaction with medication counseling provided by community pharmacies: A cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(1):1-8. doi:10.1186/s12913-016-1374-x
12. Sulo HR. Hubungan Pemberian Informasi Obat dan Waktu Tunggu Terhadap Kepuasan Pasien di Instalasi Farmasi Rumah Sakit X Kota Samarinda. *Sainstech Farma*. 2020;13(2):73-79.
13. Nigussie S, Edessa D. The extent and reasons for dissatisfaction from outpatients provided with pharmacy services at two public hospitals in eastern Ethiopia. *Front Pharmacol*. 2018;9(OCT):1-8. doi:10.3389/fphar.2018.01132
14. Malelak MI, Memarista G, Anastasia N. Pengaruh Faktor Demografi Terhadap Perilaku Penggunaan

- Kartu Kredit. *Inovbiz J Inov dan Bisnis*. 2013;4(3):173-188.
15. Montol S., Maramis F., Engkeng S. Hubungan Antara Status Demografi Dengan Kepuasan Dalam Pelayanan Pasien Jamkesmas Di Wilayah Kerja Puskesmas Ratahan Kabupaten Minahasa Tenggara. In: *Skripsi*. Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sam Ratulangi, Manado.; 2014.
16. Stefan MM, Redjeki S., Susilo HW. Hubungan Karakteristik Pasien Dengan Kepuasan Terhadap Mutu Pelayanan Kesehatan Di Puskesmas Kecamatan Pesanggrahan Jakarta Selatan. *Bagian Penelit STIK Sint Carolus*. Published online 2014.
17. Alfian SD, Sinuraya RK, Kautsar AP, Abdulah R. Consumer expectation on service quality provide by pharmacist in self medication practices and its associated factors in Bandung, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2016;47(6):1379-1384.
18. Putra OKIN, Kresnamurti A, Yunita A. Tingkat Kepuasan Pasien Swamedikasi terhadap Pelayanan Informasi Obat di Apotek Pesisir Surabaya Timur (Satisfaction Level of Patients with Self Medication on Drug Information Services in Several Pharmacies of East Surabaya). *J Ilmu Kefarmasian Indones*. 2020;18(2):143-149.
19. Antari NPU, Megawati, F. A, Suwantara IPT. KORELASI ANTARA TINGKAT PENDIDIKAN DAN HARAPAN SERTA PERSEPSI PASIEN DALAM PELAYANAN KEFARMASIAN DI APOTEK "X" DI DAERAH SEMINYAK. *J Ilm Medicam*. 2017;3(1). doi:<https://doi.org/10.36733/medicamento.v3i1.1043>
20. Sari N. Protecting Consumer Medicine in Indonesia: Examining the Role of Pharmacist. *J Huk lus Quia Iustum*. 2015;22(1):97-115. doi:10.20885/iustum.vol22.iss1.art5
21. Rofik A. Analisis pengaruh perilaku konsumen terhadap keputusan pembelian rokok merek LA Lights: Studi pada mahasiswa. *Univ Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim*. Published online 2015:9-25.
22. Lemeshow. *Besar Sampel Dalam Penelitian Kesehatan*. Universitas Gajah Mada; 1997.
23. Heryana A. Jumlah kelompok Fungsi Syarat data. *Univ Esa Unggul*. 2020;(May). doi:10.13140/RG.2.2.23266.15047
24. Erdogan ON, Erdogan MS, Gunay O, Erkus S, Ulus T. Community pharmacists' perception of their clinical pharmacy service function, a study from Turkey. *Farmacia*. 2012;60(5):749-758.
25. Ekadipta E, Sadikin M, Yusuf MR. Kualitas Pemberian Informasi Obat pada Pelayanan Resep Berdasarkan Kepuasan Pasien BPJS Puskesmas Kecamatan Cilandak. *Pharm J Farm Indones (Pharmaceutical J Indones*. 2019;16(2):244. doi:10.30595/pharmacy.v16i2.4920
26. Kemenkes RI. Petunjuk Teknis Standar pelayanan Kefarmasian di Apotek. *Kementerian Kesehat Republik Indones*. Published online 2019:5-24.
27. Antari NPU, Adrianta IKA, Sueni NMDS. *Catatan Dispensing: Pemberian Informasi Obat*. Universitas Mahasaraswati Press: Bali; 2021.
28. Liu PL, Jiang S. Patient-Centered Communication Mediates the Relationship between Health Information Acquisition and Patient Trust in Physicians: A Five-Year Comparison in China. *Health Commun*. 2021;36(2):207-216. doi:10.1080/10410236.2019.1673948
29. Ariansyah K. Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Kepuasan Pelanggan terhadap Layanan Pitalabar Bergerak. *Bul Pos dan Telekomun*. 2017;15(1):27. doi:10.17933/bpostel.2017.150103
30. Calamusa A, Di Marzio A, Cristofani R, et al. Factors that influence Italian consumers' understanding of over-the-counter medicines and risk perception. *Patient Educ Couns*. 2012;87(3):395-401. doi:10.1016/j.pec.2011.10.003
31. Veiga P, Cavaco AM, Lapão LV, Guerreiro MP. Self-medication consultations in community pharmacy: An exploratory study on teams' performance, client-reported outcomes and satisfaction. *Pharm Pract (Granada)*. 2021;19(1):1-8. doi:10.18549/PharmPract.2021.1.2138
32. Nichols, H. M., Dababnah, S., Berger, Z., Long, C., & Sacco P. Can You Hear Me Now? Effects Of Patient-Centered Communication With Young Adults Aged 26 To 39. Published online 2021.
33. Finney Rutten LJ, Agunwamba AA, Beckjord E, Hesse BW, Moser RP, Arora NK. The Relation Between Having a Usual Source of Care and Ratings of Care Quality: Does Patient-Centered Communication Play a Role? <http://dx.doi.org/101080/1081073020151018592>. 2015;20(7):759-765. doi:10.1080/10810730.2015.1018592
34. Satibi, Rokhman MR, Aditama H. *Manajemen Apotek*. Gadjah Mada University Press; 2018.
35. Neswita E, Almasdy D, Harisman H. Pengaruh Konseling Obat Terhadap Pengetahuan dan Kepatuhan Pasien Congestive Heart Failure. *J Sains Farm Klin*. 2016;2(2):195. doi:10.29208/jsfk.2016.2.2.61

Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Benalu Jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) dengan Pelarut n-Heksan dan Etanol

Phytochemical Screening and Antioxidant Activity of Orange Mistletoe (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) Leaf Extracts with n-Hexan and Ethanol Solvents

Ni Nyoman Wahyu Udayani^{1*}, Putu Dony Saputra Wiguna¹, Erna Cahyaningsih¹, I Gusti Agung Ayu Kusuma Wardani¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jalan Kamboja, No.11A, Denpasar 80233, Indonesia

Diajukan: 23-07-2023

Direview: 26-09-2023

Disetujui: 30-10-2023

Kata Kunci: Antioksidan, Daun Benalu Jeruk, Skrining.

Keywords: Antioxidant, Leaves of Orange Mistletoe, Screening.

Korespondensi:

Ni Nyoman Wahyu Udayani
udayani.wahyu@unmas.ac.id



Lisensi: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2023 Penulis

Abstrak

Salah satu senyawa yang dapat dimanfaatkan dari tanaman adalah antioksidan. Antioksidan adalah senyawa yang penting dalam mengatasi radikal bebas pada tubuh. Antioksidan alami lebih diinginkan daripada yang sintetik karena efek sampingnya yang lebih minim. Benalu jeruk merupakan tanaman parasit yang telah digunakan dalam obat tradisional di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak daun benalu jeruk dengan menggunakan pelarut non polar, dan polar serta bagaimana aktivitas antioksidannya. Ekstrak daun benalu jeruk dibuat dengan menggunakan pelarut n-heksana sebagai pelarut non polar, dan etanol sebagai pelarut polar dengan perbandingan bahan dan pelarut 1:10. Adapun skrining yang diujikan diantaranya alkaloid, triterpenoid, steroid, flavonoid, saponin, dan tannin. Metode yang digunakan untuk menguji aktivitas antioksidan dari ekstrak daun benalu jeruk adalah metode DPPH yang diukur dengan spektrofotometer UV-Vis. Analisis statistik dilakukan dengan *One Way Anova* dan *Post Hoc* terhadap nilai IC_{50} pada ekstrak dengan taraf kepercayaan 95%. Dari hasil penelitian yang dilakukan ekstrak N-Heksan daun benalu jeruk mengandung metabolit sekunder alkaloid, steroid, dan flavonoid, dan ekstrak etanol daun benalu jeruk mengandung metabolit sekunder alkaloid, steroid, flavonoid, saponin, dan tanin. Aktivitas antioksidan dari ekstrak n-Heksan dan etanol berturut turut 92,731 ppm (kuat) dan 54,490 ppm (kuat).

