



**Prosiding Seminar Nasional**

Bijaksanakah Penggunaan  
**OBAT OFF LABEL**  
dalam Aplikasi Klinik?

**Editor:**

Prof. DR. R.A. Oetari, SU, MM, Apt.

Titik Sunarni, M.Si., Apt.

Ismi Rahmawati, M.Si., Apt.

Mamik PR., M.Si., Apt.

Surakarta | 14 Juli 2012

Fakultas Farmasi | Universitas Setia Budi | 2012

Proceeding Seminar Nasional - *Bijaksanaanah  
Penggunaan Obat Off Label dalam Aplikasi Klinis?*

Hak Cipta ©Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Surakarta, 2012

Diterbitkan oleh:  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi, Surakarta  
Jl. Letjen Sutoyo  
Mojosongo - Surakarta  
Jawa Tengah

Diterbitkan tahun 2012

---

ISBN 978-602-17281-2-3



Desain sampul dan tataletak: arifW  
Dicetak oleh swarakan!, Yogyakarta  
Isi di luar tanggung jawab percetakan

# Daftar Isi

## Kata Sambutan

1. Dekan Fakultas Farmasi USB v
2. Wakil Rektor II Bidang Keuangan USB  
Surakarta vi
3. Ketua panitia vii

## Makalah Diskusi Panel

### A. Prabowo

Pengawasan Obat oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan - Bagaimana dengan Obat Off Label

1

### Prof Dr Iwan Dwiprahasto

Penggunaan Obat Off-Label

5

### Suharjono

Mekanisme Aksi Kerja Obat Off Label dalam Bidang Pediatri dan Geriatri

11

## Makalah Peserta

### Jamilah Sarimanah, Theresia Neot, Tessa Chrisma Putra Pellondou, R.A.Oetari

*Pola Peresepan Obat di Apotik Asri, Klaten Tahun 2008*

17

### Ismi Rahmawati, Nuraini Harmastuti

Uji Aktivitas Antibakteri Seri Senyawa Turunan Kalkon pada Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi*

21

### Fitriati Y., Merari J., Herdwiani W

Seduhan Coklat Mempengaruhi Profil Farmakokinetika Paracetamol

26

### Agnes Sri Harti, Heni Nurkusumawati, Estuningsih

Uji Aktivitas Antijamur Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*) untuk Pencegahan Kandidiasis

30

### Iswandi, Puji Lestari, Nuraini Harmastuti

Pengaruh Suhu terhadap Kadar Vitamin B1 dalam Kacang Tanah secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)

37



# Sambutan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Ketua Yayasan Pendidikan Setia Budi, yang kami hormati

Rektor Universitas Setia Budi, yang kami hormati

Segenap civitas akademika Fakultas Farmasi, yang kami hormati

Para Pembicara Drs. Agus Prabowo, M.Si., Apt, Prof. dr. Iwan Dwi Prahasto, M.Med.Sc, Ph.D. DR. Suharjono, MS., Apt yang saya hormati

Bapak / Ibu serta saudara / i Peserta Seminar

*Assalamu'alaikum Wr. Wb*

Alhamdulillah Puji Syukur kita panjatkan kepada Allah SWT yang diberikan kepada kita semua sehingga dapat terselenggaranya acara Seminar Nasional Fakultas Farmasi dengan tema: "Bijaksanakah penggunaan obat off label dalam aplikasi klinik?" Yang diselenggarakan oleh Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi dapat terselenggara pada hari ini, 14 Juli 2012.

Hadirin yang saya hormati,

Sebagai institusi pendidikan, Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi mempunyai tanggung jawab untuk memberikan sumbangan kepada Bangsa dan Negara tercinta ini memfasilitasi memberikan informasi terkini dalam perkembangan ilmu dan teknologi di bidang farmasi khususnya dan di bidang kesehatan pada umumnya. Selain itu juga hasil pemikiran – pemikiran baru dapat dipublikasikan sehingga dapat bermanfaat bagi kita semua.

Seminar Nasional ini merupakan agenda tahunan dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi diharapkan kepada civitas akademika baik dari dalam maupun dari luar serta para praktisi – praktisi dapat mempersiapkan diri dalam mempublikasikan hasil-hasil penelitiannya. Hasil penelitian dapat berupa bidang farmasi maupun bidang kesehatan lainnya yang dapat bermanfaat bagi bangsa dan Negara ini. Dengan adanya publikasi hasil penelitian dari berbagai peneliti maka permasalahan – permasalahan utama bangsa ini terutama di bidang farmasi pada khususnya dan kesehatan pada umumnya dapat terjawab dan dapat bermanfaat bagi kita semua.

Saya ucapkan terimakasih kepada panitia yang telah mempersiapkan acara ini dengan sebaik mungkin yang telah mengambil tema "Bijaksanakah penggunaan obat off label dalam aplikasi klinik?". Tema yang diambil pada seminar ini sudah tepat. Karena masyarakat umum selalu dihantui dengan amankah obat yang saya konsumsi? Tepat indikasikan obat yang saya konsumsi? Maka pada kesempatan ini dapat mengupas tuntas dari segi aman, tepat obat, tepat dosis, tepat pasien dan terhindar dari efek samping yang berbahaya bagi pasien.

Pada kesempatan ini saya juga mengucapkan terima kasih kepada civitas akademika Universitas Setia Budi serta pihak lain yang telah membantu terselenggaranya kegiatan Seminar Nasional ini. Besar harapan kami semoga hasil Seminar Nasional ini dapat bermanfaat dan dapat menyumbang saran hasil – hasil pemikiran peneliti kepada bangsa dan Negara. Dan semoga di tahun – tahun ke depan para peneliti dapat mempersiapkan diri untuk mempublikasi hasil karya dan hasil sumbang pikirannya..

Akhir sambutan ini, saya ucapkan selamat datang dan selamat mengikuti acara Seminar Nasional Fakultas Farmasi ini semoga dapat bermanfaat bagi kita semua. Apabila adanya kekurangan dalam pelaksanaan Seminar Nasional ini ijin kami menyampaikan permohonan maaf. Sekali lagi kami ucapkan selamat berseminar mudah – mudahan hasilnya dapat bermanfaat bagi kita semua. Amien.

*Wassalamu'alaikum Wr Wb.*

Surakarta, 14 Juli 2012

Dekan Fakultas Farmasi USB

Prof. Dr. R.A Oetari, SU. Apt

# Sambutan Wakil Rektor II Bidang Keuangan Universitas Setia Budi

Yang terhormat :

Rekan-rekan Wakil Rektor Universitas Setia Budi,

Dekan Fakultas Farmasi atau yang mewakili yang saya hormati.

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi atau yang mewakili

Para pembicara Drs. Agus Prabowo, M.Si., Apt, Prof. dr. Iwan Dwi Prahasto, M.Med.Sc, Ph.D. DR. Suharjono, MS., Apt yang saya hormati

Tamu undangan yang saya hormati

Peserta Seminar Nasional yang berbahagia.

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga pada hari ini kita dapat berkumpul dalam acara Seminar Nasional dengan tema : "Bijaksanakah penggunaan obat off label dalam aplikasi klinik?" yang diselenggarakan oleh Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Hadirin yang saya hormati.

Kondisi Pengobatan Klinik yang berkembang saat ini, sudah tentu merupakan suatu tantangan bagi Farmasis agar dapat mengembangkan obat-obat sehingga dapat menghadirkan suatu obat yang bermutu, obat yang aman dan obat yang berkhasiat yang didukung dengan data-data ilmiah yang dapat dipertanggung jawabkan. Kami dari pihak rektorat mendorong fakultas farmasi untuk senantiasa ikut berperan aktif dalam pengembangan pengobatan dengan memfasilitasi penyampaian informasi-informasi terkini melalui kajian-kajian ilmiah dari para pakar yang berkompeten seperti pada seminar hari ini. Kami mendukung inisiatif Dekan Fakultas Farmasi USB berikut jajarannya khususnya Program Profesi Apoteker yang dengan jeli mengangkat pengobatan off-label sebagai tema dalam Seminar Nasional yang dibahas dari berbagai aspek baik dari segi keamanan maupun klinis dengan mengundang pembicara dari kalangan Praktisi dokter di RS dan regulator dari BPOM maupun Akademisi.

Pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih kepada Drs. Agus Prabowo, M.Si., Apt, Prof. dr. Iwan Dwi Prahasto, M.Med.Sc, Ph.D. DR. Suharjono, MS., Apt yang telah berkenan menjadi pembicara dalam seminar Nasional ini.

Kami berharap hasil Seminar hari ini bisa bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan bermanfaat bagi masyarakat luas pada umumnya. Kami ucapkan selamat mengikuti acara Seminar Nasional Fakultas Farmasi ini. Teruslah berkarya, teruslah melahirkan penelitian-penelitian yang berguna bagi masyarakat. Dan semoga apa yang hari diperoleh akan berguna di masa datang.

Akhir kata, Selamat mengikuti seminar

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Wakil Rektor II

Yuni Kristianto, SE, MM.

# Sambutan

## Ketua Panitia Seminar Nasional

*Bismillahirrahmanirrahim*

Yang terhormat

Wakil Rektor II Universitas Setia Budi

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi atau yang mewakili

Para pembicara Drs. Agus Prabowo, M.Si., Apt, Prof. dr. Iwan Dwi Prahasto, M.Med.Sc, Ph.D. DR. Suharjono, MS., Apt yang saya hormati

Peserta Seminar dan Para Pemakalah yang saya banggakan

Tamu undangan yang berbahagia

*Assalamu'alaikum Wr.Wb*

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SAW atas limpahan rahmat, taufiq dan hidayahnya sehingga kita sekalian dapat hadir pada pagi hari yang cerah ini dalam rangka Seminar Program Profesi Apoteker dengan tema

Seminar ini merupakan agenda rutin tahunan yang bertujuan selain menumbuhkan iklim suasana akademis yang ilmiah dan juga sebagai media transfer pengetahuan, hasil-hasil penelitian terbaru dari para pakar, praktisi, dan peneliti seputar materi yang menjadi pembahasan pada seminar kali ini.

Tema yang kita usung dalam seminar kali ini adalah "Bijaksanakah penggunaan obat off label dalam aplikasi klinik?" Latar belakang pemilihan tema dikarenakan Penggunaan obat off-label yang cukup tinggi pada terapi. Off-label adalah penggunaan obat di luar indikasi yang disetujui oleh lembaga yang berwenang. Bagi sejawat apoteker, pengetahuan tentang obat-obat off-label sangat penting untuk memahami pengobatan seorang pasien. Jika dijumpai suatu obat yang nampaknya tidak sesuai indikasi, sebaiknya tidak serta merta menyatakan bahwa pengobatan tidak rasional, karena bisa jadi ada bukti-bukti klinis baru mengenai penggunaan obat tersebut yang belum dimintakan persetujuan dan masih dalam tahap investigational. Sejawat apoteker dan calon apoteker perlu memperluas wawasan dan selalu meng-update pengetahuan mengenai obat-obat baru maupun bukti-bukti klinis baru yang sangat cepat perkembangannya. Dengan berbagai permasalahan yang ada, diharapkan melalui seminar ini ada tambahan informasi mengenai penggunaan dan permasalahan obat off-label.

Untuk itu mari kita manfaatkan kesempatan langka ini semaksimal mungkin untuk saling berdiskusi, bertukar informasi dan menggali pengetahuan sedalam-dalamnya dari para pembicara yang sangat kompeten dibidangnya yang sengaja kami undang.

Pada kesempatan yang baik ini kami menyampaikan ucapan terimakasih kepada Rektor Universitas Setia Budi, Dekan Fakultas Farmasi yang telah memberi kesempatan terlaksannya seminar hari ini, Bapak/Ibu Pembicara yang telah menyempatkan waktu berbagi ilmu, Peserta Seminar dan Pemakalah atas kontribusinya, sponsor dan pihak-pihak lain yang tidak bisa kita sebutkan satu per satu terima kasih atas kerja samanya dan dukungannya sehingga dapat terwujud Seminar Nasional pada hari ini. Seluruh Panitia yang sudah bekerja keras demi lancarnya kegiatan seminar ini.

Kami percaya seminar yang diselenggarakan masih jauh dari sempurna dan masih banyak kekurangan. Saran, kritik dan masukan sangat kami harapkan untuk perbaikan pelaksanaan seminar di masa datang.

Akhirnya kami sampaikan selamat mengikuti acara ini, Insya Allah bermanfaat bagi kita semua.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb*

Surakarta, 14 Juli 2012

Ketua Panitia

Titik Sunarni, M.Si, Apt.



Diskusi Panel



# Pengawasan Obat oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan

## Bagaimana dengan Obat Off Label

**A. Prabowo.**

### Pendahuluan

Pembangunan kesehatan merupakan bagian integral dari pembangunan nasional. Untuk mempercepat keberhasilan pembangunan tentu kita sebagai insan kesehatan sepakat kalau keberhasilan pembangunan kesehatan harus sukses menjadi penjur. Kenapa demikian, karena pada masyarakat yang sehat dapat ditemukan Sumber Daya Manusia yang hebat.

Keberhasilan pembangunan kesehatan tentu dapat diukur melalui indikator-indikator yang telah ditetapkan pemerintah dalam sistem kesehatan nasional dan indikator MDG's. Target yang ingin dicapai telah ditetapkan baik secara nasional maupun masing-masing provinsi, kabupaten dan kota. Dalam program kesehatan yang dilaksanakan terbagi dalam kelompok peningkatan kesehatan, pencegahan penyakit, penyembuhan penyakit dan pemulihan kesehatan.

Dalam program kesehatan, Obat merupakan produk yang memiliki intervensi yang luas. Selain sebagai produk yang berhubungan dengan masalah kesehatan, obat mempunyai hubungan dengan pembangunan ekonomi. Berkenaan dengan hal tersebut pengelolaan Obat yang baik akan bermanfaat dalam keberhasilan kesehatan sekaligus pembangunan ekonomi.

Dalam kesempatan ini, saya mendorong agar para profesi Apoteker memahami, dan dapat menciptakan peluang dan tantangan yang lebih besar dan mulia melalui apa yang kita kenal sebagai "Obat".

### Obat

Obat, dalam undang-undang kesehatan didefinisikan "Obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi, untuk manusia". dalam undang-undang tersebut obat merupakan bagian dari sediaan farmasi bersama-sama dengan bahan baku obat, obat tradisional dan kosmetik.

Dengan melihat batasan tersebut, dapat kita ambil pengertian bahwa yang ada dalam sediaan obat bisa terdapat satu atau lebih komponen bahan yang mempunyai pengaruh farmakologi baik langsung maupun tidak langsung. Peran yang dapat dimainkan oleh obat dalam kesehatan cukup banyak yaitu: mulai dari diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi.

Sangat strategis peran obat dalam dunia kesehatan. Karena hal tersebut tentu peran yang mulia tersebut harus dijaga oleh seluruh sumber daya manusia di bidang kesehatan. Banyak profesi kesehatan, yang sesuai peraturan perundangan ditugaskan untuk mengelola obat paling besar dibebankan

kepada para Apoteker, dalam hal keterbatasan Apoteker yang dimiliki, beberapa peraturan meminta peran tenaga teknis farmasi, dokter untuk hal-hal tertentu dan bidan.

Tugas mulia yang dipercayakan Pemerintah kepada Apoteker tentu dapat dimanfaatkan oleh para apoteker untuk mengabdikan kepada negara dan masyarakat serta ibadah kepada Tuhan Allah yang Maha Pengasih.