Abstract

One of the compounds that can be exploited from plants is antioxidants. Antioxidants are compounds that are important in overcoming free radicals in the body. Natural antioxidants are more desirable than synthetic ones because of their minimal side effects. Mistletoe is a parasitic plant that has been used in traditional medicine in Indonesia. This study aims to determine the content of secondary metabolites contained in citrus parasite leaf extracts using non-polar and polar solvents and how their antioxidant activity is. with a ratio of material and solvent 1:10. The screening tested included alkaloids, triterpenoids, steroids, flavonoids, saponins, and tannins. The method used to test the antioxidant activity of the orange parasite leaf extract is the DPPH method as measured by a UV-Vis spectrophotometer. Statistical analysis was carried out using *One Way Anova* and *Post Hoc* on the IC_{50} value of the extract with a 95% level of confidence. From the results of research conducted, the N-Hexane extract of citrus parasite leaves contained secondary metabolites of alkaloids, steroids and flavonoids, and the ethanol extract of orange parasite leaves contained secondary metabolites of alkaloids, steroids, flavonoids, saponins, and tannins. The antioxidant activity of the n-Hexane and ethanol extracts were 92.731 ppm (strong) and 54.490 ppm (strong) respectively.

Cara mensitasi artikel (citation style: AMA 11th Ed.):

Udayani, NNW, Wiguna, PDS, Cahyaningsih, E, Wardani, IGA, "Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Benalu Jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) dengan Pelarut n-Heksan dan Etanol" *J. Ilm. Medicam.*, vol. 9, no. 2, hal. 150–157, Sept. 2023, doi: <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.7136>

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara di Asia yang memiliki keanekaragaman hayati yang

melimpah, sehingga menyediakan peluang besar bagi para peneliti, terutama yang terlibat dalam bidang eksplorasi, inventarisasi dan pengembangan

biofarmasi dan obat-obatan herbal. Selain keanekaragaman tumbuhan, Indonesia memiliki beranekaragam suku dan budaya, yang dimana tiap suku memiliki kearifan lokal dalam pemanfaatan tanaman yang diyakini memiliki khasiat sebagai obat.¹ Di Indonesia sendiri terdapat lebih dari 30.000 tanaman obat dari 40.000 jenis tanaman yang telah dikenal di dunia. Dari jumlah tersebut, 90% merupakan tanaman yang telah digunakan sebagai obat di wilayah Asia, dan 7.500 spesies tumbuhan atau 25% di antaranya sudah diketahui memiliki khasiat sebagai obat. Namun hanya 1.200 jenis tanaman yang telah dimanfaatkan sebagai baku obat herbal. Oleh karena itu keanekaragaman hayati dari tanaman di Indonesia sangat berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan baku pembuatan obat.²

Salah satu senyawa yang dapat dimanfaatkan dari tanaman adalah antioksidan. Antioksidan berfungsi untuk menanggulangi kelebihan radikal bebas pada tubuh yang bekerja dengan cara menangkap radikal bebas dan mencegah terjadinya reaksi berantai. Pertahanan tubuh yang berfungsi untuk menetralkan radikal bebas adalah antioksidan.³ Radikal bebas ini jika jumlahnya sangat banyak dalam tubuh, dapat berpotensi untuk menonaktifkan enzim-enzim tertentu, mengoksidasi lemak, dan mengganggu DNA tubuh, yang pada akhirnya dapat menyebabkan mutasi sel dan menjadi awal mula perkembangan kanker.⁴ Berdasarkan sumbernya, antioksidan dikelompokkan menjadi dua bagian, yakni antioksidan alami dan antioksidan sintetik.⁵ Selain memberikan manfaat bagi tubuh antioksidan sintetik ternyata dalam waktu panjang dan dengan pemberian yang rutin dapat memicu pertumbuhan sel kanker (bersifat karsinogenik) yang berbahaya bagi tubuh. Oleh karena itu antioksidan alami lebih dipilih digunakan dibandingkan dengan antioksidan sintetik.⁶

Benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens*) merupakan tumbuhan parasit terhadap inang tempat tumbuhnya. Walaupun benalu bersifat parasit namun benalu dapat berpotensi sebagai tanaman obat. Kandungan senyawa metabolit sekunder dari benalu memiliki fungsi yang berbeda tergantung inangnya. Hal tersebut disebabkan pada tanaman

benalu, mereka bersifat sebagai parasit yang mengambil nutrisi dan senyawa yang terkandung oleh inang tempat tumbuhnya untuk menjaga kelangsungan hidupnya.⁷ Bagian tanaman yang umum digunakan pada benalu yang dipercaya berkhasiat sebagai *herba medicina* adalah bagian daun benalu. Daun benalu digunakan dengan cara direbus dengan air kemudian meminum hasil air rebusan tersebut. Penelitian dari Nwoke dkk menemukan bahwa ekstrak air dari daun benalu Afrika (*Tapinanthus bangwensis*) yang tumbuh pada tanaman jeruk memiliki kandungan fitokimia (dengan konsentrasi mg/100 g) berupa tanin ($108,65 \pm 0,04$), fenol ($66,7 \pm 0,01$), flavonoid ($44,58 \pm 0,03$), glikosida sianogenik ($24,53 \pm 0,02$), dan saponin ($2,40 \pm 0,02$), sehingga berpotensi untuk menjadi sumber nutrisi yang berharga dan dapat berkontribusi untuk menjaga kesehatan secara keseluruhan.⁸ Tanaman jeruk merupakan salah satu tumbuhan yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi yang pemanfaatannya secara komersial hanya terfokus pada bagian buahnya saja.⁹

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan skrining fitokimia dan juga uji aktivitas antioksidan dari ekstrak n-heksana dan etanol berdasarkan aktivitas pengikatan terhadap DPPH (1,1-Diphenyl-2-Picryl Hydrazyl). Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan referensi sebagai pemanfaatan bahan-bahan yang berasal dari bahan alam Indonesia dan direalisasikan sebagai obat herbal dengan kandungan zat aktif sediaan dari bahan alami.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan Penelitian.

Alat. Alat yang digunakan pada penelitian kali ini antara lain *rotary evaporator*, beaker glass 100 ml, 250 ml, 500 ml (Pyrex), cawan porselen (Pyrex), batang pengaduk (Pyrex), labu ukur 10 ml, 100 ml, 50 ml (Pyrex), pipet volumetrik 1ml, 2 ml, 5 ml (Pyrex), gelas ukur 100 ml (Pyrex), tabung reaksi (Pyrex), ball filler, pipet tetes, timbangan digital SF-400 timbangan analitik (Ohaus), toples kaca. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu).

Bahan. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi daun benalu jeruk (*Dendrophthoe*

glabrescens (Blakely) Barlow) yang diperoleh di Desa Manikliyu, Kintamani, Bali, etanol 96%, n-heksan, methanol PA, asam askorbat, pereaksi mayer, pereaksi dragendorf, pereaksi *liebermann burchard*, HCl pekat, FeCl_3 1% dan DPPH).

Prosedur Penelitian.

Determinasi Tanaman

Sampel yang diperoleh dideterminasi di Pusat Penelitian Biologi Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Eka Bedugul.

Pembuatan Ekstrak

Benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) dikeringkan dan selanjutnya diiris. Masing-masing 100g simplisia yang sudah diiris kemudian di maserasi dengan pelarut etanol 96%, dan n-heksan, dengan perbandingan bahan dan pelarut 1:10 selama 3 hari. Kemudian hasil maserasi disaring dengan kain flannel dan dipekatkan dengan *vacuum rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. Selanjutnya dilakukan remaserasi sebanyak dua kali.¹⁰

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia yang dilakukan meliputi alkaloid, triterpenoid/steroid, flavonoid, saponin, dan tannin.