Pemerintah telah membuat aturan terkait dengan kesehatan, obat, dan tenaga kesehatan termasuk penyiapan/pengadaan tenaga kesehatan. Jika kesemuanya dijalankan secara sinergis pasti masyarakat akan terjaga kesehatannya secara optimal.

Sebagai produk yang dapat digunakan dalam pelayanan kesehatan, undang-undang telah memberi kesempatan produk obat tradisional untuk digunakan dalam menjalankan pelayanan kesehatan. Yang mana yang baik diantara dua produk tersebut, tentu bukti ilmiah yang mampu menjawabnya. Tentu apoteker sebagai warga dalam profesi kesehatan dapat mengambil peran utama untuk menentukan pilihan. Masalah kesehatan dari waktu ke waktu mengalami pergeseran secara signifikan karena keberhasilan penanganan terhadap masalah potensial saat itu. Tentu hal

tersebut harus disambut gembira oleh para apoteker dengan semangat kreatif, inovatif, profesional dan taat hukum.

## Bagaimana Memperoleh Obat

Obat sebagai produk yang digunakan dalam program kesehatan, tentu harus dihasilkan dari berbagai proses yang didasarkan kepada hal-hal yang ilmiah. Hal tersebut utama karena orang yang diintervensi umumnya mempunyai kondisi yang tidak optimal bahkan cenderung dibawah standar sistem metabolisme.

Obat harus dibuat menggunakan bahan-bahan yang memenuhi standar obat. Berbicara bahan baku dan bahan penolong dalam proses pembuatan obat haruslah bahan yang mempunyai sifat yang spesifik secara farmakologi. Untuk mendapat bahan dimaksud tentu proses sintesa, isolasi, dan uji klinik akan mewarnainya. Tentu apoteker perlu bertanya pada diri masing-masing sampai dimana peran saya untuk menyiapkannya guna menghadapi masalah kesehatan yang sekarang terjadi, dan kemungkinan yang akan datang terjadi.

Setelah bahan-bahan tersedia, tentu formulasi dari bahan-bahan menjadi sediaan obat menjadi hal yang sangat diperlukan, agar sediaan obat yang dihasilkan mempunyai efek farmakologi sesuai dengan permasalahan penyakit dan model pengobatan yang digunakan. Hal tersebut tentu tidak mandeg apa yang sekarang ada, namun inovasi harus dikembangkan agar penggunaan obat memberikan hasil optimal sesuai tujuan pengobatan, efisien dan efektif.

Tentu formula yang sudah ditetapkan melalui berbagai penelitian dan uji, harus diproduksi dengan memperhatikan efisien dan efektivitasnya. Untuk itu harus dilakukan proses produksi yang baik terkini. Dalam rangkaian proses tersebut meliputi aspek-aspek:

### Aspek-aspek cara produksi obat yang baik

- Manajemen Mutu
- Personalia
- Bangunan dan fasilitas
- Peralatan
- Sanitasi dan higiene
- Produksi
- Pengawasan mutu
- Inspeksi diri dan audit mutu
- Penangan keluhan terhadap produk, penarikan kembali produk dan produk kembalian
- Dokumentasi
- Pembuatan dan analisis berdasar kontrak
- Kualifikasi dan validasi
- Anek 1. pembuatan produk steril

- Anek 2. produksi produk biologis
- Anek 3. Pembuatan gas medisinal
- Anek 4. Pembuatan inhalasi dosis terukur bertekanan
- Anek 5. Pembuatan produk darah
- Anek 6. Pembuatan obat inhalasi untuk uji klinik
- Anek 7. sistem komputerisasi

Sebagai apoteker tentu harus pahn dengan car produksi obat yang baik tersebut.

Obat yang dihasilkan melalui proses cara produksi yang baik selanjutnya harus dijaga dengan baik agar saat obat sampai ditangan pasien untuk digunakan, tetap mempunyai sifat seperti saat produk tersebut diteliti saat formulasi dan selesai produksi sediaan obat.

Terkait hal tersebut, pemerintah telah memberikan pedoman bagaimana manajen penegelolaan obat di apotik, di rumah sakit dan cara distribusi obat yang baik.

## Pengawasan Obat

Obat sebagai produk yang memiliki kemuliaan, kadang dipandang orang sebagai hal yang seksi merangsang orang keluar dari tuntunan baik yang telah tertanam dalam jiwa dan hatinya. Tentu pemerintah tidak rela rakyatnya terjerumus kepada hal-hal yang tidak baik. Oleh karena itu langkah pengawasan dilakukan. Konsep Pengawasan yang dikembangkan bahwa pengawasan dilakukan melalui 3 pilar yaitu pengawasan yang dilakukan pelaku usaha; pengawasan yang dilakukan pemerintah; dan pengawasan yang dilakukan pemerintah. Terkait dengan waktu, pengawasan dilakukan saat produk belum beredar dan pengawasan dilakukan saat produk beredar.

Tentu pengawasan terhadap produk yang tergolong ilmiah dan sekaligus mempunyai hubungan dengan perekonomian tidak sederhana, oleh karena itu tenaga yang terlibat haruslah menyiapkan dirinya sebagai tenaga kompeten, profesional dan inovatif. Kadang pengawasan diartikan sebagian orang, untuk mencari kesalahan. Padahal dalam manajemen pengawasan merupakan kegiatan yang tidak dapat dipisahkan dari seluruh proses, guna memberikan ketahanan dari berbagai kendala dan hambatan yang sekaligus dapat digunakan sebagai masukan untuk memperoleh keunggulan. Paling tidak dapat kita simpulkan empat tujuan dilakukan pengawasan yaitu: melindungi masyarakat konsumen; melindungi profesi dan pelaku usaha; menjaga mutu produk dan meningkatkan daya saing; dan akan menjadikan pertumbuhan ekonomi yang terukur.

Terkait dengan permasalahan obat, Presiden telah menerbitkan Kepres No. 103 tahun 2001, tentang

kedudukan, tugas, fungsi, kewenangan, susunan Organisasi dan tata kerja LPND, diubah dengan Kep Pres No. 3 tahun 2002. Dalam keputusan tersebut, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) dibentuk dan diberi tugas melaksanakan tugas pemerintah di bidang pengawasan Obat dan Makanan sesuai ketentuan peraturan perundangan yang berlaku. Dengan tugas yang telah ditetapkan, Badan POM membentuk Balai Besar dan Balai POM di setiap ibukota provinsi sebagai unit pelaksana teknis.

Dalam melaksanakan tugasnya Badan POM menetapkan Surat Keputusan Kepala Badan POM No.: HK.04.01.21.11.10.10509, tanggal 03 November 2010 tentang Penetapan Visi dan Misi Badan POM. Adapun Visi dan Misi tersebut:

#### **Visi:**

Menjadi institusi pengawas obat dan makanan yang inovatif, kredibel, dan diakui secara internasional untuk melindungi masyarakat.

#### **Misi:**

- Melakukan pengawasan **premarket** dan **post market** berstandar internasional.
- Menerapkan sistem manajemen mutu secara konsisten.
- Mengoptimalkan kemitraan dengan pemangku kepentingan di berbagai lini.
- Memberdayakan masyarakat agar mampu melindungi diri dari obat dan makanan yang berisiko terhadap kesehatan.
- Membangun organisasi pembelajar (**learning organization**).

Selain menetapkan visi dan misi, Badan POM telah menetapkan grand strategy dengan Surat Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI No. HK.00.05.21.1732 Tahun 2008, tentang Grand Strategy Badan Pengawas Obat dan Makanan terdiri dari 4 (empat) pilar, yaitu:

- Memperkuat Sistem Regulatori Pengawasan Obat dan Makanan.
- Mewujudkan Laboratorium Badan POM yang handal.
- Meningkatkan Kapasitas Manajemen BPOM
- Memantapkan jejaring lintas sektor dalam pengawasan Obat dan Makanan.

Badan Pengawas Obat dan Makanan telah mengembangkan budaya organisasi yang merupakan nilai-nilai luhur yang

harus diyakini oleh setiap insan anggota organisasi dalam melaksanakan tugas dan fungsinya untuk mencapai misi dan visi organisasi yang telah ditetapkan bersama. Adapun nilai-nilai luhur tersebut adalah: profesional, kredibel, cepat tanggap, kerja sama tim dan inovatif.

Pengawasan dilakukan sejak produk dalam persiapan produksi, sejak industri melakukan persiapan membangun harus sudah memperhitungkan hal-hal yang terkait dengan jaminan mutu, keamanan dan manfaat produk yang bakal diproduksi. Dengan demikian produk yang nanti diproduksi sudah dipersiapkan mulai tata ruang yang efisien produktif dan tidak ada saling ganggu antara kondisi didalam ruang produksi dengan lingkungan diluar ruang produksi. Kegiatan tersebut dikenal dengan penerapan cara produksi yang baik terkini. Pengawasan dilakukan pula terhadap langkah-langkah dalam proses produksi, sampai produk jadi yang siap dipasarkan.

Formulasi, rancangan label dan kemasan menjadi bagian dalam penilaian produk sediaan obat. Diharapkan berbagai langkah pengawasan yang dilakukan pihak industri secara intensif saat proses produksi dan pengawasan periodik yang dilakukan oleh Badan POM mampu menjaga mutu, keamanan dan manfaat produk. Dengan proses jaga mutu yang bagus diharapkan produk obat yang dihasilkan oleh industri obat di Indonesia terpercaya oleh pelanggan (dokter, apoteker, pasien) dimanapun berada. Rangkaian proses yang berjalan baik sehingga setiap tahapan selalu menghasilkan tahapan produk yang yang memenuhi ketentuan secara keseluruhan dapat menjadikan terjadinya efisiensi.

Produk yang sudah didistribusikan dari industri sampai produk ada di tempat pelayanan obat (apotik, farmasi rumah sakit, pelayanan obat puskesmas) ataupun toko obat berijin dilakukan pengawasan. Pengawasan yang dilakukan secara profesional dapat mencegah tersalurkan dan diserahkannya obat tidak memenuhi persyaratan. Teknik pengawasan agar perlindungan mutu obat terjaga secara optimal dikembangkan terus untuk mencegah terjadinya gangguan terhadap produk obat beredar.

Untuk menjaga obat beredar agar terjaga mutu, keamanan dan manfaatnya, dilakukan pengawasan asal keberadaan obat dimaksud, kebenaran dokumen, cara dan tempat penyimpanan baik di gudang maupun proses pendistribusianya. Pengawasan dimaksud harus dilakukan pertama oleh para profesional pengelola obat tersebut. Tanpa peran benar dan baik dari para profesional obat diragukan kebenarannya. Pengawasan yang dilakukan oleh Badan POM sangat dipengaruhi oleh data tingkat keamanan obat dari pengawasan yang telah dilakukan.

Semakin baik manajemen jaga mutu yang dilakukan oleh apoteker pengelola, frekuensi pengawasan akan diturunkan, sedang bila jaminan keamanan rendah maka frekuensi akan ditingkatkan.

Pengawasan obat yang dilakukan oleh Badan POM, mempunyai empat tujuan yang saling terintegrasi, agar obat yang dibeli, disimpan, dijual atau diserahkan kepada konsumen/pasien dalam kondisi bermutu aman dan bermanfaat. Sehingga pengawasan akan dilakukan selengkap mungkin.

## Bagaimana Obat Off Label

Penggunaan obat sangat dipengaruhi oleh diagnosa yang ditegakkan oleh tenaga medis. Jika diagnosa terhadap penderita benar maka pemilihan obat akan relatif lebih tepat, tentu harus didukung dengan semangat penggunaan obat secara rasional. Dalam pengobatan penyakit, tentu targetnya adalah sembuh. Kapan dikatakan sembuh, jika diagnosa dapat menemukan penyebab penyakit maka penyakit dapat disembuhkan dengan obat yang tepat. Namun bila diagnosa hanya menemukan gejala maka pengobatan hanya untuk menghilangkan gejala. Disamping karena diagnosa yang tidak sampai menemukan penyebab penyakit, kadang pengobatan melakukan model memberikan obat yang tidak tepat dengan gejala maupun penyebabnya. Tentu itu semua pertama harus dijaga oleh masing-masing profesi terkait.

Pengawasan penggunaan obat yang tidak sesuai dengan yang tertulis dilabel bukan merupakan pengawasan yang khusus, namun hal tersebut merupakan rangkaian utuh pelaksanaan pengawasan untuk menjamin keselamatan baik pasien maupun profesi yang menanganinya. Kenapa demikian, karena profesi pemberi pelayanan yang merugikan pelanggan/pasien, bila diadukan dan terbukti dapat dikenakan sanksi mulai ganti rugi, denda maupun pidana. Bagaimana memperhitungkannya, tentu dipertimbangkan terhadap kerugian yang diderita.

Perlu menjadi perhatian para profesi, bahwa kelalaian adalah tanggung jawab individu profesi atau siapapun yang menyerahkan obat. Jangan sampai beranggapan bahwa takut penyimpanan karena ada Badan POM. Jaga mutu adalah wajib bagi setiap penjual produk ataupun jasa.

## Obat dalam Pembangunan Ekonomi

Obat merupakan komoditi khusus, sehingga pengawasan dan pembinaannya mulai dari produksi ditugaskan kepada kementerian kesehatan. Meski demikian, obat tetap mempunyai andil besar terhadap pertumbuhan ekonomi.

Dilihat dari serapan tenaga kerja, sangat banyak tenaga yang diperlukan untuk mengelolanya. Sektor produksi yang jumlah industri obat lebih 300, industri obat tradisional besar dan kecil lebih dari 1000, tentu membutuhkan tenaga kerja yang cukup banyak dari berbagai kompetensi. Sektor distribusi terdapat ribuan importir/ekportir, pedagang besar / distributor termasuk gudang farmasi milik pemerintah juga membutuhkan tenaga ratusan ribu. Pada pelayanan baik di rumah sakit, puskesmas balai pengobatan, apotik dan toko obat demikian juga. Berarti keberadaan obat dapat membuka peluang kerja yang sangat besar.

Kegiatan pemasaran obat mulai dari industri, bahkan petani bila itu terkait obat tradisional, sampai di pelayanan penjualan langsung kepada pasien, transaksi yang terjadi menghasilkan banyak uang bergerak disana. Dalam setiap bergerak uang tentu akan terjadi pertumbuhan ekonomi. Semakin cepat frekuensi pergerakan uang maka pertumbuhan ekonomi menjadi semakin besar.

Dari dua hal tersebut diatas, pemerintah akan memperoleh pertumbuhan pajak yang baik. Dengan demikian sistem pengelolaan obat yang dijaga dengan baik akan memberikan tingkat kepercayaan konsumennya menjadi tinggi. Berarti upaya menjaga jaminan mutu obat mulai dari produsen sampai pelayanan kepada pengguna merupakan bagian dari perjuangan dalam pembangunan. Tentu para profesional sepakat dan akan mengendalikan diri dari pelacuran profesi hanya sekedar keuntungan sesaat yang membahayakan orang lain.

## Penutup

Obat merupakan bagian yang tidak dapat dipisahkan dari sistem pembangunan kesehatan. Tempat yang sangat strategis tersebut, telah dijaga melalui syarat kompetensi yang harus dipenuhi dalam mengelola, syarat dalam proses produksi, distribusi, dan pelayanan.