1. Uji alkaloid

Ekstrak ditempatkan pada 3 tabung reaksi. Satu bagian dijadikan sebagai kontrol dan dua bagian ditetesi dengan pereaksi Mayer dan pereaksi Dragendorf. Jika saat ditambahkan pereaksi mayer terbentuk endapan putih (putih kekuningan) dan jika saat ditambahkan pereaksi dragendrof menghasilkan endapan merah jingga, maka positif mengandung alkaloid.¹⁰

2. Steroid/triterpenoid

Ekstrak ditempatkan pada 2 tabung reaksi. Satu bagian dari sampel dijadikan sebagai kontrol, sementara satu bagian lainnya ditambahkan dengan reagen Lieberman-Burchard. Jika terjadi perubahan warna menjadi merah atau ungu, hal ini menunjukkan hasil positif untuk triterpenoid. Sebaliknya, jika terbentuk warna hijau atau biru, maka ini menunjukkan hasil positif untuk steroid.¹⁰

3. Flavonoid

Ekstrak ditempatkan pada 2 tabung reaksi. Satu bagian dijadikan sebagai kontrol dan satu bagian ditambah ditambahkan 5-6 tetes HCl pekat, membentuk warna merah atau kuning yang menunjukkan adanya flavonoid.¹⁰

4. Saponin

Ekstrak ditempatkan dalam dua tabung reaksi, di mana satu bagian digunakan sebagai kontrol, sedangkan satu bagian lainnya dididihkan dengan 20 ml air menggunakan penangas air. Setelah dididihkan, filtratnya dikocok dan dibiarkan selama 15 menit. Jika terbentuk busa selama proses ini, maka hasil uji menunjukkan hasil positif untuk saponin.¹⁰

5. Tannin

Ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, dan kemudian ditambahkan 2-3 tetes FeCl_3 1%. Jika terjadi perubahan warna menjadi hijau kehitaman, maka menunjukkan hasil positif untuk tanin.¹⁰

Pembuatan Larutan DPPH

Sebanyak 5 mg DPPH ditimbang dan dilarutkan dengan 100 ml metanol PA dalam labu tentukur untuk membuat larutan DPPH 50 ppm.¹¹

Pembuatan Larutan Sampel

Dibuat larutan stok 100 ppm dengan cara ekstrak daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens*) ditimbang sebanyak 10 mg dan dilarutkan dengan metanol absolut sambil diaduk dan dihomogenkan. Setelah homogen, larutan dicukupkan volumenya sampai 100 mL. Selanjutnya, variasi konsentrasi larutan sampel 10 ppm, 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm, 50 ppm, dan 60 ppm, dibuat dari larutan induk ini.

Pembuatan Larutan Pembanding

Larutan stok pembanding dengan konsentrasi 100 ppm dibuat dengan menimbang asam askorbat sebanyak 5 mg, dan melarutkannya dengan metanol absolut sambil diaduk dan dihomogenkan. Setelah homogen, larutan dicukupkan hingga volume 50 mL. Selanjutnya dibuat variasi konsentrasi, 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, dan 10 ppm.

Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum DPPH

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan cara memipet 4 ml larutan baku DPPH 50 ppm ke dalam kuvet, lalu spektrum

serapannya diamati pada panjang gelombang 400-800nm pada spektrofotometer UV-Vis. Digunakan 4 mL metanol sebagai larutan blanko. Panjang gelombang maksimum ditentukan dari kurva serapan yang dihasilkan.¹¹

Pengukuran Daya Antioksidan Blanko

Pengujian dilakukan dengan memipet 2 mL DPPH ditambahkan 2 mL methanol p.a. Diinkubasi pada ruangan gelap selama 30 menit. Diukur absorbansinya pada panjang gelombang 516 nm.¹¹

Pengukuran Daya Antioksidan Daun Benalu Jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow)

Dipipet 2 mL larutan sampel dari berbagai variasi konsentrasi ekstrak (10 ppm, 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm, 50 ppm, dan 60 ppm). Larutan 2 ml dari masing-masing konsentrasi tersebut kemudian ditambahkan 2 mL DPPH. Dibuat replikasinya sebanyak 3 kali dan diinkubasi pada ruangan gelap selama 30 menit. Diukur absorbansinya pada panjang gelombang 516 nm.¹²

Pengukuran Daya Antioksidan Pembanding Asam Askorbat

Dipipet 2 mL larutan asam askorbat dari berbagai konsentrasi, yaitu 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, dan 10 ppm. Selanjutnya, masing-masing larutan dicampurkan dengan 2 mL DPPH. Campuran ini kemudian diinkubasi dalam keadaan gelap selama 30 menit, dan absorbansinya diukur pada panjang gelombang 516 nm.¹¹

Analisis Data.

Nilai IC₅₀ diperoleh dari persamaan regresi linier antara % inhibisi dengan konsentrasi penghambatan terhadap radikal bebas. Persentase inhibisi dihitung dengan persamaan berikut.

$$\% \text{inhibisi} = \frac{\text{Abs DPPH} - \text{Abs sampel uji}}{\text{Abs DPPH}} \times 100\% \dots (1)^{13}$$

Dari nilai persentase inhibisi pada masing-masing konsentrasi, selanjutnya dibuat kurva regresi, sehingga didapatkan persamaan $y = bx + a$, dimana b adalah koefisien kemiringan garis, a merupakan *intercept* atau titik potong garis dengan sumbu y . Nilai IC₅₀ diperoleh dari perhitungan secara regresi linear, dimana konsentrasi ekstrak (ppm) sebagai absis (sumbu x) dan nilai persentase inhibisi sebagai ordinatnya (sumbu y). Persen inhibisi sebesar 50% menghasilkan nilai IC₅₀.¹³

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini diawali dengan determinasi tanaman di BRIN (Badan Riset dan Inovasi Nasional) Kebun Raya "Eka Karya" Bedugul, Bali dengan No ID 80983 tanggal 27 Februari 2023. Determinasi bertujuan untuk memastikan bahwa tanaman yang digunakan benar *Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow.¹⁴ Adapun hasil uji determinasi tanaman benalu jeruk adalah sebagai berikut.

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Santales R. Br. ex Bercht. & J. Presl
Suku	: Loranthaceae Juss.
Marga	: <i>Dendrophthoe</i> Mart.
Jenis	: <i>Dendrophthoe glabrescens</i> (Blakely) Barlow. ¹⁵

Ekstraksi adalah proses pemisahan dari bahan padat maupun cair dengan bantuan pelarut yang bertujuan untuk misahkan bahan dari campurannya. Salah satu metode ekstraksi yang banyak digunakan yakni dengan metode maserasi, hal tersebut dikarenakan metode maserasi memiliki keuntungan yakni menghindari rusaknya senyawa aktif dalam suatu sampel yang bersifat termolabil. Maserasi bertujuan untuk mencegah kerusakan senyawa kimia dalam sampel akibat pemanasan dan untuk memastikan semua bagian sampel dapat terendam dalam larutan penyari.¹⁶

Pelarut yang digunakan pada ekstraksi juga harus dapat mengekstrak substansi yang diinginkan tanpa melarutkan material lainnya. Proses ekstraksi menggunakan 2 (dua) jenis pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda, yaitu n-heksan dan etanol. n-heksan dipilih sebagai pelarut karena memiliki beberapa kelebihan diantaranya volatil, stabil, dan selektif, sedangkan etanol dipilih sebagai pelarut karena etanol merupakan yang relatif tidak toksik, murah, efisien, dan memiliki tingkat ekstraksi yang tinggi. Perbedaan jenis kepolaran pada pelarut ini akan mempengaruhi kandungan senyawa bioaktif yang dihasilkan.¹³ Dari 100gram simplisia kering dengan pelarut n-heksan diperoleh rendemen sebanyak 1,26%, dan dengan pelarut etanol diperoleh rendemen sebanyak 15,99%.

Tabel 1. Hasil Uji Skrining Fitokimia.

No	Uji Fitokimia	Hasil Pengamatan	
		Ekstrak n-heksan	Ekstrak Etanol
1	Alkaloid	Terbentuk endapan putih (+)	Terbentuk endapan putih (+)
		Terbentuk endapan merah jingga (+)	Terbentuk endapan merah jingga (+)
2	Steroid	Terbentuk warna biru (+)	Terbentuk warna biru (+)
		Terbentuk warna biru (-)	Terbentuk warna biru (-)
3	Triterpenoid	Terbentuk warna kuning (+)	Terbentuk warna kuning (+)
		Tidak terbentuk busa (-)	Terbentuk busa (+)
4	Flavonoid	Terbentuk warna kuning (-)	Terbentuk warna Hijau kehitaman (+)
		Terbentuk warna kuning (-)	Terbentuk warna Hijau kehitaman (+)

Keterangan: (+) = mengandung senyawa dimaksud, (-) tidak mengandung senyawa yang dimaksud.