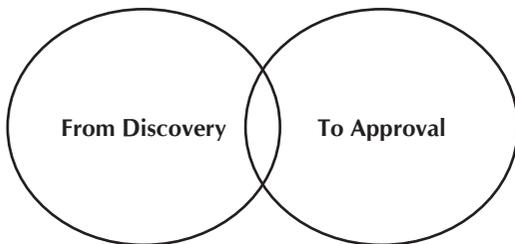
Dengan kita secara sinergis melakukan perbaikan, maka keunggulan dalam pengelolaan obat akan menjadi kenyataan. Kemandirian obat bagi suatu negara besar setingkat Indonesia adalah suatu potensi yang sangat luar biasa.

Selamat mengikuti seminar, semoga menjadi insan kesehatan yang inovatif dan menjadi bagian dari usaha menjadikan Indonesia yang unggul.

# Penggunaan Obat Off-Label

Prof Dr Iwan Dwiprahasto dan Erna Kristin

Obat dari penemuan sampai ijin edar memiliki fase yang sangat panjang, ada bagian yang kadang sebelum disetujui edar beberapa obat yang digunakan dimasyarakat ternyata memiliki khasiat yang berbeda sehingga digunakan sebagai obat off-label karena secara khasiat tidak sesuai dengan ijin edarnya.



## Tujuan Legislasi dan Regulasi Obat

- Menjamin keamanan, khasiat dan mutu obat serta akses bagi masyarakat luas
- Menjamin ketepatan informasi obat tersedia untuk publik
- Arah dan Orientasi Legislasi dan Regulasi pada Kebijakan
- Publik a.l dengan pengaturan posisi fungsi pemerintah
- Pengawasan seluruh kegiatan bidang obat secara
- Komprehensif (*full spectrum*) untuk kepentingan publik
- Pada saat obat dibuat di industri farmasi, Obat dibuat dengan sistem legal sesuai dengan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik. Yang diawasi dan dikontrol oleh BPOM (Badan Pengawasan Obat dan Makanan. Di Industri sendiri pengawasan mutu di lakukan oleh QC/ QA (Quality Control/Quality Assurance)
- Aspek legal juga dilakukan saat pendistribusian obat dengan CDOB (Cara Distribusi Obat yang Baik) di sarana distribusi. Sarana distribusi harus memiliki sertifikat CDOB dari BPOM untuk dapat melakukan pendistribusian obat ke Rumah Sakit, Apotek ataupun ke toko obat.
- Keamanan, Keabsahan dan mutu obat juga dijamin dengan sistem legal yang ketat dengan peraturan-peraturan bagaimana obat bisa sampai ke pasien dengan benar. Rumah sakit dan Apotek berhak mengedarkan obat resep dan obat bebas. Toko obat hanya mengedarkan obat bebas. Rumah Sakit dan Apotek harus memiliki Apoteker yang bertanggung jawab dalam Penggunaan obat yang berkualitas dan rasional pada masyarakat.

## Kebijakan Obat Nasional 2006 KONAS 2006 (SK MENKES NO 189/MENKES/SK/III/2006

### Tujuan

- Ketersediaan, pemerataan, dan keterjangkauan obat esensial
- Keamanan, khasiat dan mutu semua obat yang beredar serta penggunaan obat yang rasional.
- Masyarakat terlindung dari salah penggunaan dan penyalahgunaan obat

## Rangkaian Dinamika Obat

Obat dilakukan penjaminan Khasiat, Keamanan, mutu dan keabsahan dengan sistem legal yang kuat.

- Obat sebelum dibuat di Industri Farmasi dilakukan melalui penelitian yang panjang dan biaya besar meliputi penelitian khasiat, keamanan dan mutu suatu produk sediaan obat. Obat dapat memiliki izin edar melalui persetujuan badan yang berwenang.

## Sistem Regulatori Bidang Obat secara Menyeluruh

- **Tahap Pengembangan**
  - Melindungi hak dan keamanan dari subjek uji klinik
  - Meningkatkan kepatuhan terhadap ketentuan yg berlaku
  - Evaluasi protokol UK dan audit pelaksanaan UK sesuai GCP (CUKB)

- **Tahap persetujuan ijin edar**
  - Evaluasi data uji preklinik dan klinik utk menunjang efikasi/khasiat dan keamanan Evaluasi data mutu
  - Evaluasi profil efek samping/keamanan
  - Konsistensi standar mutu untuk 3 batch/lot berurutan (vaksin)
  - Profil penggunaan
- **Tahap produksi**
  - Sertifikasi GMP (CPOB) pra-produksi
  - Inspeksi / audit
  - kepatuhan thd GMP (CPOB)
- **Tahap distribusi**
  - Inspeksi sesuai GDP (CDOB)
  - Penyelidikan /Investigasi
  - keabsahan
- **Penggunaan**
  - Monitoring mutu
  - MESO/KIPI

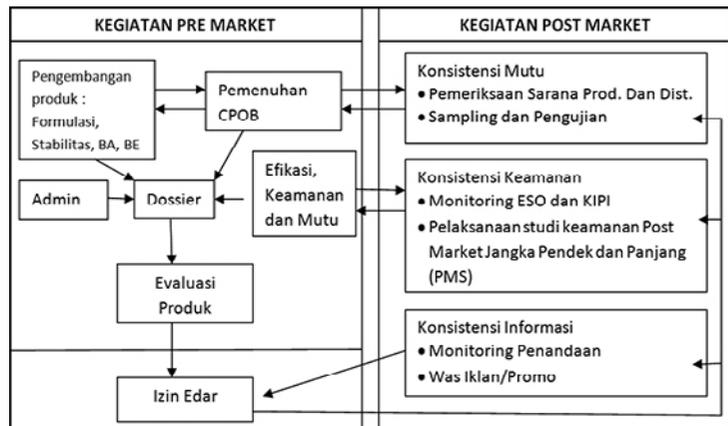
**Kategori Registrasi & Penilaian Obat**

- Obat baru adalah Zat aktif baru, Indikasi baru Bentuk sediaan/rute pemberian baru
- Obat Copy adalah obat dengan Zat aktif yang sudah terdaftar
- Produk biologi adalah Vaksin, imunosera, produk darah

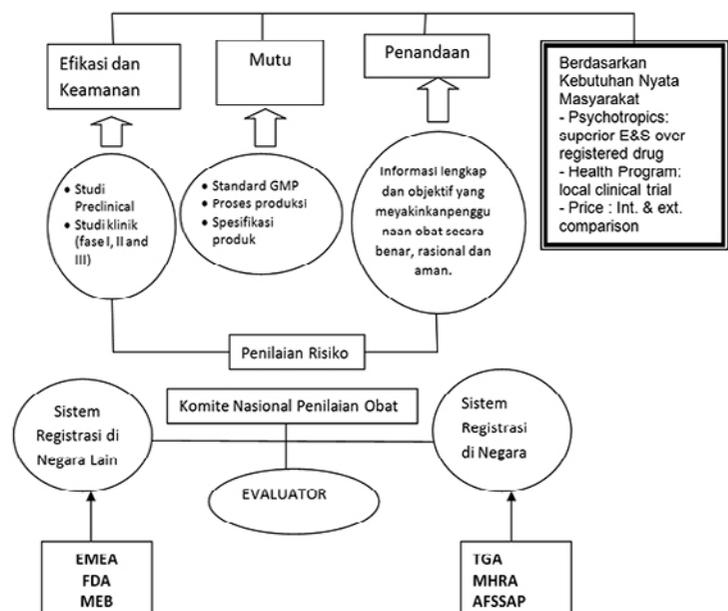
**Komite Nasional Penilai Obat Jadi (KOMNAS POJ)**

- Terdiri dari pakar berbagai bidang, yaitu farmakologi klinik, farmasi, biologi dan klinisi terkait
- Direkrut dari universitas dan institusi terkait lainnya
- Menandatangani pernyataan independensi (tidak ada conflict of interest)
- Melakukan pertemuan secara berkala untuk membahas hasil evaluasi efikasi, keamanan dan mutu obat
- Bersama Badan POM menetapkan approval atas pengajuan registrasi obat jadi

**Keterkaitan Kegiatan Pre- dan Post-Market**



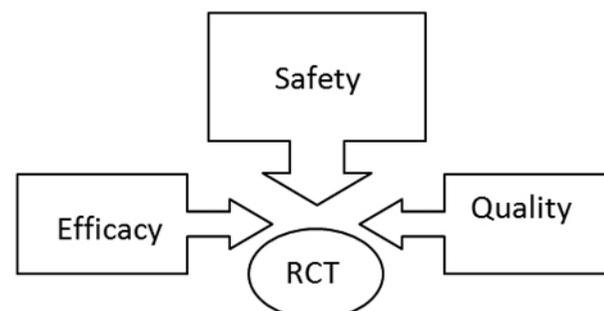
**Kriteria Penilaian Obat**



**Phases of Clinical Trials**

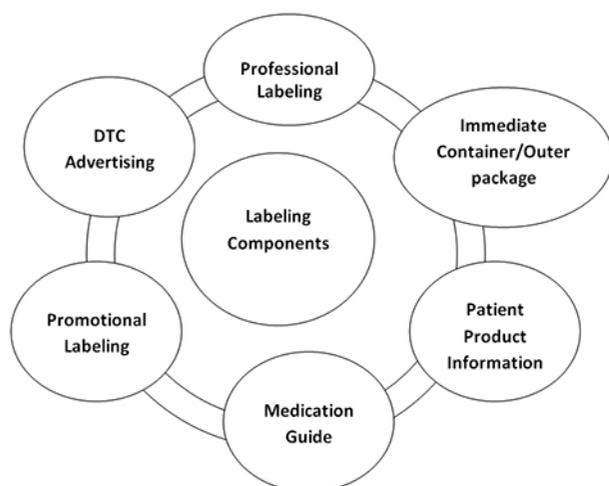
- Phase I: Small sample [20-80]
- Phase II: larger group [100-300]
- Phase III: 1,000-3,000
- Phase IV: Done after rx/tx has been Marketed

Obat baru yang sudah melalui uji klinik dan disetujui badan POM dapat digunakan di populasi.



## Prescription Drug Labeling

- Animal data when necessary for safe and effective use
- Informative, accurate, not promotional or misleading
- Based on human experience
- Animal data when necessary for safe and effective use



- **Description**  
name, dosage form, ingredients, sterility, class, structure)
  - Animal pharmacology
  - Clinical Pharmacology
  - Clinical Studies
  - Indications and Usage
  - Contraindications
  - Warnings
- **Precautions**
  - General precautionary information
  - Drug interactions; carcinogenicity, mutagenesis, fertility;
  - Pregnancy/ nursing mothers;
  - Special Populations – pediatric, geriatrics
- **Adverse Reactions**
- **Drug Abuse and Dependence**
- **Overdose**
- **Dosage and Administration**
  - How Supplied
  - Preparation for use (shaking)
  - Dose
  - Route or method of administration
  - Frequency of administration
  - Duration of administration
  - Time of administration (e.g., meals)

## Container/Package Labels

- Statement of identity: Established name, Ingredients
- Net quantity of contents: Weight, measure, numerical count, combination
- Statement of usual dosage: “See package insert”
- Rx only: Replaces “Caution, Federal law prohibits dispensing without
- Expiration date
- Name and place of business of manufacturer, packer, or distributor

## Patient Product Information (PPI)

- Extension of professional labeling for the patient
- Distributed to patients when dispensed and includes Important information
- in consumer-friendly language
- May describe benefits, risks, how to recognize risks, dosage and administration
- May Include Special Notices (Boxed Warnings)
- Required for certain drugs
  - oral contraceptives (21 CFR 310.501)
  - estrogens (21 CFR 310.515)
  - progestational drug products (21 CFR 310.516)
- Voluntary for other drugs

## Medication Guides

- Serious and significant public health concern
- Significant risk:benefit issue(s) that may affect patients’ decisions to use, or continue to use the product
- Patient compliance (i.e., adherence to directions for use) is crucial to drugs safety/ effectiveness
- Where additional information could help prevent serious adverse effects
- Where drug would used primarily in an outpatient setting without supervision of health professional
- Brand name
- What is the most important information I should know about (name of drug)?
- What is (name of drug)?
- Who should not take (name of drug)?
- How should I take (name of drug)?
- What should I avoid while taking (name of drug)?
- What are the possible or reasonably likely side effects of (name of drug)?
- Additional headings person

## Promotional Labeling

- Direct-to Consumer (DTC) promotion for purpose to enhance patient awareness of disease states, available therapies, potential side effects

- Includes magazines, newspapers, broadcast (TV/radio), internet dissemination/ advertising of drug information to physicians and patients

### Definisi Off-Label Drug Use

- Digunakan dengan cara yang berbeda (misalnya dengan rute yang berbeda)
- Digunakan dengan dosis yang berbeda dari dosis yang disetujui
- Digunakan untuk penyakit atau kondisi medik yang berbeda

### Mengapa Meresepkan Off Label?

- Studi penggunaan obat untuk di luar indikasi lebih cepat daripada proses approval di USFDA atau Badan POM
- Pada pasien terminal illness, saat semua obat standard tidak respons, dokter memilih bereksperimen dengan cara off label, meskipun sadar bahwa tidak akan berhasil
- Industri mendorong off label, karena untuk mengajukan registrasi usulan indikasi baru perlu melakukan uji klinik yang mahal dan waktu lama

### Contoh penggunaan obat off label

Kelas terapi	Indikasi	Off label use
Antipsikotik	Skizoprenia	Autism, Dementia, DHD
Antihistamin	Alergi	Flu, asma
PIP	GI refluks	Gastritis, iritasi lambung
Albuterol	Antiasma	Batuk yang berat
Gabapentin	Antiseizure	Depression, nerve, pain, migren
Risperidon	Antipsikotik	Dementia, eating, disorder

### Dari Hasil Penelitian

- USFDA, 1991  
56% pasien kanker mendapat obat off label  
33% dari seluruh terapi kanker tergolong offlabel
- Brosgart et al., 1996  
81% pasien AIDS mendapat paling tidak 1 obat yang off-label,  
40% resep untuk indikasi off-label
- Goldberg, 1996  
80-90% pasien anak mendapat obat off-label
- Streater and Moss 1997  
Survei pada > 1000 pasien yang mendapat antidepressants, 56% off label  
Untuk ansietas dan ketergantungan alkohol (meskipun ada dukungan studinya)

- Li and others 1998  
Survei pada 55 dermatologists: semuanya terbiasa meresepkan obat wrote off-label meskipun sadar bahwa itu keliru dan berisiko aspek legal
- Rush, 1998  
Survei pada 731 ibu hamil: 23% diresepkan obat secara off label selama trimester ke 3.

Hampir 1 abad dunia kedokteran berpendapat bahwa ulkus lambung disebabkan oleh makanan dan stres. Pada 1982, Marshall and Warren menemukan penyebab ulkus adalah, *Helicobacter pylori*, (>90%). Rekomendasi terapi: amoxicillin atau tetracylin. Padahal keduanya belum pernah disetujui oleh FDA untuk *Helicobacter pylori*.

**Taxol**, memiliki Indikasi awal: Ca ovarium. Digunakan off label untuk Ca mammae, jauh sebelum akhirnya disetujui oleh USFDA

**Cotrimoxazol** digunakan untuk terapi off label pada pneumonia untuk pasien AIDS, jauh sebelum akhirnya disetujui oleh USFDA. Juga digunakan off label untuk infeksi chlamydia, meningitis, dan sinusitis

722 million total drug mentions (95% CI 611-835 M). 572 million (95%CI 484-661 M) Labeled (79%). 150 million (95%CI 127-174 M) Off-Label (21%). Off-Label Mentions: 42 million (95%CI 36 - 49 M) with strong scientific support (28%). 108 million (95%CI 91 - 124 M) with little/no scientific support (72%). Off-Label use exceeded 50% for 16 (of 160) medications under study

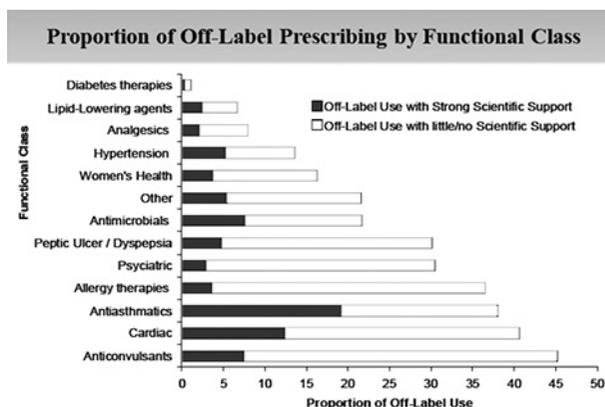


Figure 1. Proportion of Off-Label Medication Use by Functional Class

Drugs with highest proportion Off-Label use	
Gabapentin Anticonvulsants	83%: 20% supp. / 80% no supp.
Amitriptyline (psychiatric: tri-cyclic antidepressant)	79%: 25% supp. / 75% no supp
isosorbide mononitrate (cardiac: nitrate)	75%: 64% supp. / 36% no supp
digoxin (cardiac: dysrhythmia)	66%: 38% supp. / 62% no supp.
risperidone (psychiatric: anti-psychotic)	66%: < 1% supp. / 99+ % no supp.

### Characteristics Predictive of Off-Label Prescription

#### Summary

	RR	95% CI
Generic availability	1,9	(1.0, 3.5)
High degree of DTC	2,0	(1.0, 4.1)
Drug form: topical	0,40	(0.17, 0.91)
Drug age > 15 years	1,8	(1.1, 3.2)

#### Non significant predictors:

manufacturer, frequency of dosing, chronic therapy, drug form (capsule, inhaler), combination drug

#### Summary

- Off-Label Prescription is common in outpatient clinical care
- Most off-label prescription occurs *without* scientific support, but among drug diagnosis combinations that may not necessarily be of great clinical concern
- Off-label prescription varies greatly among specific medications and drug classes
- Few drug-specific characteristics are consistently associated with increased offlabel prescription

### Case Studies

- **SSRI Class Labeling for Anti-Depressant Use in Pediatrics**

#### Case: SSRI Class Labeling

FDA Adverse Event Reporting (AERS) MedWatch-ADHD, Antidepressant Use in ADHD, Public Health Advisory: Suicidality in Children and Adolescents Being Treated with Antidepressant Medications. Class Labeling for Selective Serotonin Uptake Receptor Inhibitors (SSRIs) - SSRI Class Labeling Notification. Black-box warning for all antidepressants used in pediatric indications. FDA Label Change Request to Manufacturers

- **Pregnancy Contraindication for Thalidomide Use in ENL**

#### Case: Thalidomide

Sold (1960s) in Europe for pain-relief and sleeping-aid, never tested for effects in pregnancy. Phocomelia (limb defects) associated with use. Resurgence (1990s) for beneficial side-effects in ENL (Leprosy). Approved by FDA in 1998 for severe debilitating and disfiguring lesions associated with ENL. Unprecedented Regulatory Authority for Distribution. BLACK-BOX Pregnancy Labeling and Special Warnings to patients and prescribers. Tight control of Marketing for Thalidomid (ENL). System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (STEPS)

- **"Fen-Phen" Off-Label Use for Weight-Loss and Obesity**

#### Case: "Fen-Phen" Off-Label Use

Off-Label combination use of two singly approved drugs (Fenfluramine-Phentermine) for treatment for obesity. Cardiac Valvular Abnormalities identified by FDA-MedWatch July, 1997 FDA Public Health Advisory – "Fen-Pen". Black-Box Warning for Fenfluramine in-combination for greater than 3 months can lead to valvulopathy. Wyeth-Ayerst Physician Advisory Letter. Physician Advisory Letter – Pondimin. FDA Announces Fenfluramine-Dexfenfluramine withdrawal from market. FDA ANNOUNCES FEN-PHEN WITHDRAWAL.

#### Question 1:

As a healthcare provider, you prescribe the administration of an approved drug and observe the occurrence of a serious adverse event, product problem or medication error associated with the prescribed therapy. Why and how should you report such an event?

#### Question 2:

Regulator has responsibility for assuring that regulated marketed medical products are safe and effective. Explain how the regulator communicates drug product information required for safe and effective use of a marketed medical product.

#### Question 3:

As a medical product consumer, what resources are available to assure that you safely and effectively administer drugs as prescribed by your physician?

As caregiver to the elderly or children, which section(s) of the professional label or patient package insert contain especially important information?

Aspirin pada tahun 1960-1970 bisa menurunkan risiko serangan jantung Murah, OTC, generik. Tidak ada pabrik

obat yang melakukan uji klinik. Uji klinik dilakukan oleh pemerintah. Uji klinik terbukti. FDA menyetujui indikasi baru pada tahun 1998. Selama aspirin **“off-label”** sudah banyak jiwa yang diselamatkan.

Beta bloker (propranolol atau metoprolol) pada 1980 digunakan untuk hipertensi. Banyak digunakan sebagai Angina dan serangan jantung. Uji klinik Terbukti untuk penyakit Jantung.

Statin digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol. Uji klinik menunjukkan dapat menurunkan serangan jantung dan kematian pasien dengan stroke. Label sudah disesuaikan. Pemberian statin pada DM dengan kolesterol normal dan tanpa risiko penyakit jantung merupakan **“off-label”**

#### **Pertanyaan Kunci untuk *Off Label Drug Use***

- Apakah obat sesuai indikasi atau “off-label”
- Jika dokter tidak tahu, tanyakan ke apoteker
- Bila obat off-label, tanyakan indikasi yang telah disetujui
- Apakah bukti ilmiah mendukung?
- Penggunaan “off-label” belum tentu bermanfaat
- Harus diketahui alasan khusus pemberian “off-label”

# Mekanisme Aksi Kerja Obat Off Label dalam Bidang Pediatri dan Geriatri

Suharjono

Dep Farmasi Klinis, Fakultas Farmas Unair

How common is this?

- 21% OFF LABEL (150 million) of 725 million prescriptions
  - 73% (109 million) little or no scientific support
  - 27% (41 million) strong scientific evidence
- (Ann Intern Med 2006;166:1021-6 (Data di USA))

Obat in Label/Licensed memiliki persyaratan Aman (Safety), Efektif(Efficacy), Berkualitas tinggi (Quality)

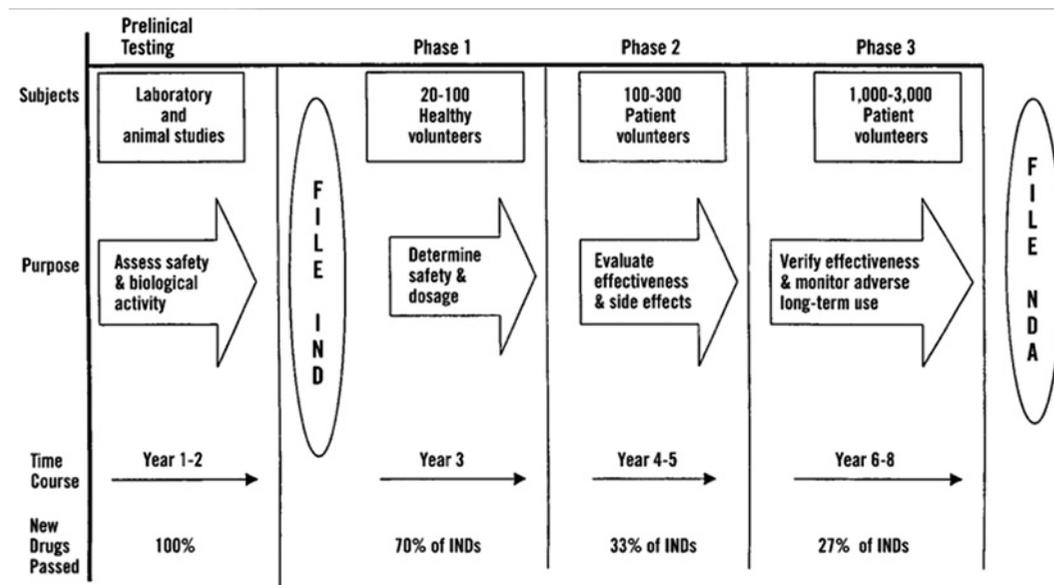


Figure 1. Overview of drug development process and review. IND - investigational new drug, NDA - new drug application. Adapted from: The Drug Development Approval Process. Available at <http://www.phrma.org/charts/approval.html>.

## Terminologi yang ada

- In-Label / Liclensed Drug
- Unlicensed Drug
- Unusual / Off Label Drug

## Definisi Unusual / Off-label Drug (OF)

Obat-obat yang di Resep dokter dengan indikasi baru, dosis, rute, lama, usia berbeda yang tidak tercantum dalam informasi dari produk obat yang telah disetujui oleh FDA (*Food & Drug Admin*).

**Table 1: Reasons for Off-label Use of Registered medicines<sup>1</sup> (modified from reference 1)**

Reason Use is Off-label	Explanation	Examples
<b>Dose</b>	Medicines may be given at doses other than those stated in the approved product information.	<ul style="list-style-type: none"> <li>calcitriol used at doses greater than those recommended for osteoporosis when treating hypocalcaemia secondary to renal impairment</li> </ul>
<b>Age</b>	Medicines may be used outside the approved age range.	<ul style="list-style-type: none"> <li>valaciclovir – the product information for valaciclovir states that “safety and effectiveness in children has not been established”, however it is used in children under 12 years of age</li> </ul>
<b>Indication</b>	Medicines may be used for indications other than those stated in the approved product information	<ul style="list-style-type: none"> <li>clonidine as an analgesic or in the treatment of attention deficit disorder</li> <li>risperidone used for autism</li> <li>azithromycin, used for anti-inflammatory effect in cystic fibrosis</li> <li>indomethacin used for nephrogenic diabetes insipidus</li> <li>folinic acid used for seizures in neonates</li> </ul>
<b>Route</b>	Medicines may be given by an unapproved route	<ul style="list-style-type: none"> <li>diazepam injection administered rectally in the treatment of status epilepticus</li> <li>tobramycin injection used as inhalation in cystic fibrosis</li> <li>acetylcysteine solution for inhalation administered orally for renal protection</li> </ul>

**Unlicensed Drug (UL)**

Alasan	Contoh
Kemasan anak tdk ada	Repacking Meropenem
Sediaan tidak ada	Midazolam sirup dari injeksi Penisilin tetes mata Siprofloksasin tetes telinga
Bahan baku tidak ada	Fenilefrin serbuk, salep kloramfenikol dll
Obat sudah ditarik karena tidak tahu ESO	Lumiracoxib, Nimesulid

**Resep off label banyak dijumpai di**

Bidang	Alasan
1.Pediatri	Sediaan tdk banyak Uji klinik kurang
2.Psikiatri	Indikasi
3.Onkologi	Indikasi
4.Dermatologi	Indikasi
5.Kehamilan	Indikasi, rute

**Issue Sekitar Off Label**

- Legalitas
- Evidence Based
- Kemungkinan Resiko bagi Pasien
- Biaya Kesehatan

**Alasan Dokter Meresepkan Obat Off Label:**

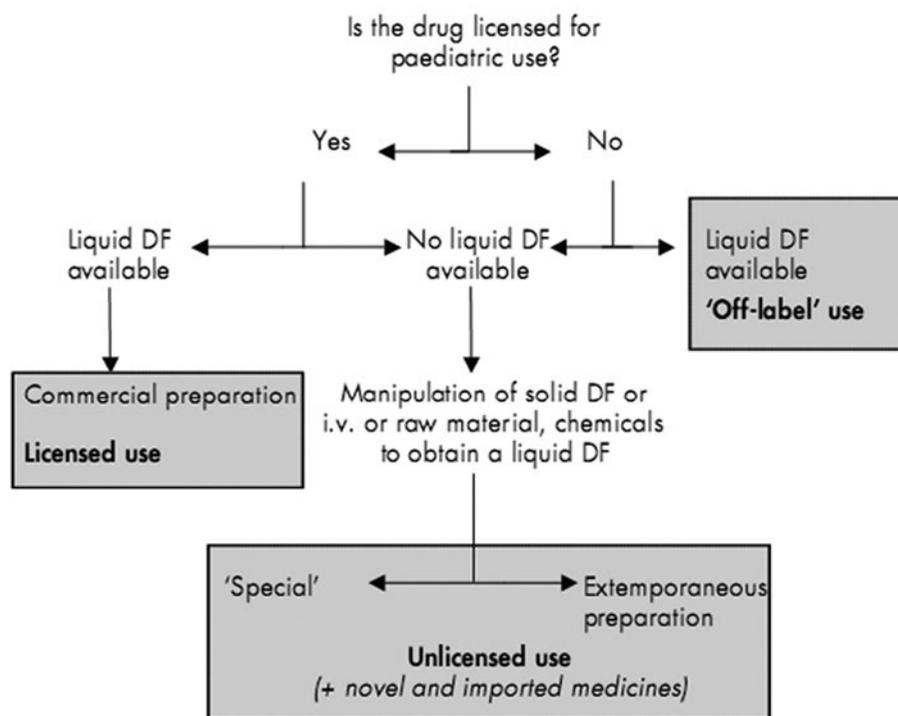
1. Prerogatif dokter
2. Informasi baru yg lebih cepat di dapat informasi dari FDA, krn :
  - a. Publikasi terbaru (jurnal ilmiah, seminar newsletter, pengalaman kolega, peer- group)
  - b. Obat yg lama kurang efektif-mahal

**Dasar Acuan Registrasi Obat (On-Label/Licensed)/Referensi Standar :**

1. Physician Drug References (PDR)
2. Martindale, The Complete USE Drugs
3. American Hospital Formulary Service (AHFS)
4. United States Pharm-Drug Inform-
5. Facts & Comparisons
6. Drug Dex (Software)

**Obat Off-Label Pada Pediatri, Mengapa Off Label Pada Anak Sering Sekali**

- Sediaan obat terbatas
- Data informasi obat pada anak terbatas dan belum cukup kuat mendukung terutama FASE 1 dan 2
- Etika Penelitian pada anak ketat



**Figure 4.1** Decision pathway for providing oral doses to children for whom whole tablets/capsules are unsuitable (DF = dosage form, i.v. = intravenous).

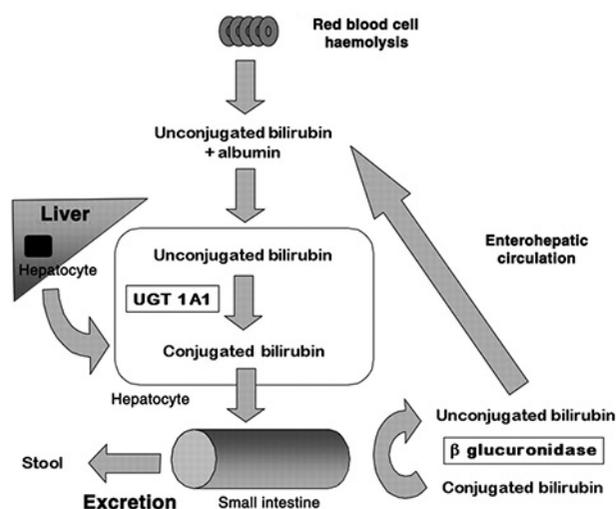
Diambil dari buku *Paediatric Drug Handling* oleh Ian Costello, Paul F Long, Ian K Wong, Catherine Tuleu and Vicent Yeung.