Hasil Skrining Fitokimia menunjukkan ekstrak n-Heksan daun benalu jeruk mengandung alkaloid, steroid, dan flavonoid. Sedangkan pada ekstrak etanol daun benalu jeruk mengandung Saponin, Tanin, Alkaloid, Steroid, dan Flavonoid (**Tabel 1.**). Saponin dan tanin memiliki gugus fungsional yang polar, sehingga lebih mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol. Sedangkan n-heksan adalah pelarut non-polar yang kurang mampu menarik senyawa-senyawa polar tersebut.¹³ Hasil uji fitokimia pada daun benalu ini sedikit berbeda dengan yang dilakukan oleh Yulian & Safrijal,¹ yang menyatakan bahwa metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak methanol daun benalu kopi yaitu alkaloid, flavonoid, terpenoid dan tanin. Hal ini dapat diakibatkan karena sampel yang diperoleh berasal dari tanaman yang tumbuh di tempat yang berbeda sehingga kandungan metabolit sekunder berbeda.

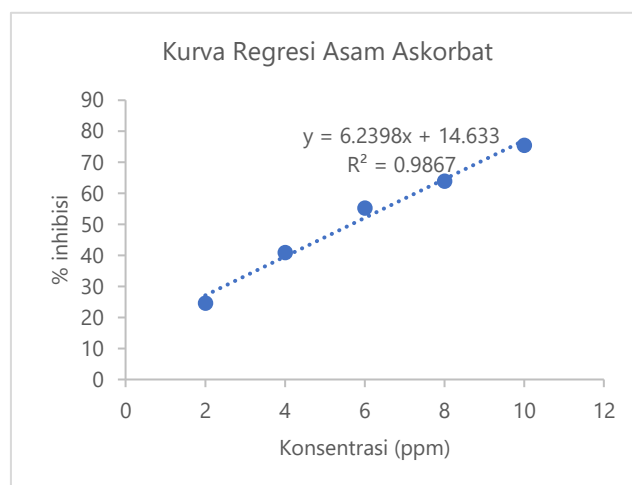
Pengukuran dengan metode DPPH merupakan metode sederhana, cepat dan tidak membutuhkan banyak reagen seperti metode lain.¹⁷ Selain itu metode ini terbukti akurat, *reliable* dan praktis. Interaksi antioksidan dengan DPPH baik secara transfer elektron atau

radikal hidrogen pada DPPH menetralkan sifat radikal bebas DPPH.

Ditemukan bahwa panjang gelombang maksimum 516 nm, yang diukur dengan DPPH pada konsentrasi 50 ppm, perubahan absorbansi mencapai puncaknya. Di titik panjang gelombang maksimum ini, setiap perubahan dalam konsentrasi memiliki dampak absorbansi yang paling signifikan.¹⁸

Tabel 2. Aktivitas Antioksidan Sampel Pembanding Asam Askorbat

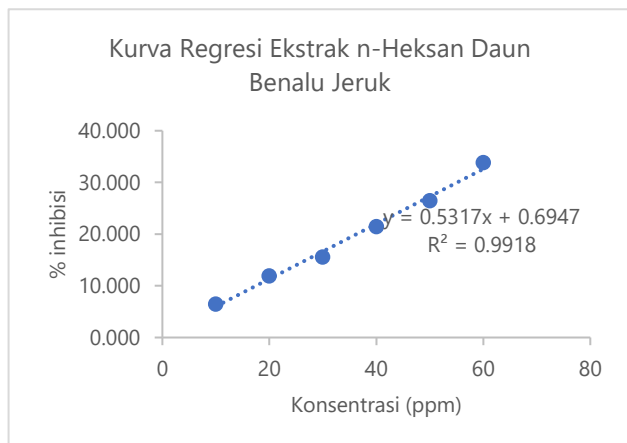
Konsentrasi (ppm)	Absorbansi Sampel	Inhibisi (%)	Persamaan Regresi Linear	Nilai IC ₅₀ (ppm)
2	0,462	24,633	$y = 6,2398x + 14,633$ $R^2 = 0,9867$	5,668
4	0,362	40,946		
6	0,274	55,302		
8	0,221	63,948		
10	0,150	75,53		

**Gambar 1.** Kurva Regresi Linear Sampel Pembanding Asam Askorbat

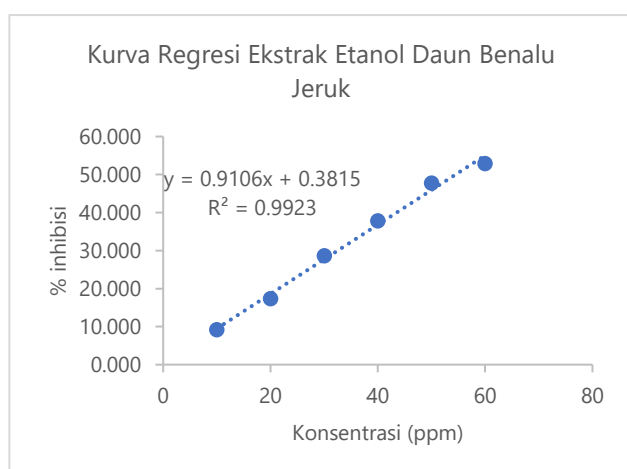
Kemampuan suatu senyawa dalam bertindak sebagai antioksidan dinilai melalui kemampuannya untuk menetralkan radikal bebas. Radikal bebas yang umumnya digunakan untuk mengukur kemampuan ini adalah 2,2-difenil-1-pikrihidrazil (DPPH). DPPH adalah jenis radikal bebas yang stabil, memiliki warna ungu tua, dan tetap stabil pada suhu ruangan.¹⁹ Uji aktivitas antioksidan pada ekstrak n-heksan dan ekstrak etanol daun benalu jeruk, serta asam askorbat dapat dilihat dari nilai absorbansi sampel yang ditambahkan larutan DPPH dengan berbagai variasi konsentrasi. Nilai absorbansi yang didapatkan digunakan untuk mencari persen peredaman (% inhibisi).

Tabel 3. Aktivitas Antioksidan Ekstrak n-Heksan Daun Benalu Jeruk

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi Sampel	Inhibisi (%)	Persamaan Regresi Linear	Nilai IC ₅₀ (ppm)
10	0,431	6,508	$y = 0,5317x + 0,6947$, $R^2 = 0,9918$	92,731
20	0,406	11,931		
30	0,389	15,618		
40	0,362	21,475		
50	0,339	26,464		
60	0,305	33,839		

**Gambar 2.** Kurva Regresi Linear Ekstrak n-Heksan Daun Benalu Jeruk**Tabel 4.** Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Benalu Jeruk

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi Sampel	Inhibisi (%)	Persamaan Regresi Linear	Nilai IC ₅₀ (ppm)
10	0,476	9,160	$y = 0,9106x + 0,3815$, $R^2 = 0,9923$	54,490
20	0,433	17,366		
30	0,374	28,626		
40	0,326	37,786		
50	0,274	47,710		
60	0,247	52,862		

**Gambar 3.** Kurva Regresi Linear Ekstrak Etanol Daun Benalu Jeruk

Dari kurva regresi yang diperoleh menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara konsentrasi dengan persen peredaman. Hasil koefisien korelasi R^2 yang diperoleh dari sampel ekstrak n-heksan daun benalu jeruk menunjukkan bahwa sekitar 99% tingkat penghambatan dipengaruhi oleh variabel konsentrasi ekstrak yang terkandung dalam sampel. Sementara itu, kurang dari 1% pengaruh lainnya mungkin berasal dari faktor-faktor seperti akurasi dalam proses penimbangan, pengukuran volume, penggunaan pelarut, atau kehadiran zat-zat pengotor dalam larutan. Hal yang serupa juga terlihat pada nilai koefisien korelasi yang ditemukan dalam sampel ekstrak etanol daun benalu jeruk dan asam askorbat. Nilai R^2 yang mendekati 1, menggambarkan bahwa semakin baik kurva regresi dalam memprediksi aktivitas antioksidan dari konsentrasi antioksidan yang diuji. Selanjutnya dilakukan perhitungan berdasarkan persamaan regresi, dan diperoleh nilai IC₅₀ ekstrak n-heksan daun benalu jeruk sebesar 92,731 ppm (**Tabel 3; Gambar 2**), nilai IC₅₀ ekstrak etanol daun benalu jeruk sebesar 54,490 ppm (**Tabel 4; Gambar 3**), dan nilai IC₅₀ asam askorbat sebesar 5,668 ppm (**Tabel 2; Gambar 1**). Dengan demikian, ekstrak n-heksan dan ekstrak etanol daun benalu jeruk dapat dikatakan memiliki aktivitas antioksidan kuat, sehingga dapat digunakan sebagai salah satu sumber antioksidan alami. Hasil ini sejalan dengan penelitian dari Omojufehinsi dkk.²⁰ yang mendapatkan bahwa daun benalu Afrika (*Tapinanthus bangwensis*) yang tumbuh pada tanaman jeruk memiliki potensi antioksidan. Dikarenakan n-Heksan adalah pelarut non-polar yang tidak memiliki kemampuan untuk menarik metabolit sekunder yang cenderung polar,¹³ yang bertanggung jawab atas aktivitas antioksidan, nilai IC₅₀ ekstrak n-Heksan lebih tinggi daripada ekstrak etanol. Hal ini menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih lemah daripada ekstrak etanol.