#### Data Obat Off Label dan Unlicensed di USA

	No (%) of prescriptions
Licensed	289 (28.4)
Unlicensed	
Drugs that were contraindicated for use in children	2 (0.2)
Drugs preparations that were manufactured	58 (5.7)
Drugs preparations that were modified by the hospital pharmacy	188 (18.5)
Drugs that had an information text without dosage guidelines in children	37 (3.6)
Subtotal	285 (28.0)
Off-label (%)	
Age/weight	161 (15.8)
Dose and frequency	248 (24.4)
Indication	25 (2.5)
Route of administration	1 (0.1)
Dosage form	3 (0.3)
Contraindication	5 (0.5)
Subtotal	443 (43.6)

#### Contoh Obat Off label

- Vitamin A untuk diare
- Zinc Sulfat Untuk diare. Zinc plays an important role in modulating host resistance to infectious agents and reducing the risk, severity, and duration of diarrheal diseases.
- Cholestiramin untuk diare anak. Antilipidemia, Menghambat absorpsi lemak pada diare anak karena susu
- Fenobarbital untuk Jaundice Neonatus. Obat antikejang, Sedatif, Nama lain luminal, Pada bayi neonatus yang jaundice(hiperbilirubinemia) -kuning
- Indometasin untuk Patent Ductus Arteriotus
- Prednison untuk Sindroma Nefrotik
- dll



### Sindroma nefrotik

Nephrotic syndrome without known etiology

- Heavy Proteinuria > 3,5g/d in adults or >1,0g/m2 in children
- Hypoalbuminemia > 3,5g/d in adults or >1,0g/m2 in children
- Edema
- Hypercholesterolemia

### Kortikosteroid Prednison

There is increasing evidence that longer initial courses of prednison are associated with a lower incidence of relapse, and therefore a 12-week initial course is recommended. The dose of prednison is based on surface area.

- 60 mg/m<sup>2</sup>/day for 4 weeks (maximum 80 mg)
- 40 mg/m<sup>2</sup>/on alternate days for 4 weeks (maximum 60mg)

Reduce dose by 5-10mg/m<sup>2</sup> each week for another 4 weeks then stop

Prednisolone can be given as a single dose in the morning with food, or as divided doses during the day. Patients should be issued with a steroid warning card, and they should be aware of the side effects and risks of steroid treatment

### Systemic Lupus Erythematosus

#### Kortikosteroid

broad immunosuppressive effects, with the ability to downregulate both innate and adaptivinflammatoryimmune responses. Prostaglandin and cytokine production are reduced.

#### Klorokuin – Hidroksiklorokuin

Chloroquine and hydroxychloroquine are the most common antimalarials used for SLE. They are thought to affect

leukocyte phagocytosis and migration, in part via inhibition of lysosome acidification

#### Metotreksat

Methotrexate is a folic acid analog that inhibits purine synthesis and adenosine deaminase activity. It is used primarily in the treatment of arthritis and cutaneous manifestations of SLE

#### Azathioprin

Azathioprine, a purine analog, is converted in the body to its active metabolite, 6-mercaptopurine (6-MP). Azathioprine and 6-MP inhibit DNA synthesis and lymphocyte proliferation; both are commonly

### Penyakit pada Geriatrik

1. Hernia
2. Prostat
3. Demensia (ALZHEIMER)
4. Parkinson
5. Osteoporosis
6. Osteoarthritis
7. Rheumatic Arthritis
8. Vertigo
9. Insomnia
10. Cataract

### Geriatrik

#### Antipsikotik

- Olanzapin
- Kuetiapin
- Risperidon
- Ziprasidon

Untuk demensia, depresi, obsesif kompulsif disorder

### Peran Farmasis

1. Ikuti perkembangan terbaru informasi
2. Tanyakan ke pusat informasi Obat (Badan POM,, Internet, Penulis Resep, Teman)
3. Berikan informasi dengan benar ke Pasien

### Dampak Kurangnya Informasi OL

- **Bagi Farmasis**
  1. Salah beri KIE
  2. Protes profesi kesehatan lain ke farmasis
- **Bagi Pasien**
  1. Kepatuhan pasien berkurang (takut minum obat, hentikan terapi)
  2. Gagal terapi, keamanan diragukan, bahkan tragedi (Thalidomid)



**Makalah**



# Pola Peresepan Obat di Apotik Asri, Klaten Tahun 2008

Jamilah Sarimanah, Theresia Neot, Tessa Chrisma Putra Pellondou, R.A.Oetari

## Intisari

SARIMANAH J, 2010, POLA PERESEPAN OBAT DI DAERAH PEDAN DAN DELANGGU, KLATEN TAHUN 2008, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Pola peresepan adalah gambaran penggunaan obat secara umum atas permintaan tertulis dari dokter, dokter gigi, dan dokter hewan kepada Apoteker untuk menyiapkan obat untuk pasien. Secara praktis untuk memantau gambaran penggunaan obat secara umum telah dikembangkan indikator peresepan WHO, yang kemudian ditetapkan oleh WHO yaitu rata-rata jumlah pemberian obat per lembar resep, persentase peresepan obat dengan nama generik, persentase peresepan obat antibiotik, persentase peresepan obat injeksi, dan persentase esensial. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil peresepan obat berdasarkan indikator pola peresepan yang telah digunakan WHO dalam penelitian.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini dilakukan secara retrospektif. Data diperoleh dari semua lembar resep yang dilayani di apotik yaitu Apotik Asri pada periode Januari-Desember 2008 di Kabupaten Klaten. Analisa dilakukan berdasarkan rata-rata jumlah item obat perlembar resep, persentase obat generik, persentase obat antibiotik, persentase obat injeksi, dan persentase esensial dibandingkan dengan indikator pola peresepan yang telah dilakukan penelitiannya oleh WHO.

Hasil penelitian Apotik Asri, menunjukkan bahwa rata-rata jumlah item obat perlembar resep adalah 2,66 item, persentase obat generik 43,13 %, antibiotik 33,05 %, injeksi 2,18 %, dan obat esensial 33,63 %. Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa profil peresepan di Apotik Asri pada bulan Januari-Desember 2008 di bawah dari hasil penelitian yang dilakukan WHO di Indonesia dan di Tanzania untuk persentase obat esensial.

**Kata kunci:** Pola peresepan, apotik, item obat, obat generik, antibiotik, injeksi, esensial

## I. Pendahuluan

### A. Latar Belakang

Pola peresepan adalah gambaran penggunaan obat secara umum atas permintaan tertulis dari dokter, dokter gigi, dan dokter hewan kepada Apoteker untuk menyiapkan obat untuk pasien. Secara praktis untuk memantau gambaran penggunaan obat secara umum telah dikembangkan indikator peresepan WHO, yang kemudian ditetapkan oleh WHO yaitu rata-rata jumlah pemberian obat per lembar resep, persentase peresepan obat dengan nama generik, persentase peresepan obat antibiotik, persentase peresepan obat injeksi, dan persentase esensial.

Organisasi Kesehatan Dunia WHO (*World Health Organization*) merekomendasikan bahwa indikator peresepan yang telah dilakukannya penelitian oleh WHO di Indonesia meliputi jumlah rata-rata obat perlembar resep, persentase peresepan obat generik, persentase peresepan obat antibiotik, serta persentase peresepan obat injeksi. Hasil penelitian dari masing-masing indikator yang telah dilakukan penelitian oleh WHO di Indonesia adalah jumlah

rata-rata perlembar resep 3,3 item obat, persentase obat generik sebesar 59 %, persentase obat antibiotik sebesar 43 %, persentase obat injeksi 17 % dan di Tanzania 88 % untuk obat esensial. Persentase obat generik tujuannya adalah untuk menghitung derajat polifarmasi, persentase peresepan obat generik tujuannya untuk mengukur kecenderungan meresepkan obat generik, persentase peresepan obat antibiotik tujuannya untuk mengukur penggunaan obat antibiotik secara keseluruhan karena sering digunakan secara berlebihan, persentase peresepan obat injeksi tujuannya untuk mengukur penggunaan injeksi dan persentase peresepan obat esensial tujuannya untuk mengukur penggunaan esensial.

Maka dari itu perlu dilakukan penelitian ini, untuk mengetahui ada tidaknya polifarmasi dalam hal pola peresepan.

## B. Perumusan Masalah

Profil persepsian di Apotik Asri periode Januari-Desember 2008 dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Berapa rata-rata jumlah item obat perlembar resep?
2. Berapa persentase persepsian obat generik?
3. Berapa persentase persepsian obat antibiotik?
4. Berapa persentase persepsian obat injeksi?
5. Berapa persentase persepsian obat esensial?
6. Apakah Apotik Asri jika dilihat, kesesuaiannya dengan indikator WHO pada penelitian yang dilakukan WHO di Indonesia dan di Tanzania untuk obat esensial?

## C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui rata-rata jumlah item obat perlembar resep.
2. Untuk mengetahui persentase persepsian obat generik.
3. Untuk mengetahui persentase persepsian obat antibiotik.
4. Untuk mengetahui persentase persepsian obat injeksi.
5. Untuk mengetahui persentase persepsian obat esensial.
6. Untuk mengetahui apakah apotik daerah Pedan dan Delanggu jika dibandingkan, sesuai dengan indikator WHO pada penelitian yang dilakukan di Indonesia.

## D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah mengetahui besar kecilnya kemungkinan terjadinya polifarmasi, sebagai salah satu sumber informasi tentang persepsian obat di Apotik Asri. Manfaat lain, sebagai acuan dalam meningkatkan mutu pelayanan kesehatan pada penggunaan obat generik, antibiotik, injeksi dan esensial serta dapat menambah ilmu pengetahuan bagi para pembaca dan merupakan pengalaman yang besar manfaatnya bagi peneliti sendiri.

## II. Tinjauan Pustaka

### A. Resep

Resep adalah permintaan tertulis dari seorang dokter kepada apoteker pengelola apotek untuk menyiapkan dan atau membuat, meracik, serta menyerahkan obat kepada pasien. Yang berhak menulis resep adalah dokter, dokter gigi dan dokter hewan (Syamsuni, 2006).

### B. Apotik

Apotik adalah tempat tertentu dimana dilakukan pekerjaan kefarmasian dan penyaluran obat dan perbekalan farmasi kepada masyarakat (Anief 2004).

## C. Obat Generik

Obat generik yaitu nama resmi yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan INN WHO untuk zat yang berkhasiat yang dikandungnya. Nama generik di tempatkan sebagai judul dari monografi sediaan-sediaan obat yang mengandung nama generik obat tersebut sebagai obat tunggal (Anonim 1989).

## D. Antibiotik

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat pertumbuhan atau memusnahkan mikroba jenis lain. Antibiotik juga dapat dibuat secara sintesis. Antimikroba diartikan sebagai obat pembasmi mikroba, khususnya yang merugikan manusia (Katzung 1998).

## E. Injeksi

Salah satu cara pemberian obat yang biasa digunakan dalam kesehatan adalah pemberian obat melalui injeksi. Injeksi adalah sediaan steril yang disuntikkan dengan menggunakan spuit dengan cara merobek jaringan ke dalam kulit atau melalui selaput lendir. Injeksi dapat berupa larutan, emulsi, suspensi atau serbuk steril yang harus dilarutkan atau disuspensikan terlebih dahulu sebelum digunakan (Anief 2000).

## III. Metode Penelitian

### A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua obyek yang akan menjadi sasaran penelitian. Sedangkan sampel adalah bagian kecil dari populasi yang digunakan dalam penelitian.

Populasi dan sampel dari penelitian ini adalah resep-resep di Apotik Asri Kabupaten Klaten periode Januari-Desember tahun 2008.

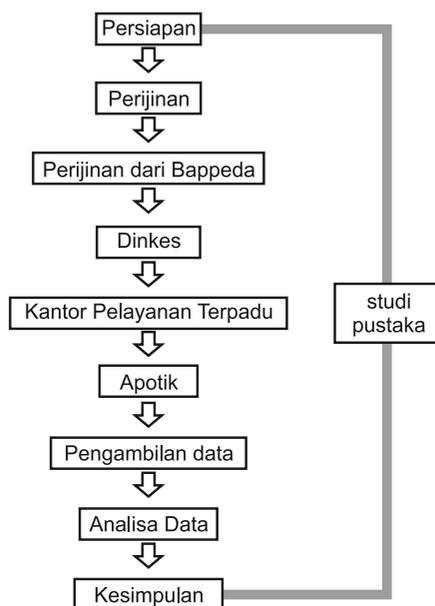
### B. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan metode total sampling, dimana resep diambil dari semua lembar resep dari bulan Januari-Desember 2008 di Apotik Apotik Asri Kabupaten Klaten.

### C. Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian adalah resep-resep di Apotik Asri pada bulan Januari-Desember tahun 2008. Alat yang digunakan adalah kertas dan alat tulis untuk menulis data resep.

## D. Jalannya Penelitian



## E. Analisa Data

Data yang diperoleh dari penelitian di analisis perhitungannya sebagai berikut:

1. Rata-rata jumlah item obat perlembar resep:
  - a. Jumlah total item obat perlembar resep = A
  - b. Jumlah total lembar resep = B
  - c. Perhitungan;  $X = A/B$
2. Persentase pereseapan obat generik:
  - a. Jumlah obat generik yang diresepkan = C
  - b. Jumlah item obat yang diresepkan = A
  - c. Perhitungan;  $X = C/A \times 100 \%$
3. Persentase pereseapan obat antibiotik:
  - a. Jumlah obat antibiotik yang diresepkan = D
  - b. Jumlah total lembar resep = B
  - c. Perhitungan;  $X = D / B \times 100 \%$
4. Persentase pereseapan obat injeksi:
  - a. Jumlah obat injeksi yang diresepkan = E
  - b. Jumlah total lembar resep = B
  - c. Perhitungan;  $X = E / B \times 100 \%$
5. Persentase pereseapan obat essensial:
  - a. Jumlah obat essensial yang diresepkan = F
  - b. Jumlah item obat yang diresepkan = A
  - c. Perhitungan;  $X = F/A \times 100 \%$

## IV. Hasil Penelitian

### 1. Rata-rata jumlah item obat perlembar resep:

Apotik Asri 2,66 item

- a. Jumlah total item obat perlembar resep = A = 10.633
- b. Jumlah total lembar resep = B = 4.000
- c. Perhitungan;  $X = A/B = 10.633 / 4.000$

### 2. Persentase pereseapan obat generik:

Apotik Asri 43,13 %

- a. Jumlah obat generik yang diresepkan = C = 4.586
- b. Jumlah item obat yang diresepkan = A = 10.633
- c. Perhitungan;  $X = C/A \times 100 \% = 4.586/10.633 \times 100 \%$

### 3. Persentase pereseapan obat antibiotik:

Apotik Asri 33,05 %

- a. Jumlah obat antibiotik yang diresepkan = D = 1.322
- b. Jumlah total lembar resep = B = 4.000
- c. Perhitungan;  $X = D / B \times 100 \% = 1.322/4.000 \times 100 \%$

### 4. Persentase pereseapan obat injeksi:

Apotik Asri 2,18 %

- a. Jumlah obat injeksi yang diresepkan = E = 87
- b. Jumlah total lembar resep = B = 4.000
- c. Perhitungan;  $X = E / B \times 100 \% = 87/4.000 \times 100 \%$

### 5. Persentase pereseapan obat essensial:

Apotik Asri 33,63 %

### 6. Apotik Asri jika dilihat kesesuaian dengan indikator WHO pada penelitian yang dilakukan di Indonesia dan Tanzania:

Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa profil pereseapan di Apotik Asri periode Januari-Desember 2008 di bawah dari hasil penelitian yang dilakukan WHO di Indonesia dan di Tanzania.

## V. Kesimpulan dan Saran

### A. Kesimpulan

1. Rata-rata jumlah item obat perlembar resep: 2,66 item
2. Persentase pereseapan obat generik: 43,13 %
3. Persentase pereseapan obat antibiotik: 33,05 %
4. Persentase pereseapan obat injeksi: 2,18 %
5. Persentase pereseapan obat essensial: 33,63 %
6. Apotik Asri jika dibandingkan sesuai dengan indikator WHO pada penelitian yang dilakukan di Indonesia:

Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa profil pereseapan di Apotik Asri periode Januari-Desember 2008 di bawah dari hasil penelitian yang dilakukan WHO di Indonesia dan di Tanzania.

### **B.Saran**

Berdasarkan hasil pengamatan dan studi lapangan di Apotik Asri, kami sampaikan saran sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian yang berkesinambungan mengenai profil persepan obat pada apotik lain di Kota Klaten, untuk menerapkan profil persepan yang telah direkomendasikan WHO.
2. Dokter diharapkan dapat meresepkan obat generik.
3. Perlu dilakukan penelitian yang berkesinambungan mengenai profil kelengkapan resep di apotik lain di Kabupaten Klaten untuk menerapkan profil persepan yang dibandingkan dengan hasil penelitian yang telah dilakukan WHO tentang pola persepan di Indonesia.

### **Daftar Pustaka**

- Anief.M. 2004. *Prinsip Umum dan Dasar Farmakologi*, Cetakan III, 124-125, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Anonim. 1989. *Informatorium Obat Generik*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Dep. Kes RI, Jakarta.
- Anonim. 1993. *How to Investigate Drug Use in Health Facilities*, 12-16, Wold Health Organization, Genewa
- Kazung.1998. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi VI, Cetakan I, Staf Dosen. Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

# Uji Aktivitas Antibakteri Seri Senyawa Turunan Kalkon pada Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi*

Ismi Rahmawati, Nuraini Harmastuti

## Intisari

Kalkon merupakan senyawa dasar sebagai penyusun flavonoid dan telah dibuktikan mempunyai bermacam-macam aktivitas biologi, diantaranya sebagai antibakteri. Penelitian ini bertujuan mengetahui apakah senyawa *p*-klorokalkon, *p*-metoksi-*p*-klorokalkon, *p*-metoksikalkon memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi*.

Senyawa *p*-klorokalkon, *p*-metoksi-*p*-klorokalkon, dan *p*-metoksikalkon diperoleh dari Laboratorium Sintesis Organik Universitas Setia Budi. Uji aktivitas menggunakan metode dilusi untuk mengetahui Kadar Bunuh Minimal dari senyawa-senyawa turunan kalkon tersebut. Metode dilusi dengan cara pengenceran 12 tabung, yaitu berupa satu seri pengenceran dengan konsentrasi 6.250 ppm, 1562,5000 ppm, 390,6250 ppm, 97,6563 ppm, 24,4141 ppm, 6,1035 ppm, 1,5259 ppm, 0,3815 ppm, 0,0954 ppm, 0,0238 ppm, kemudian diinokulasikan pada medium diferensial untuk masing-masing bakteri. Data hasil metode dilusi kemudian dibandingkan dengan hasil komputasi kimia untuk mengetahui hubungan struktur aktivitas.

Hasil penelitian menunjukkan *p*-klorokalkon, *p*-metoksi-*p*-klorokalkon dan *p*-metoksikalkon mempunyai KBM (Konsentrasi Bunuh Minimal) terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 berturut-turut pada konsentrasi 0,0954 ppm, 390,6250 ppm dan 390,6250 ppm. Senyawa *p*-klorokalkon, *p*-metoksi *p*-klorokalkon dan *p*-klorokalkon mempunyai KBM terhadap *Salmonella typhi* ATCC 19430 berturut-turut dengan konsentrasi 3125 µg/ml; 781,25 µg/ml; dan 1562,5 µg/ml. Keberadaan gugus *Electron Donating Group* (EDG) dan *Electron Withdrawing Group* (EWG), muatan cβ, dan log P memberi pengaruh peningkatan dan penurunan aktivitas senyawa-senyawa turunan kalkon sebagai antibakteri.

**Kata kunci:** turunan kalkon, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, dilusi

## I. Pendahuluan

Pencarian senyawa antimikroba baru perlu dilakukan yang diharapkan berpotensi lebih baik dengan toksisitas yang lebih rendah. Kalkon sebagai senyawa alam, merupakan prekursor dalam biosintesis senyawa flavonoid melalui isomerisasi menjadi senyawa flavanon dalam tumbuhan (Sastrohamidjoyo 1996). Senyawa turunan kalkon telah dibuktikan mempunyai bermacam-macam aktivitas biologi, antara lain sebagai antibakteri (Devia et al 1998), antijamur (Alam et al 2004; Harmastuti dkk 2007), agen sitotoksik (Harmastuti 2005; Harmastuti dan Supriyadi 2007), antiinflamasi (Batt et al 1993; Sogawa et al 1993).

Lee dkk (1995) dalam mempelajari hubungan struktur quinolon terhadap aktivitas antibakteri diantaranya menggunakan parameter interaksi elektrostatik. Penelitian hubungan struktur dan aktivitas pada senyawa kalkon menunjukkan bahwa gugus enon memegang peranan yang penting dalam aktivitasnya (Batt et al 1993; Robinson 2003; Sogawa et al 1993). Atom C β pada gugus enon bersifat elektrofilik dapat mengalkilasi suatu nukleofil biologis

melalui konjugasi (Batt et al 1993; Sogawa et al 1993), digunakan untuk menggambarkan interaksi elektrostatik. Modifikasi pada dua cincin aromatik kalkon diharapkan mampu meningkatkan elektrofilisitas struktur enon.

Turunan kalkon memiliki gugus/substituen *Electron Donating Groups* (EDG) yaitu *p*-metoksikalkon dan substituen *Electron Withdrawing Group* (EWG) yaitu *p*-klorokalkon sedangkan pada *p*-metoksi-*p*-klorokalkon memiliki keduanya, baik EDG maupun EWG. Ketiga senyawa tersebut digunakan untuk mempelajari pengaruh perubahan gugus EDG dan EWG yang tersubstitusi pada posisi *para* di cincin aromatik terhadap efek antibakteri pada *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (bakteri Gram positif) dan *Salmonella typhi* ATCC 19430 (bakteri Gram negatif).

## Bahan dan Alat

### Bahan

Senyawa turunan kalkon hasil sintesis ini terdiri 3 macam yaitu: *p*-klorokalkon (Harmastuti 2005), *p*-metoksi-*p*-

klorokalkon (Harmastuti 2005), p-metoksikalkon (Harmastuti 2007). Bakteri uji *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Salmonella typhii* ATCC 19430, DMSO (*Dimetil Sulfoxide*), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, kalium tellurit, lugol iodine, cat kristal violet, etanol, aseton, safranin, aquadest. BHI (*Brain Heart Infusion*), NA (*Nutrien Agar*), VJA (*Vogel Johnson Agar*), MHA (*Muller Hinton Agar*), Bismuth Sulfid Agar (BSA), Kliger Iron Agar (KIA), Sulfida Indol Motilitas (SIM), Lysin Iron Agar (LIA), Citrate.

#### Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan, tabung reaksi steril, cawan petri steril, jarum ose, jarum ent, kapas lidi steril, entkas, mikropipet 500  $\mu$ L, pinset, dan lampu spirtus, rak tabung, tabung reaksi 2ml, inkubator, mikroskop.

#### Jalannya Penelitian

##### Pengambilan bahan

Bahan diambil dari hasil sintesis senyawa turunan kalkon (*p*-klorokalkon; *p*-metoksikalkon; *p*-metoksi *p*-klorokalkon) oleh Harmastuti (2005).

##### Pembuatan suspensi bakteri

Bakteri uji dalam biakan murni media NA (*Nutrien Agar*) yang telah diinkubasi selama 37°C selama 24 jam diambil satu ose kemudian dimasukkan ke dalam tabung yang telah diisi BHI (*Brain Heart Infusion*) lalu diinkubasi pada suhu 37°C selama 5-8 jam selanjutnya diencerkan dengan aquadest steril sampai didapat kekeruhan yang sama dengan standar Brown II (Bonang dan Koeswardono 1982).

##### Pengujian antibakteri

**Metode dilusi.** Senyawa uji dengan konsentrasi 25.000 $\mu$ g/ml yang telah dibuat, diuji secara mikrobiologis dengan bakteri uji *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Metode yang digunakan adalah metode dilusi. Biakan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 diinokulasikan dalam 1 ml media cair BHI, lalu media cair BHI yang berisi bakteri ini diinkubasikan pada suhu 37°C selama 24 jam. Suspensi biakan tersebut diencerkan sampai 1000 kali (0,1 ml inokulum + 100 ml media).

Senyawa uji dilarutkan dalam pelarut DMSO (*Dimetil Sulfoxide*) sebanyak 1ml sehingga diperoleh kadar 50.000  $\mu$ g/ml, kemudian senyawa 50.000  $\mu$ g/ml itu diambil 0,5ml lalu diencerkan dengan media tumbuh hingga 1 ml sehingga diperoleh konsentrasi 25.000 $\mu$ g/ml. Siapkan 12 tabung reaksi steril. Tabung I diisi 1 ml senyawa sebagai kontrol negatif, tabung II sampai XI diisi masing-masing 0,5 ml media tumbuh, tabung XII diisi 1 ml inokulum sebagai kontrol positif.

Tabung II ditambah 0,5 ml senyawa uji dengan konsentrasi 25.000  $\mu$ g/ml lalu campur dengan pengencer. Senyawa uji dibuat variasi konsentrasi dengan cara: ambil 0,5 ml dari tabung II lalu dimasukkan ke tabung III, dari tabung III pindahkan ke tabung IV sebanyak 0,5 ml juga. Perlakuan semacam ini dilakukan sama seterusnya sampai tabung ke XI. Tabung XI diambil 0,5 ml dan dibuang. Tabung II sampai dengan tabung XI merupakan tabung yang berisi senyawa uji dengan konsentrasi tertentu. Suspensi bakteri yang telah diencerkan tadi dimasukkan kedalam tabung II hingga tabung XI sebanyak 0,5 ml.

Semua tabung diinkubasi pada suhu 37°C selama 24-48 jam lalu amati adanya pertumbuhan (kekeruhan) dengan cara membandingkan tabung I (kontrol negatif) dan tabung X (kontrol positif). Menentukan MKC (KBM) dengan cara tabung media yang jernih diinokulasikan secara goresan pada lempeng VJA lalu media yang sudah digoreskan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24-48 jam. Ada tidaknya koloni yang tumbuh pada permukaan lempeng VJA dicatat sebagai data pertumbuhan bakteri sehingga didapatkan Kadar Bunuh Minimal (KBM) dari senyawa-senyawa uji..

##### Analisa Data

Hasil uji aktivitas antibakteri dengan parameter yang digunakan dalam analisis kualitatif hubungan struktur dan aktivitas adalah sifat kimia berupa sifat elektronik muatan netto C $\beta$ , Keberadaan gugus *Electron Donating Group* (EDG) dan *Electron Withdrawing Group* (EWG) dan log P.

#### Hasil Penelitian dan Pembahasan

##### Hasil pengambilan bahan/sampel

Sampel diambil dari hasil sintesis senyawa turunan kalkon oleh Harmastuti (2005) berupa serbuk kristal putih, tidak berbau, terdiri dari 3 senyawa turunan (*p*-klorokalkon; *p*-metoksikalkon; *p*-metoksi *p*-klorokalkon).

##### Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Turunan Kalkon

Penelitian ini telah dilakukan uji aktivitas antibakteri senyawa turunan kalkon pada *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Salmonella typhii* ATCC 19430 menggunakan metode dilusi cair. Harga KBM dapat ditentukan dengan menggunakan metode dilusi cair, Aktivitas antibakteri ketiga senyawa turunan kalkon pada *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 disajikan pada tabel 1.

**Tabel 1.** Data pertumbuhan bakteri yang diperoleh dari goresan pada media VJA

Tabung	Konsentrasi senyawa (ppm)	Konsentrasi DMSO (%)	Jenis senyawa		
			A	B	C
1	kontrol -	Larutan senyawa	-	-	-
2	6.250,0000	12,50000	-	-	-
3	1562,5000	3,12500	-	-	-
4	390,6250	0,78125	-	-	-
5	97,6563	0,19531	-	+	+
6	24,4141	0,04883	-	+	+
7	6,1035	0,01221	-	+	+
8	1,5259	0,00305	-	+	+
9	0,3815	0,00076	-	+	+
10	0,0954	0,00019	-	+	+
11	0,0238	0,00005	+	+	+
12	kontrol +	Bakteri + media	+	+	+

**keterangan:**

(-) : senyawa aktif (tidak ada pertumbuhan)

(+) : tidak aktif (ada pertumbuhan bakteri)

A : p-klorokalkon

B : p-metoksi-p-klorokalkon

C : p-metoksikalkon

kontrol (-) = larutan senyawa + media

kontrol (+) = bakteri + media

Hasil uji dilusi dari setiap sediaan sampel terhadap bakteri *Salmonella typhi* ATCC 19430 dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3.** Uji dilusi p-klorokalkon terhadap *Salmonella typhi* ATCC 19430

Tabung No	Konsentrasi Sampel (ppm)	Konsentrasi DMSO (%)	Hasil Pengamatan		
			A	B	C
1	Kontrol (-)	100	-	-	-
2	12500	25	-	-	-
3	6250	12,5	-	-	-
4	3125	6,25	-	-	-
5	1562,5	3,125	+	-	-
6	781,25	1,563	+	-	+
7	390,625	0,781	+	+	+
8	195,313	0,392	+	+	+
9	97,656	0,195	+	+	+
10	48,828	0,098	+	+	+
11	24,414	0,049	+	+	+
12	Kontrol (+)	0	+	+	+

**Keterangan:**

(+) : Ada pertumbuhan bakteri

(-) : Tidak ada pertumbuhan bakteri

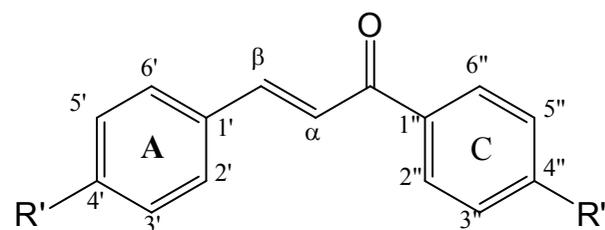
A : p-klorokalkon

B : p-metoksi p-klorokalkon

C : p-metoksikalkon

**Hubungan Kualitatif Struktur dan Aktivitas Antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923**

Reaktivitas dari senyawa kimia akan berubah bila struktur kimia berubah, perubahan struktur kimia akan membawa perubahan sifat biologis. Setiap suatu senyawa aktif yang diketahui perubahan strukturnya dengan perubahan aktivitas biologinya dinamakan mempelajari hubungan Structure-Activity (SAR) (Wolff, 1994). Menurut Schunack et al., (1990) jenis dan intensitas hubungan antaraksi antara senyawa obat dan sistem biologik sangat ditentukan oleh sifat fisika dan kimia molekul obat. Sifat ini adalah hasil dari jenis dan jumlah serta ikatan antar atom dan susunan ruang atom yang membentuk molekulnya. Dalam mempelajari aktivitas suatu obat dengan metode Structure-Activity (SAR), diperlukan parameter-parameter fisika kimia tertentu yang berkaitan, sehingga dapat digunakan untuk memprediksi molekul obat baru yang lebih potensial, parameter fisika kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah parameter hidrofobik (log P) dan efek elektronik (EDG, EWG dan C $\beta$ ).