Beberapa penelitian telah dilakukan terkait uji aktivitas antioksidan daun benalu. Hasil penelitian Sembiring, tentang uji aktivitas antioksidan daun benalu jeruk (*Scurrula fusca* G. Don), didapatkan nilai IC₅₀ berturut-turut 9,383 µg/ml dan 8,713 µg/ml, dimana uji aktivitas antioksidan tergolong sangat kuat.²¹ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian

yang dilakukan oleh Hartati, yang mendapatkan bahwa nilai ekstrak etanol dan keenam fraksi daun benalu pohon rambutan memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} berturut-turut $8,759 \pm 0,149$; $51,100 \pm 2,607$; $67,091 \pm 9,566$; $7,569 \pm 0,693$; $7,211 \pm 0,072$; $35,814 \pm 4,947$ dan $66,631 \pm 3,790$ ppm, sehingga dapat dikatakan memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat dan kuat.²²

Sifat antioksidan sangat kuat ketika nilai IC_{50} kurang dari 50 ppm, lebih kuat ketika nilai IC_{50} antara 50 hingga 100 ppm, sedang ketika nilai IC_{50} 100 hingga 150 ppm, lemah antara 150 dan 200, dan nilai IC_{50} di atas 200 ppm merupakan antioksidan rendah.²³ Di antara banyak manfaatnya untuk kesehatan, flavonoid berfungsi sebagai antioksidan, antidermatosis, kemopreventif, antikanker, dan antiviral.²⁴ Aktivitas antioksidan yang kuat disebabkan karena tanaman banyak mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid.²⁵ Semakin rendah kadar air, semakin banyak antioksidan yang dapat diukur.²⁶

Flavonoid adalah antioksidan dari luar tubuh yang telah terbukti berfungsi untuk mencegah kerusakan sel akibat stres oksidatif. Mekanisme kerja flavonoid sebagai antioksidan dapat terjadi baik secara langsung maupun tidak langsung. Sebagai senyawa pereduksi yang efektif, flavonoid mampu menghambat berbagai reaksi oksidasi, baik melalui enzim maupun tanpa melibatkan enzim. Kemampuan flavonoid sebagai penangkap radikal hidroksi dan superoksida membuatnya efektif dalam melindungi lipid membran dari reaksi merusak. Aktivitas antioksidan ini dapat menjelaskan mengapa beberapa jenis flavonoid dianggap sebagai komponen aktif dalam tumbuhan yang secara tradisional digunakan untuk mengatasi gangguan fungsi hati.²⁷

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak n-heksan dari daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) mengandung metabolit sekunder berupa alkaloid, steroid, dan flavonoid. Sementara itu, ekstrak etanol dari daun benalu jeruk mengandung metabolit sekunder berupa alkaloid, steroid, flavonoid, saponin, dan tannin. Ekstrak n-heksan daun benalu jeruk dan ekstrak etanol daun

benalu jeruk memiliki aktivitas antioksidan kuat, dengan nilai IC_{50} yang diperoleh berturut-turut 92,731 ppm dan 54,490 ppm.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar yang telah memberikan fasilitas laboratorium untuk pelaksanaan penelitian kami.

KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan antar penulis dalam naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yulian M, Safrijal S. Uji Aktivitas Antioksidan Daun Benalu Kopi (*Loranthus Ferrugineus* Roxb.) dengan Metode DPPH (1,1 – Difenil -2-Pikrilhidrazil). *Lantanida J.* 2019;6(2):192. doi:10.22373/lj.v6i2.4127
2. Selawati R. Penapisan Fitokimia Berbagai Benalu Yang Digunakan Sebagai Obat di Desa Sumberjaya Kecamatan Waway Karya Lampung Timur. 2019;2.
3. Sembiring HB, Lenny S, Marpaung L. Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoida dari Daun Benalu Kakao (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq.). *Chim Nat Acta.* 2016;4(3):117. doi:10.24198/cna.v4.n3.10920
4. Arnanda QP, Nuwarda RF. Penggunaan Radiofarmaka Teknisium-99M Dari Senyawa Glutation dan Senyawa Flavonoid Sebagai Deteksi Dini Radikal Bebas Pemicu Kanker. *Farmaka Suplemen.* 2019;14(1):1-15.
5. Sepriyani et. a. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L) dengan Metode 2,2-Diphenyl -1-Picrylhydrazil (DPPH). *J Penelit Farm Indones.* 2020;9(1):8-11.
6. Rahayu S, Kurniasih N, Amalia V. Ekstraksi Dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Dari Limbah Kulit Bawang Merah Sebagai Antioksidan Alami. *al-Kimiya.* 2015;2(1):1-8. doi:10.15575/ak.v2i1.345
7. Ndruru MF, Kosasih E. Uji efektivitas ekstrak daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens*) sebagai nefroprotektor terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi dengan paracetamol pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *J Biosains.* 2019;5(2):45-52. doi:https://doi.org/10.24114/jbio.v5i2.12634 ISSN
8. Nwoke SC, Imaga NOA, Omojufehinsi M, Magbagbeola AO, Ebuehi OAT, Okafor UA.