**Gambar 10.** Senyawa uji turunan kalkon

**Tabel 2.** Aktivitas Antibakteri ketiga senyawa turunan kalkon

Senyawa	R'	R''	Konsentrasi Terkecil Aktivitas
p-klorokalkon	Cl	H	0,0954 ppm
p-metoksi-p-klorokalkon	Cl	OCH <sub>3</sub>	390,6250 ppm
p-metoksikalkon	OCH <sub>3</sub>	H	390,6250 ppm

p-klorokalkon mempunyai aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 lebih besar daripada p-metoksi-p-klorokalkon. Adanya substituen (gugus metoksi) berposisi 4'' pada cincin

aromatik yang langsung terikat pada gugus karbonil keton kalkan dari *p*-metoksi-*p*-klorokalkon memberikan pengaruh efek elektronik yang lebih rendah dibanding induknya *p*-klorokalkon. Hal ini didasarkan kemungkinan mekanisme aksi kalkan yang disebabkan terutama karena kalkan mempunyai gugus enon yang bersifat elektrofil yang dapat mengalkilasi suatu nukleofil biologi secara adisi konjugat, maka senyawa enon dengan atom C $\beta$  yang lebih bersifat elektrofil akan menunjukkan aktivitas yang lebih besar. Berdasarkan perhitungan secara komputasi kimia diperoleh nilai muatan *netto* atom C $\beta$ , yaitu urutan sifat kepositifan nilai muatan *netto* C $\beta$  *p*-klorokalkon lebih positif daripada nilai muatan *netto* C $\beta$  *p*-metoksi-*p*-klorokalkon, dengan demikian secara teoritis aktivitas *p*-klorokalkon lebih besar daripada *p*-metoksi-*p*-klorokalkon sehingga sesuai dengan hipotesis bahwa adanya gugus pemberi elektron yaitu gugus metoksi pada cincin aromatik akan menurunkan aktivitas.

Adanya EDG yaitu gugus metoksi ( $-\text{OCH}_3$ ), pada posisi 4' di cincin aromatik A dari *p*-metoksikalkon mempunyai aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 lebih rendah daripada *p*-klorokalkon yang tersubstitusi oleh EWG yaitu atom Cl. Hal ini didasarkan adanya gugus pendorong elektron (gugus metoksi) yang tersubstitusi pada cincin aromatik yang berposisi  $\beta$  terhadap gugus karbonil keton kalkan, bertendensi melemahkan aktivitasnya, sedangkan gugus penarik elektron (atom kloro) akan bertendensi meningkatkan potensinya sehingga aktivitas *p*-klorokalkon lebih besar daripada *p*-metoksikalkon walaupun mekanisme ini, akan dipengaruhi juga oleh hambatan sterik dari dua gugus metil pada O metoksi (McMurry 2004) terhadap muatan *netto* C $\beta$  *p*-metoksikalkon.

### Hubungan Kualitatif Struktur dan Aktivitas Antibakteri terhadap *Salmonella typhii*

**Tabel 4.** Aktivitas antibakteri ketiga senyawa turunan kalkan

No	Nama Senyawa	R'	R''	KBM (Konsentrasi Bunuh Minimum) ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	<i>p</i> -klorokalkon	Cl	H	3125
2	<i>p</i> -metoksikalkon	OCH <sub>3</sub>	H	1562,5
3	<i>p</i> -metoksi <i>p</i> -klorokalkon	Cl	OCH <sub>3</sub>	781,25

**Tabel 5.** Hubungan struktur aktivitas senyawa turunan kalkan berdasarkan komputasi dari Hypercam

No	Nama Senyawa	R'	R''	c $\beta$	Log P
1	<i>p</i> -klorokalkon	Cl	H	0,003	3,968
2	<i>p</i> -metoksikalkon	OCH <sub>3</sub>	H	0,019	3,48
3	<i>p</i> -metoksi <i>p</i> -klorokalkon	Cl	OCH <sub>3</sub>	0,001	4,0168

*Salmonella typhii* merupakan Gram negatif. Struktur dari Gram negatif lebih kompleks dari Gram positif yang mana Gram positif pada dinding selnya lebih tebal dan memiliki lapisan peptidoglikan yang tebal, dan pada Gram negatif terdiri dari lapisan-lapisan peptidoglikan, lipoprotein dan lipopolisakarida.. Lipopolisakarida dinding sel Gram negatif terdiri dari suatu lipid yang kompleks.(Jawets, 1986). Parameter hidrofobik (lipofilik) yang sering digunakan dalam hubungan struktur aktivitas antara lain adalah logaritma koefisien partisi (log P) dimana log P adalah parameter hidrofobik yang karakteristik dari gugus-gugus kimia yang disubstitusikan dalam suatu senyawa induk (Siswandono 1995). Berdasarkan perhitungan secara komputasi kimia log P pada tabel 5 *p*-metoksi *p*-klorokalkon memiliki logP terbesar yaitu 4,0168 sehingga senyawa *p*-metoksi *p*-klorokalkon paling lipofil dibandingkan *p*-klorokalkon dan *p*-metoksikalkon. Hal tersebut yang mendasari senyawa *p*-metoksi *p*-klorokalkon memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhii* ATCC 19430, tertinggi dibandingkan *p*-klorokalkon dan *p*-metoksikalkon.

*p*-metoksikalkon mempunyai aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri *Salmonella typhii* ATCC 19430 lebih besar dari pada *p*-klorokalkon dengan. Hal ini berdasarkan kemungkinan mekanisme aksi kalkan yang terutama karena kalkan mempunyai gugus enon yang dapat mengalkilasi suatu nukleofil biologi secara adisi konjugasi, maka senyawa enon dengan atom c $\beta$  yang lebih bersifat elektrofil akan menunjukkan aktivitas yang lebih besar. Berdasarkan perhitungan secara komputasi kimia yaitu urutan sifat kepositifan nilai muatan *netto* c $\beta$  *p*-metoksi kalkan lebih positif dari pada nilai muatan *netto* c $\beta$  *p*-klorokalkon. Sehingga secara teoritis aktivitas *p*-metoksikalkon lebih besar daripada *p*-klorokalkon. Pada proses distribusi obat pengaruh hidrofobik pada umumnya lebih besar dibanding sifat elektronik (Siswandono 1995).

*p*-klorokalkon mempunyai aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri *Samonella typhii* ATCC 19430 lebih kecil dari *p*-metoksikalkon. *p*-metoksikalkon lebih kecil dibanding *p*-metoksi *p*-klorokalkon. Ditinjau dari komputasi log P *p*-metoksi *p*-klorokalkon lebih besar dari *p*-klorokalkon dan log P *p*-metoksi *p*-klorokalkon lebih besar

dari pada *p*-metoksikalkon, hal ini dimungkinkan bahwa adanya gugus EDG yaitu gugus metoksi (O-CH<sub>3</sub>) pada posisi 4'' di cincin aromatik B dan adanya gugus EWG yaitu atom Cl pada posisi 4' di cincin aromatik A dari *p*-metoksi *p*-klorokalkon meningkatkan aktivitas. Hal ini didasarkan kemungkinan adanya gugus penarik elektron (gugus Cl) akan meningkatkan aktivitas dengan membuat cβ semakin positif dan gugus pendorong elektron (gugus metoksi) akan menginduksi ke dalam dan beresonansi sehingga membuat muatan O dari C karbonil menjadi negatif dan muatan cβ semakin positif sehingga *p*-metoksi *p*-klorokalkon semakin elektrofilik dan nilai log P *p*-metoksi *p*-klorokalkon juga lebih besar sehingga keaktifan bertambah.

## Ucapan Terimakasih

Kami ucapkan terimakasih untuk Resti dan Yuyun yang telah membantu terselesaikannya penelitian ini.

## Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa:

**Pertama**, senyawa *p*-klorokalkon, *p*-metoksikalkon, *p*-metoksi *p*-klorokalkon mempunyai aktivitas penghambatan pertumbuhan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan bakteri *Samonella typhii* ATCC 19430.

**Kedua**, Keberadaan gugus *Electron Donating Group* (EDG) dan *Electron Withdrawing Group* (EWG), muatan cβ, dan log P memberi pengaruh peningkatan dan penurunan aktivitas senyawa-senyawa turunan kalkon sebagai antibakteri terhadap aktivitas antibakteri pada *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan bakteri *Samonella typhii* ATCC 19430.

## Daftar Pustaka

- Alam S, Miah JMA, Islam A. 2004. In Vitro Studies of Antimicrobial Activity of Synthetic Ovaliflavone. *Journal of Biological Sciences* 4 (4): 527-531.
- Batt DG et al. 1993. 2'-Substituted Chalcone Derivatives as Inhibitor of Interleukin-1 Biosynthesis. *J Med Chem* 36: 1434-1442.
- Best DJ. 1985. Chemistry and Biotechnology. Dalam Peran Bioteknologi dalam Pengembangan Antibiotik. Sarjoko. *Buku Risalah Seminar Nasional Metabolit Sekunder* 1987.p.24.
- Bonang, Koeswardono ES. 1982. *Mikrobiologi Kedokteran Untuk Laboratorium dan Klinik*. Jakarta: Fakultas Kedokteran, Unika Atmajaya, PT. Gramedia. hlm 116-117, 134-135, 161, 189, 190-191.
- Devia CM, Pappano NB, Debattista NB. 1998. Structure-Biology Activity Relationship of Synthetic Trihydroxylated Chalcones. *Revista de Microbiologia*.v.29.n.4.
- Dewick PM. 1997. *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*. New York: John Wiley & Sons. Chicester. hlm 136.
- Harmastuti N, Widodo GP, Supardjan AM. 2007. Synthetic of *p*-Chlorochalcone Derivative and Its Antifungal Activity. Di dalam: Rahmawati H, editor. *Proceedings of The International Seminar on Pharmaceutics 2007*. Bandung: Update on Pharmaceutical Innovation and New Drug Delivery System.p. 229-232.
- Harmastuti N. 2005. Sintesis Senyawa Turunan *p*-klorokalkon dan Uji Efek Sitotoksiknya pada Sel HeLa [Tesis]. yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.
- Harmastuti N, Supriyadi. 2007. Aktivitas Sitotoksik Turunan *p*-Metoksikalkon pada Sel HeLa. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol. 4. No.2.
- Hoffman JJ, Timermann BN, Meclaughlin SP, pannapayak H. 1993. Potential Antimicrobial Activity from Southwestern United States. Di dalam: *Majalah Obat Tradisional*. Astuti P dan Lies M. 2004,editor. Volume ke-9. Lombok: Skrining dan Uji Antimikroba Beberapa Ekstrak Sponge Asal Perairan Laut Pulau Gili Trawangan. no.29.
- Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. 2001. *Mikrobiologi Kedokteran*. Penerbit Salemba Medika.
- McMurry J. 2004. *Organic Chemistry*. Sixth Edition. California: Brooks/Cole Publishing Company. Monterey.
- Rama Rao N. 2004. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Fluorinated Chalcone. *Asian Journal of Chemistry*. Vol 16: 525-527.
- Siswandono, Soekardjo B. 2000. *Kimia Medisinal*. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sogawa S, Nihro Y, Ueda H, Izumi, Miki T, Matsumoto H, Satoh T. 1993. 3,4-Dihydroxychalcones as Potent 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitors. *J American Chemical Society*. 0022-2623.
- Utami D. 2007. Sintesis Senyawa Kalkon dan Turunannya serta Uji Antiproliferasi terhadap Sel HeLa [Disertasi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.
- Walter S, Klaus M, Manfred H. 1990. *Senyawa Obat*. Edisi II. Joke Wattimena dkk, penerjemah; Yogyakarta: Penerbit Gajah Mada University Press. hlm 652-653.

# Seduhan Coklat Mempengaruhi Profil Farmakokinetika Parasetamol

Fitriati Y., Merari J., Herdwiani W

## Abstrak

Coklat mengandung zat aktif Teobromin dan kafein, sangat digemari oleh masyarakat. Parasetamol adalah analgetik antipiretik yang banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai penurun panas. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efek seduhan coklat terhadap farmakokinetika Parasetamol.

Hewan uji dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok pertama parasetamol 45 mg/kg BB. Kelompok kedua diberi parasetamol 45 mg/kg BB dengan seduhan coklat 1,35 g/kg BB. Kelompok ketiga diberi parasetamol 45 mg/kg BB dengan seduhan coklat 2,7 g/kg BB. Kelompok keempat diberi parasetamol 45 mg/kg BB dengan seduhan coklat 5,4 g/kg BB. Darah tikus diambil melalui vena mata dengan waktu sampling 6 jam. Kadar parasetamol dalam darah ditetapkan dengan metode spektrofotometer menurut metode *Chaffetz*, kemudiandihitung parameter farmakokinetiknya menggunakan metode residual.

Hasil penelitian menunjukkan seduhan coklat mempengaruhi parameter farmakokinetika parasetamol yaitu peningkatan AUC,  $t_{max}$  dan  $C_{pmaks}$  dosis 2,3 dan penurunan  $t_{max}$  dan  $C_{pmaks}$  dosis 1.

**Kata kunci:** Parameter Farmakokinetika, Coklat, Parasetamol

## Pendahuluan

Makanan dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat secara langsung atau tidak langsung dan telah ada bukti yang menunjukkan hal ini terjadi. Makanan dapat menginduksi perubahan kecepatan pengosongan lambung dan waktu transit makanan dalam usus, sekresi bikarbonat, enzim dan empedu. Perubahan metabolit obat dalam usus dan hati dipengaruhi oleh komponen spesifik atau kontaminan yang terkandung dalam makanan. Senyawa lain dalam tubuh dapat menyebabkan interaksi dengan obat, interaksi ini dapat terjadi antara obat dengan obat atau obat dengan makanan atau minuman. Interaksi ini dapat meningkatkan atau menurunkan kadar obat dalam darah. Interaksi ini dapat terjadi pada fase absorpsi, distribusi, biotransformasi dan ekskresi (Mutchler, 1986).

Banyak dilaporkan interaksi obat dengan makanan atau minuman maupun sesama jenis obat. Penelitian interaksi obat modern dengan coklat belum banyak dilakukan, bagi sebagian orang rasa coklat yang enak dapat menyebabkan kerinduan untuk mengkonsumsinya kembali yang disebut chocolate craving. Dampak coklat terhadap perilaku dan suasana hati (mood) terkait erat dengan kandungan phenylethylamine dan kafein yang ada dalam coklat, phenylethylamine adalah suatu substansi mirip amphetamine yang dapat meningkatkan serapan triptofan ke dalam otak yang kemudian pada gilirannya menghasilkan dopamine. Dampak dopamine adalah muncul perasaan senang dan

perbaikan suasana hati. Phenylethylamine juga dianggap mempunyai khasiat aphrodisiac yang memunculkan perasaan seperti orang sedang jatuh cinta (hati berbunga) (Anonim, 2007).