- Nutritional and Phytochemical Properties of Aqueous Leaf Extract of Mistletoe (*Tapinanthus Bangwensis*) Grown on Orange Tree. *Univ Lagos J Basic Med Sci.* 2022;10(1-2):35-41. doi:10.52968/23681529
9. Faiqoh Z, Baskara AANN, Budi DS, Putra PP, Nitari W, Solikhah EN. Uji Aktivitas Antiplasmodium Ekstrak Benalu Secara in Vivo Pada Mencit Galur Swiss. *e-Proceedings PIMNAS PKM-P.* 2017;2(1):1-4.
 10. Slamet S, Laula L, Khanifah M. Uji Toksisitas Fraksi N-Heksan dan Etanol, Ekstrak Daun *Dendrophthoe glabrescen* (Benalu Jeruk) sebagai Skrining Awal Anti-Kanker dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *URECOL.* Published online 2020:52-57.
 11. Handayani V, Ahmad AR, Sudir M. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Bunga dan Daun Patikala (*Etlingera elatior* (Jack) R . M . Sm) Menggunakan Abstrak. *Pharm Sci Res.* 2014;1(2):86-93.
 12. Tamunu MSS, Pareta DN, Hariyadi, A.Karauwan F. Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Benalu Pada Kersen *Dendrophthoe Petandra* (L.) Dengan Metode 2,2-Diphenyl -1- Picrylhydrazyl (DPPH). *Trop J Biopharm.* 2022;5(1):79-82.
 13. Huliselan YM, Runtuwene MRJ, Wewengkang DS. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol, Etil Asetat, dan n-Heksan dari Daun Sesewanua (*Clerodendron squamatum* Vahl.). *Pharmacon.* 2015;4(3):155-163.
 14. Klau MHC, Hesturini RJ. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Dandang Gendis (*Clinacanthus nutans* (Burm F) Lindau) Terhadap Daya Analgetik Dan Gambaran Makroskopis Lambung Mencit. *J Farm Sains Indones.* 2021;4(1):6-12. doi:10.52216/jfsi.v4i1.59
 15. BRIN. Hasil Determinasi Tanaman "Dendrophthoe Glabrescens (Blakely) Barlow." *Badan Ris Inov Nas.* Published online 2023.
 16. Wahyuni IR. Validasi Metode Analisis Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak NHeksan, Etil Asetat, Etanol 70% Umbi Talas Ungu (*Colocasia esculenta* L. Schott) Dengan Metode DPPH, CUPRAC, dan FRAP secara Spektrofotometri UV-VIS. Published online 2015.
 17. Prasetyo, E. et. a. Uji Aktivitas Antioksidan Menggunakan Metode DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) Terhadap Ekstrak Etanol Kulit Buah Durian (*Durio zibethinnus* L.) dari Desa Alasmalang Kabupaten Banyumas. *J Pharmascienc.* 2021;8(1):75-82.
 18. Irianti T, Sugiyanto, Nuranto S, Kuswandi K. *Antioksidan.* Universitas Gajah Mada; 2017.
 19. Parwata MOA. *Antioksidan.* Universitas Udayana; 2016.
 20. Omojufehinsi M, Nwoke SC, Imaga NA, Magbagdeola AO, Ebuehi AO, Okafor UA. Preliminary Investigation of The Nutritional Qualities, Phytochemical Properties and Antioxidant Activities of Aqueous Extract of Mistletoe Leaves (*Tapinanthus Bangwensis*) Grown on Orange Trees. *FASEB J.* 2013;27(S1). doi:10.1096/fasebj.27.1_supplement.794.16
 21. Sembiring HB. Isolasi dan Penentuan Struktur Kimia Senyawa Flavonoida Daun Benalu Jeruk (*Scurrula fusca* G. Don) Serta Uji Aktivitas Antioksidan. *Disertasi Dr.* Published online 2016.
 22. Hartati D. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Benalu (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Denser) yang Tumbuh pada Inang Rambutan dengan Metode DPPH. *Skripsi.* Published online 2016.
 23. Purwanto, D. et. a. Uji Aktivitas Purnajiwa (*Kopsia arborea blume*) Dengan Berbagai Pelarut. *J Kovalen.* 2017;3(1):24 – 32.
 24. Udayani NNW, Ratnasari NLAM, Nida IDAAY. Penetapan Kadar Senyawa Fitokimia (Alkaloid, Flavonoid dan Tanin) pada Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit Hitam (*Curcuma Caesia* Roxb.). *J Pendidik Tambusai.* 2022;6(1):2088–2093. <https://jptam.org/index.php/jptam/article/view/3256>
 25. Fajarwati N. Uji Aktivitas Antioksidan pada Ekstrak Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) dengan Menggunakan Metode DPPH. *Skripsi.* Published online 2013.
 26. Anggreni NPPC, Yanti NPRD, Pratiwi KAP, Udayani NNW. Uji Aktivitas Antioksidan Gummy Candy Ekstrak Daun Sirih Cina (*Peperomia pellucida* L. Kunth) dengan Metode DPPH. *Indones J Pharm Educ.* 2023;3(3):436-446. <https://ejurnal.ung.ac.id/index.php/ijpe/article/view/22117>
 27. Monikasari M, Widyastiti NS, Mahati E, Syauqy A, Al-Baarri AN. Pengaruh pemberian ekstrak bekatul beras hitam (*Oryza sativa* L. indica) terhadap kadar MDA, SOD dan trigliserida pada tikus diabetes mellitus tipe 2. *Action Aceh Nutr J.* 2023;8(1):129. doi:10.30867/action.v8i1.731

Pengaruh Pemberian Teripang (*Stichopus horrens*) terhadap Penurunan Berat Badan Siswa-Siswi SMK Bintang Insani Tanjungpinang

Effect of Giving Sea Cucumber (*Stichopus horrens*) on Weight Loss in Students of SMK Bintang Insani Tanjungpinang

Lili Sartika^{1*}, Masyitah Novia Yanti¹, Ikha Rahardiantini¹, Ayu Trianingsih¹

Info Artikel	Abstrak
¹ Program Studi Diploma Tiga Farmasi, Stikes Hang Tuah Tanjungpinang, Kepulauan Riau 29125, Indonesia Diajukan: 29-05-2023 Direview: 07-07-2023 Disetujui: 01-11-2023 Kata Kunci: berat badan, obesitas, Teripang. Keywords: body weight, obesity, sea cucumbers. Korespondensi: Lili Sartika lilisartika.again@gmail.com  Lisensi: CC BY-NC-ND 4.0 Copyright ©2023 Penulis	Ketidakseimbangan antara asupan energi yang masuk dan energi yang digunakan dapat menyebabkan penumpukan lemak tubuh yang berlebihan, yang pada akhirnya dapat mengakibatkan obesitas. Kestabilan berat badan dipengaruhi oleh mekanisme fisiologi tubuh, yang juga dipengaruhi oleh asupan gizi yang dikonsumsi. Teripang (<i>Stichopus horrens</i>), sebagai sumberdaya alam laut, merupakan salah satu potensi penyedia asupan gizi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian Teripang terhadap penurunan berat badan pada responden yang mengalami obesitas. Metode penelitian yang diterapkan adalah desain eksperimental sejati (<i>true experimental</i>) dengan teknik sampling total. Analisis statistik menggunakan uji Wilcoxon dengan bantuan perangkat lunak SPSS versi 22. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan berat badan yang signifikan pada responden setelah menerima perlakuan, dengan nilai p sebesar 0,000. Abstract Excessive body fat accumulation leading to obesity can result from an imbalance between energy intake and expenditure. The body's physiological mechanisms, which are influenced by nutrient intake, play a crucial role in maintaining body weight stability. Sea cucumber (<i>Stichopus horrens</i>), a marine natural resource, is a potential source of nutrition. This study evaluates the effect of sea cucumber administration on weight loss in obese respondents. A true experimental design with total sampling technique was used. Statistical analysis was performed using the Wilcoxon test with the help of SPSS software version 22. The results indicate a significant weight loss in respondents after receiving treatment, with a p value of 0.000.

Cara mensitasi artikel (citation style: AMA 11th Ed.):

Sartika, L, Noviyanti, M, Rahardiantini, I, Trianingsih, A, "Pengaruh Pemberian Teripang (*Stichopus horrens*) terhadap Penurunan Berat Badan Siswa-Siswi SMK Bintang Insani Tanjungpinang" *J. Ilm. Medicam.*, vol. 9, no. 2, hal. 158-162, Sept. 2023, doi: <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i2.6670>

PENDAHULUAN

Ketidakseimbangan asupan energi dan energi yg digunakan maupun yang dibutuhkan mengakibatkan penumpukan lemak yang berlebihan proses ini jika berlangsung lama dapat menyebabkan obesitas. Mekanisme fisiologis tubuh mempengaruhi kestabilan berat badan dengan menjaga keseimbangan antara asupan energi dengan keseluruhan energi yang digunakan.¹ Penderita obesitas semakin tahun meningkat sejak 1980. Dalam kurun waktu sejak tahun 2014 sebanyak lebih dari 1,9

miliar masyarakat dewasa (18 tahun) memiliki kelebihan berat badan.²

Akumulasi lemak yang berlebihan dan tidak normal dapat menyebabkan suatu kondisi kesehatan yang dikenal dengan istilah obesitas. Kondisi ini dapat dikategorikan berdasarkan perbandingan berat badan terhadap kuadrat tinggi badan, diukur dalam kilogram per meter persegi (kg/m²), sehingga menghasilkan nilai Indeks Masa Tubuh (IMT).^{3,4}

Penyakit tidak menular (PTM) dan penyakit kronik degeneratif seperti stroke, kanker, hipertensi,

penyakit jantung koroner, diabetes tipe 2 dan kelainan tulang dipengaruhi oleh obesitas. Pada individu yang mengalami obesitas, tingkat kematian, angka kesakitan, dan mortalitas meningkat secara signifikan.⁵ Setiap tahunnya sebanyak 2,8 juta orang dewasa meninggal disebabkan Penyakit Tidak Menular (PTM) yang berkaitan dengan obesitas.⁶

Obesitas sangat berdampak terhadap kesehatan masyarakat antara lain resistensi insulin, kanker, osteoarthritis, kolelithiasis, mempercepat proses penuaan, gangguan kecerdasan, dan kematian usia muda. Biaya yang tinggi terkait dengan kondisi sakit, penurunan kualitas hidup, serta pengurangan produktivitas baik pada tingkat individu maupun negara, seringkali menjadi dampak pada pasien obesitas. Hal ini juga mencakup biaya kesehatan yang meningkat bagi negara.^{5,7}

Menurut Laporan Kesehatan Dunia secara global, peningkatan Indeks Masa Tubuh (IMT) di atas 30 kg/m² telah dikaitkan dengan peningkatan berat badan pada individu. Hal ini berkontribusi pada tingginya angka kejadian diabetes sebanyak 58%, penyakit jantung iskemik sebanyak 21%, dan kanker sebanyak 4-42%. Obesitas sendiri disebabkan oleh akumulasi lemak yang terjadi ketika asupan kalori melalui makanan melebihi jumlah kalori yang digunakan oleh tubuh dalam suatu periode waktu. Energi yang tidak terpakai atau berlebih akan disimpan dalam bentuk trigliserida di jaringan lemak.⁶

Pada tahun 2016, data SIRKESNAS menunjukkan peningkatan kejadian obesitas, diukur dengan Indeks Masa Tubuh (IMT) > 27, yang meningkat menjadi 20,7%, dan obesitas dengan IMT > 25 yang juga mengalami peningkatan menjadi 33,5%.⁸ Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan peningkatan proporsi berat badan dan obesitas dari tahun 2007, dengan peningkatan sebesar 13,6% pada tahun 2018 dibandingkan dengan 8,6% pada tahun 2007. Selain itu, proporsi obesitas (IMT > 27) juga mengalami peningkatan dari 10,5% pada tahun 2007 menjadi 21,8% pada tahun 2018⁶. Pada tahun 2013, prevalensi obesitas mencapai 8,5%, dan mengalami peningkatan pada tahun 2018 menjadi 13,2% dari total populasi penduduk Kepulauan Riau yang berjumlah sekitar 2 juta orang. Obesitas berkontribusi pada risiko penyakit tidak

menular yang berpotensi berbahaya, termasuk stroke, penyakit jantung, gagal ginjal, dan penyakit lainnya.⁹

Indonesia, sebagai negara kepulauan dengan 17.504 pulau dan lautan mencakup 75% dari total luas wilayah, memiliki kondisi geografis yang mendukung keberagaman sumber daya alam di darat maupun laut. Sumber daya alam yang melimpah di perairan Indonesia ini diperkirakan mencakup 20% dari total jenis teripang yang ditemukan di seluruh dunia. Letak geografis Indonesia yang berada di antara Samudera Hindia dan Samudera Pasifik menciptakan habitat yang optimal untuk hewan ini. Teripang, sebagai bagian dari filum *Echinodermata*, memiliki bentuk memanjang dan berbadan lunak mirip dengan timun, sehingga sering disebut sebagai timun laut. Di Cina, hewan ini dikenal dengan sebutan *hai som*.¹⁰ Penyebaran biota laut ini dapat ditemukan hidup di perairan dangkal yang berpasir dan sebagian berada di laut dalam.^{11,12} Indonesia memiliki banyak hasil laut, tetapi belum memanfaatkan teripang, terutama sebagai produk obat dan makanan kesehatan, karena tidak banyak informasi tentang senyawa bioaktifnya.¹²

Berdasarkan hasil riset, kandungan nutrisi dalam teripang meliputi protein sebanyak 6,16%, lemak sebanyak 0,54%, karbohidrat sebanyak 6,41%, dan kalsium sebanyak 0,01% (pada teripang segar dengan kadar air sebanyak 86,73%). Teripang yang dikeringkan memiliki kadar protein yang tinggi, mencapai 82%, serta mengandung asam amino lengkap dan asam lemak jenuh yang penting untuk kesehatan jantung. Selain itu, teripang juga mengandung phosphor, besi, yodium, natrium, vitamin A dan B (thiamin, riboflavin, dan niacin) sebanyak 1,5%. Teripang juga menyediakan mukopolisakarida, mineral dan trace mineral, steroid, kolagen, glukosamin, kondroitin sulfate, serta Omega-3 DHA dan EPA.³⁻¹⁵

Penelitian ini dilakukan untuk mengoptimalkan pemanfaatan sumberdaya laut Indonesia, khususnya teripang (*Stichopus horrens*), dengan fokus pada potensinya dalam menurunkan berat badan, glukosa darah, dan profil lipid. Teripang yang digunakan berasal dari perairan Bintan, Kabupaten Kepulauan Riau, yang dipilih karena banyak digunakan oleh masyarakat setempat sebagai bahan makanan. Tujuan penelitian mencakup evaluasi

efek penurunan berat badan pada responden obesitas yang diberi teripang, serta penentuan dosis teripang (*Stichopus horrens*) yang paling efektif untuk penurunan berat badan.

METODE PENELITIAN

Alat. Alat yang digunakan lumpang dan mortar, ayakan Mesh no. 60, gelas Beaker (Pirex), gelas ukur (Pirex), batang pengaduk (pirex), *blender* (Philip), oven (Mito).

Bahan. Bahan Teripang (*Stichopus horrens*) dari perairan Bintan, Kepulauan Riau.

Tahap Persiapan

Peneliti meminta izin etika dari Komisi Etik Penelitian Stikes Hang Tuah Tanjungpinang sebelum melakukan penelitian. Setelah diberikan izin etika dan dinyatakan lulus uji etika (Nomor: 01/KEPK/XI/Stikes/2022), penelitian dilanjutkan. Bahan penelitian Teripang (*Stichopus horrens*) berasal dari Kampong Teripang yang terletak di Kabupaten Bintan, Provinsi Kepulauan Riau.

Tahap Pelaksanaan

Penyiapan teripang (*Stichopus horrens*)

Teripang yang digunakan adalah teripang segar yang diperoleh dari perairan Kampong Teripang, Bintan, dengan berat antara 400-600 gram. Teripang dibuang isi perutnya lalu dicuci bersih dan direbus. Perebusan dilakukan sebanyak dua kali, perebusan pertama direbus pada suhu 60-70°C selama 10 menit. Lapisan kapur teripang kemudian dibuang dengan menggosokkan daun pepaya. Dilanjutkan dengan perebusan kedua pada suhu 600-700°C selama 5 menit. Kemudian dikeringkan di oven pada suhu 40°C selama 3 hari. Teripang yang sudah kering kemudian dibuat serbuk halus dengan menggunakan *blender* lalu diayak.

Pemberian teripang (*Stichopus horrens*)

Pemberian teripang (*Stichopus horrens*) diberikan setiap hari pagi hari setelah sarapan dan sebelum tidur. Satu sendok teh serbuk dilarutkan ke dalam 1 gelas air. Sebelum dilakukan intervensi, responden ditimbang berat badan sebelum perlakuan, setelah dilakukan intervensi ditimbang kembali berat badan responden. Intervensi dilakukan selama 1 bulan. Responden yang digunakan dalam penelitian ini merupakan responden yang mengalami obesitas.

Dengan kriteria inklusi siswa kelas IX, X dan XII, siswa dengan berat badan melebihi IMT berlebih dengan rentang nilai 23; $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; dan bersedia menjadi responden. Kriteria eklusi adalah siswa yang tidak bersedia menjadi responden.

Analisis Data.

Data diuji secara statistik menggunakan uji Wilcoxon menggunakan statistik SPSS 22.

HASIL DAN PEMBAHASAN

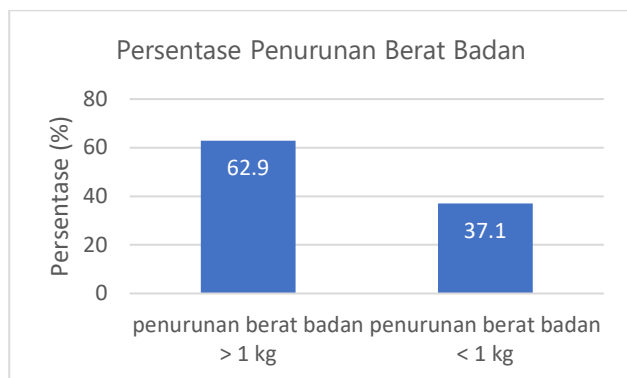
Hasil penelitian menunjukkan bahwa siswa/siswi berusia 15 tahun memiliki distribusi 15 responden (42,86%), 16 tahun memiliki distribusi 10 responden (28,57%), dan 17 tahun memiliki distribusi 10 responden (28,57%). Karakteristik data dari siswa/siswi laki-laki adalah 9 responden (25,7%) dan perempuan adalah 26 responden (74,3%) (**Tabel 1**). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Nugroho (2018) yang menemukan bahwa perempuan lebih rentan terhadap obesitas daripada laki-laki.¹⁶

Tabel 1. Karakteristik Siswa/siswi Berdasarkan Umur dan Jenis Kelamin di SMK Bintan Insani Tanjungpinang.

No	Karakteristik	Keterangan	Jumlah	Persentase (%)
1	Usia	15 th	15	42,86
		16 th	10	28,57
		17 th	10	28,57
		Total	35	100
2	Jenis kelamin	Laki-laki	9	25,7
		Perempuan	26	74,3
		Total	35	100

Salah satu faktor yang mempengaruhi obesitas adalah usia. Pada tahun 2018 data dari Riskesdas menunjukkan prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas banyak terjadi pada remaja dengan usia 13-15 tahun sebanyak 16,0% dan 13,5% pada remaja usia 16-18 tahun. Jika remaja mengalami obesitas, ada risiko bahwa kondisi ini akan berlanjut hingga dewasa. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Nugroho (2020) usia remaja > 14 berisiko obesitas, dimana hasil uji bivariat menunjukkan terdapat hubungan antara umur terhadap obesitas (p-value 0.000).¹⁶

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 35 responden, lebih dari separuh (62,9 %) mengalami penurunan berat badan lebih dari 1 kg setelah intervensi, dan sebagian kecil (37,1 %) menurun berat badannya kurang dari 1 kg (**Gambar 1** dan **Tabel 2**).



Gambar 1. Grafik persentase penurunan berat badan responden

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebelum perlakuan pemberian ekstrak teripang, berat badan rata-rata responden adalah 65,66 kg dengan standar deviasi 6,36. Setelah perlakuan, rata-rata berat badan turun menjadi 64,59 kg dengan standar deviasi 6,21. Analisis statistik menggunakan uji Wilcoxon menunjukkan p value sebesar $0,000 < 0,05$, yang mengindikasikan adanya perbedaan signifikan pada intensitas penurunan berat badan sebelum dan sesudah perlakuan (**Tabel 3**). Delianis (2012) meneliti mengenai efek teripang terhadap kadar trigliserida, gula darah, kualitas, dan kuantitas pada mencit (*Mus musculus*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kandungan protein tinggi (>50%) pada teripang memberikan dampak penurunan kadar trigliserida, peningkatan kadar HDL, penurunan kadar kolesterol, dan penurunan kadar gula dalam darah.^{4,11}

Tabel 2. Intensitas Penurunan Berat Badan responden setelah intervensi pemberian ekstrak teripang

Penurunan Berat Badan	Post test	
	f	(%)
< 1 kg	13	37,1
> 1 kg	22	62,9

Tabel 3. Perbedaan Intensitas Penurunan Berat Badan responden setelah dan sebelum intervensi pemberian ekstrak teripang

Berat Badan	Mean	Std.dev	Min	Max	p Value
Pre	65,66	6,36	53,70	82,80	0,000
Post	64,59	6,21	53,40	80,90	

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lu Guo et al (2016), dimana teripang species *Pearsonothuria graeffei* menunjukkan adanya efek anti obesitas melalui penghambatan aktivitas enzim pankreas lipase dan dapat meningkatkan pengaturan pensinyalan LXR. Enzim lipase pankreas

yaitu enzim yang berperan dalam penyerapan trigliserida di dalam tubuh manusia. Kinerja yang terus meningkat memicu aktivitas penumpukan lemak di dalam jaringan adiposa sehingga berisiko mengalami kegemukan maupun obesitas.^{17,18}

KESIMPULAN

Frekuensi distribusi siswa/siswi berusia 15 tahun mencapai 15 responden (42,86%), usia 16 tahun terdapat 10 siswa/siswi (28,57%), dan usia 17 tahun juga melibatkan 10 responden (28,57%). Data mengenai siswa/siswi dengan jenis kelamin laki-laki menunjukkan distribusi sebanyak 11 siswa (31,43%), sementara perempuan mencapai 24 siswi (68,57%). Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh pemberian teripang (*Stichopus horrens*) terhadap penurunan berat badan pada siswa-siswi SMK Bintang Insani Tanjungpinang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada kepala sekolah SMK Bintang insani beserta guru, siswa/ siswi dan staff SMK Bintang Insani yang sudah meluangkan waktu dan mengijinkan peneliti melakukan penelitian di SMK Bintang Insani.

KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis dalam naskah ini tidak mempunyai konflik kepentingan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Muhammad R, Garna H, Respati T. Literature Review: Perbandingan Efek Whey Protein plus Vitamin D dengan Whey Protein plus Latihan Aktivitas Fisik terhadap Penurunan Berat Badan Dewasa Obesitas. *Bandung Conf Ser Med Sci*. 2023;3(1):617-622. doi:10.29313/bcsms.v3i1.6404
2. Hastuti P. *Genetika Obesitas*. Vol. UGM PRESS; 2019.
3. Tandean N, Mewo Y, Wowor PM. Gambaran Indeks Massa Tubuh Pada Anggota Senat Mahasiswa Fakultas Kedokteran Manado. *J e-Biomedik*. 2015;3(3):23-27. doi:10.35790/ebm.3.3.2015.9628
4. Putri MA. Hubungan Derajat Obesitas dengan Kadar LDL pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Angkatan 2016. *J Ilmu Kesehat Indones*. 2022;2(2):42-50. doi:10.25077/jikesi.v2i2.352
5. Masrul M. Epidemi obesitas dan dampaknya

- terhadap status kesehatan masyarakat serta sosial ekonomi bangsa. *Maj Kedokt Andalas*. 2018;41(3):152. doi:10.25077/mka.v41.i3.p152-162.2018
6. Kementerian Kesehatan RI. Obesitas. In: *Epidemi Obesitas*. ; 2021:1-8.
 7. Setyawati R. Gambaran Kadar Glukosa pada Penderita Obesitas. *J Heal Sains*. 2021;2(11):1479-1482. doi:10.46799/jhs.v2i11.336
 8. KEMENKES B penelitian dan pengembangan kesehatan. Pedoman pengisian kuesioner. Published online 2013.
 9. Depkes RI. *Pedoman Pencegahan Dan Penanggulangan Kegemukan Dan Obesitas Pada Anak Sekolah*.; 2012.
 10. Suryaningrum TD. Teripang: Potensinya sebagai bahan Nutraceutical dan Teknologi Pengolahannya. *Squalen Bull Mar Fish Postharvest Biotechnol*. 2008;3(2):63. doi:10.15578/squalen.v3i2.160
 11. Karnila R. Pemanfaatan Komponen Bioaktif Teripang dalam Bidang Kesehatan. *Repos Univ Riau*. Published online 2011:100-114.
 12. Rasyid A. *Mengungkap Potensi Teripang Dari Indonesia*.; 2018.
 13. Nurwidodo N, Rahardjanto A, Husamah H, Mas'odi M odi, Hidayatullah MS. Buku Panduan Mudahnya Budidaya Teripang (Terintegrasi dengan Rumput Laut). Published online 2018.
 14. Bordbar S, Anwar F, Saari N. High-value components and bioactives from sea cucumbers for functional foods - A review. *Mar Drugs*. 2011;9(10):1761-1805. doi:10.3390/md9101761
 15. Pangestuti R, Arifin Z. Medicinal and health benefit effects of functional sea cucumbers. *J Tradit Complement Med*. 2018;8(3):341-351. doi:10.1016/j.jtcme.2017.06.007
 16. Nugroho PS. Jenis Kelamin dan Umur Berisiko terhadap Obesitas pada Remaja di Indonesia. *An-Nadaa J Kesehat Masy*. 2020;7(2):110. doi:10.31602/ann.v7i2.3581
 17. Gianto G, Suhandana M, Putri RMS. Komposisi Kandungan Asam Amino Pada Teripang Emas (*Stichopus horens*) di Perairan Pulau Bintan, Kepulauan Riau. *J Fishtech*. 2018;6(2):186-192. doi:10.36706/fishtech.v6i2.5850
 18. Guo L, Gao Z, Zhang L, et al. Saponin-enriched sea cucumber extracts exhibit an antiobesity effect through inhibition of pancreatic lipase activity and upregulation of LXR- β signaling. *Pharm Biol*. 2016;54(8):1312-1325. doi:10.3109/13880209.2015.1075047