Parasetamol merupakan obat analgesik yang pada dosis normal relatif aman dan tidak toksik, tetapi pada dosis tinggi menyebabkan nekrosis. Batas keamanan maksimal 4 gram per hari tetapi pemberian cukup 4x500mg per hari (Tjay dan Raharja, 2002).

Farmakokinetika adalah suatu ilmu yang mempelajari tentang nasib obat di dalam tubuh, meliputi kinetika Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi. Absorpsi didefinisikan sebagai perpindahan dari tempat absorpsi menuju ke dalam sirkulasi darah. Absorpsi sistemik suatu obat dari saluran cerna atau tempat ekstravaskuler tergantung pada bentuk sediaan, anatomi, dan fisiologi tempat absorpsi. Faktor-faktor seperti luas permukaan dinding usus kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna dan aliran darah ke tempat absorpsi, semuanya mempengaruhi laju dan jumlah absorpsi obat. Distribusi adalah proses pemindahan suatu obat yang dapat balik (reversible) ke dan dari tempat pengukuran, biasanya dalam darah dan plasma. Eliminasi adalah proses hilangnya suatu obat dari tempat pengukuran yang tidak dapat balik kembali (irreversible) (Siswandono & Sukardjo, 2000).

Model farmakokinetika menggambarkan sistem biologik yang kompleks, dibuat penyederhanaan anggapan mengenai pergerakan obat itu. Suatu hipotesis atau model disusun dengan menggunakan istilah matematik, yang memberi arti singkat dari pernyataan hubungan kuantitatif. Model matematik dapat dirancang untuk meniru proses laju absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat. Model matematik ini memungkinkan pengembangan persamaan untuk menggambarkan konsentrasi obat dalam tubuh sebagai fungsi waktu (Shargel dan Yu, 1988).

Parameter farmakokinetika adalah suatu besaran yang diturunkan secara matematis dari hasil penetapan kadar obat dalam darah, urin. Parameter farmakokinetika diperoleh dari perubahan konsentrasi bahan obat dan metabolitnya dalam cairan darah (darah, plasma, serum) dan dalam urin terhadap waktu. Kedua cairan itu mudah dilewati dan konsentrasi dalam darah yaitu alat transpornya, mencerminkan proses kinetika dalam organisme (Mutschler, 1991).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh sediaan coklat dipasaran terhadap efek analgetik Parasetamol menguatkan atau menghambat. Khususnya untuk mengetahui pengaruh seduhan coklat terhadap parameter farmakokinetik Parasetamol pada tikus putih jantan galur wistar.

## Metode Penelitian

### Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah coklat instan dipasaran. Populasi dalam penelitian ini adalah coklat instan dipasaran.

### Definisi operasional variabel utama

Pertama, parameter farmakokinetik parasetamol adalah parameter yang berupa AUC, K,  $K_a$ ,  $V_d$ ,  $t_{1/2}$ , &  $CL_t$ ,  $C_p$  maks,  $t$  maks. Kedua, seduhan coklat adalah seduhan yang dibuat dari coklat merk X dari toko di Surakarta. Ketiga, hewan uji adalah tikus putih jantan galur wistar dari laboratorium farmakologi Universitas Setia Budi.

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: spektrofotometer UV-Vis mini spin 1201 buatan Shimadzu, pipa kapiler, labu takar 10 ml; 50 ml; dan 100 ml, mikro pipet, yellow tipe, beaker glass 100 ml, neraca analitik. Bahan yang digunakan adalah darah PMI, tikus jantan galur wistar berwarna putih, parasetamol (Merck, kualitas farmasetis dari laboratorium farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi), coklat merk X. Untuk penetapan kadar parasetamol utuh dalam darah digunakan TCA, HCl, asam sulfamat, natrium nitrit, dan NaOH serta aquadest.

## Jalannya Penelitian

### 1. Penelitian Pendahuluan

**Mencari panjang gelombang maksimum.** Prosedur penetapan kadar parasetamol dalam darah dengan metode *Chaffetz* 0,5 ml darah mengandung parasetamol utuh ditambah 1 ml TCA 10% disentrifuge selama 10 menit kecepatan 2500 rpm. Beningan sebanyak 1 ml dipisahkan kemudian ditambah 0,5 ml HCl 6N, ditambah 1,0 ml larutan  $NaNO_2$  10%, didiamkan 5 menit, ditambah 1,0 ml asam sulfamat 10% dan 2,5 ml NaOH 10% kemudian didiamkan dalam lemari pendingin selama 3 menit. Dicampur dan dibaca serapannya dengan rentang panjang gelombang 400-460 nm. Panjang gelombang maksimum dicari menggunakan larutan parasetamol dalam darah dengan kadar  $100\mu g/ml$  dan  $200\mu g/ml$ .

**1.2. Mencari operating time.** Larutan parasetamol dalam darah kadar  $100\mu g/ml$  dan  $200\mu g/ml$ . Pembacaan serapan dilakukan 3 menit setelah penambahan 2,5 ml NaOH 10% dibaca pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh pada menit ke-60.

**1.3. Pembuatan kurva baku.** Kurva baku menggambarkan hubungan antara kadar dan absorbansi yang diperoleh dari hasil regresi data antara kadar parasetamol (x) dengan absorbansi (y). Stok parasetamol dibuat dalam aquadest dengan kadar 2,0 mg/ml, stok parasetamol dengan cara: ditimbang seksama 50 mg parasetamol dilarutkan dalam aquadest sampai volumenya tepat 25 ml. Dari larutan stok dibuat 5 seri kadar larutan parasetamol 20, 40, 60, 80, 100  $\mu g/ml$ . diproses menurut cara penetapan kadar pada panjang gelombang maksimum dan operating time. Data konsentrasi terhadap absorbansi dibuat persamaan kurva baku.

**1.4. Recovery dan kesalahan acak penentuan kadar parasetamol dalam darah.** Harga perolehan kembali (*recovery*) dan kesalahan acak berguna untuk menentukan ketepatan dan ketelitian suatu metode analisa. Larutan parasetamol dalam darah dengan kadar yang mewakili yaitu  $100\mu g/ml$ ;  $200\mu g/ml$  dan  $300\mu g/ml$  masing-masing 3 kali replikasi 3 seri kadar tersebut dianalisis dengan metode *Chaffetz* yang dimodifikasi (Kurniawati, 2007) dan dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum

**1.5. Stabilitas parasetamol dalam darah.** Pengujian parasetamol dalam darah dimaksudkan untuk mengetahui % degradasi, hal ini mengantisipasi apabila darah yang disampling memungkinkan untuk segera diproses atau dianalisis. Larutan parasetamol dibuat dalam air dengan kadar 5 mg/ml diambil  $300\mu l$  dan dimasukkan ke dalam 3 ml darah disimpan pada suhu kamar 29-30°C kemudian diambil 0,5 ml cuplikan darah pada jam ke 0, 1, 2, 3 dan

setelah 1 hari disimpan dalam almari pendingin suhu 40C kemudian ditetapkan kadar parasetamol utuh dalam darah menurut cara penetapan kadar pada panjang gelombang maksimum dan operating time kemudian hasilnya dihitung % degradasi parasetamol.

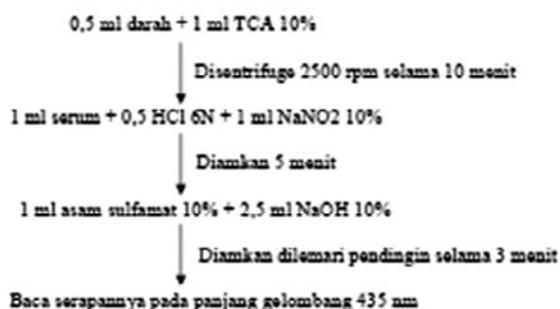
### 2. Pemilihan besaran dosis dan penetapan waktu pengambilan cuplikan.

Penetapan dosis ini ditentukan berdasarkan faktor konversi dosis manusia ke dosis tikus. Dosis teurapetik parasetamol (Anonim, 1979) adalah 500 mg sekali pakai. Konversi dosis manusia (70 kg) ke tikus (200 gram) adalah 0,018. Diperoleh dosis untuk tikus sebesar 9 mg dengan volume pemberian 3 ml/200g tikus. Seduhan coklat diberikan dengan 3 tingkatan dosis yang berbeda yaitu 0,27 gram dengan volume pemberian 1 ml/200g tikus; 0,54 dengan volume pemberian 2 ml/200g tikus; 1,08 dengan volume pemberian 4 ml/200g tikus.

Tikus putih jantan galur wistar diberi larutan parasetamol tunggal secara oral dosis 9 mg, kemudian darah diambil pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 melalui vena mata. Penetapan kadar parasetamol dilakukan dalam darah pada tiap cuplikan dan ditetapkan harga  $t_{1/2}$  untuk penetapan jadwal sampling sebenarnya.

### 3. Penetapan parameter farmakokinetik parasetamol pada tikus putih jantan galur wistar dengan dan tanpa seduhan coklat.

Penelitian ini menggunakan 4 kelompok hewan uji masing-masing terdiri dari 3 tikus yang sebelumnya dipuasakan 18-24 jam. Kelompok 1 (kelompok kontrol) diberi parasetamol 9 mg. Kelompok 2 diberi parasetamol 9 mg dengan seduhan coklat 0,27 gram. Kelompok 3 diberi parasetamol 9 mg dengan seduhan coklat 0,54 gram. Kelompok 4 diberi parasetamol 9 mg dengan seduhan coklat 1,08 gram. Darah diambil melalui vena mata



Data yang diperoleh berupa kadar parasetamol dalam darah terhadap waktu yang dianalisis dengan menggunakan metode residual untuk menghitung harga parameter farmakokinetik (AUC~0, K, Ka, Vd, t 1/2, Clt, Cpmx dan tmax) dari pengamatan.

## Hasil dan Pembahasan

### 1. Penelitian pendahuluan

**1.1. Panjang gelombang maksimal.** Panjang gelombang maksimal ditentukan pada 2 seri konsentrasi 100 µg/ml dan 200 µg/ml, dengan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang antara 400-460 nm. Kedua seri konsentrasi tersebut diperoleh absorbansi terbesar pada panjang gelombang 435 nm.

**1.2. Operating time.** Data operang time terlihat bahwa dari menit awal sampai menit ke-60 absorbansi parasetamol relatif stabil, menit awal terhitung 3 menit setelah penambahan 2,5 ml NaOH 10%.

**1.3. Persamaan garis kurva baku.** Persamaan garis kurva baku  $y = 0,0007x + 0,0061$  ( $r = 0,9639$ )

**1.4. Recovery dan kesalahan acak penetapan kadar parasetamol dalam darah.** Disimpulkan bahwa analisis memenuhi syarat ketepatan yang ditunjukkan dengan kedekatan hasil yang diperoleh dengan kadar yang sebenarnya. Metode analisis juga memenuhi syarat ketelitian seperti yang ditunjukkan oleh dekatannya hasil penetapan kadar berulang pada cuplikan hayati yang sama. Ini dibuktikan dengan harga kesalahan acak yang kecil. Suatu metode analisis untuk uji farmakokinetika dan biofarmasetika dikatakan memenuhi syarat apabila metode tersebut memberikan harga recovery yang tinggi ( $100 \pm 25\%$ ) dengan kesalahan acak dan kesalahan sistematik kurang dari 10%, hasil yang diperoleh masuk rentang tersebut.

**1.5. Stabilitas parasetamol dalam darah.** Diketahui bahwa pada jam ke-24 kadar parasetamol dalam darah terdegradasi, maka sampel dapat dilakukan sampai pada jam ketiga karena pada jam tersebut parasetamol dalam darah masih relatif stabil.

### 2. Pemilihan besaran dosis dan penetapan waktu pengambilan cuplikan

No.	Waktu (jam)	Parasetamol 9 mg	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
1	0,25	31,28±3,78	16,996±3,78	18,903±4,36	29,85 ±5,15
2	0,5	38,66±2,97	24,662±5,4	25,097±3,3	33,667±3,3
3	0,75	46,04±2,98	37,00±2,86	37,00±6,22	37,950±2,97
4	1	53,67±2,18	42,713±1,43	46,523±2,98	42,71±2,86
5	1,5	33,66± 4,36	46,047±1,65	50,333±2,18	62,713±1,43
6	2	30,81±3,78	35,097±3,59	39,853±5,15	36,523±2,18
7	3	21,76±2,18	29,860±1,43	32,237±2,18	33,667±5,78
8	4	17,95±2,18	23,190±2,18	27,953±2,98	30,810±5,77
9	5	12,23±3,59	19,860±1,43	22,713±1,43	24,140±5,71
10	6	7,47±3,78	12,713±1,42	13,646±1,43	15,093±4,29

Ket: Dosis 1: Paracetamol 9 mg + 0,27 mg

Dosis 2: Paracetamol + 0,54mg

Dosis 3: Paracetamol + 1,08mg

### 3. Farmakokinetika parasetamol & seduhan coklat.

Kinetika	Perlakuan	Parasetamol 9 mg	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
	Parameter				
I. Absorpsi	Ka (Jam <sup>-1</sup> )	1,4980	2,029	1,1600	0,7966
	Tmaks (Jam)	1,1599	1,138	1,500	1,8260
	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>0</sup> (ug/ml.Jam)	161,0569	209,848	219,700	225,3855
	Cp max (ug/ml)	63,4846	61,120	128,670	170,4270
II. Distribusi	Vd (ml)	76,7399	114,00	65,880	60,7300
III. Eliminasi	Cl <sub>t</sub> (ml/Jam)	33,6351	31,548	23,585	21,6800
	Ka (Jam <sup>-1</sup> )	0,4383	0,276	0,358	0,3570
	t <sub>1/2</sub> (Jam)	1,5811	2,500	1,930	1,9400

Ket: Dosis 1: Paracetamol 9 mg + 0,27 mg

Dosis 2: Paracetamol + 0,54mg

Dosis 3: Paracetamol + 1,08mg

Hasil uji t menunjukkan bahwa harga parameter farmakokinetik K, Vd, Cl<sub>t</sub>, t<sub>1/2</sub>, Cl<sub>t</sub> dosis 1,2,3 dan Cpmaks dosis 1 diperoleh nilai signifikansi yang lebih besar dibanding dengan signifikansi yang dipilih, yakni 0,05 berarti Ho diterima. Hal ini berarti parameter K, Vd, Cl<sub>t</sub>, t<sub>1/2</sub> dosis 1,2,3 tidak berbeda secara bermakna terhadap parasetamol 9 mg.

Parameter farmakokinetik t<sub>max</sub>, AUC dosis 1,2,3 dan Cpmaks dosis 2, 3 diperoleh nilai signifikansi yang lebih kecil dibanding signifikansi yang dipilih. Hal ini berarti parameter parameter farmakokinetik t<sub>max</sub>, AUC dosis 1,2,3 dan Cpmaks dosis 2, 3 antara parasetamol 9 mg dengan dosis 1, 2, 3 diperoleh nilai signifikansi yang lebih kecil dibandingkan dengan signifikansi penelitian yang dipilih, yakni 0,05 berarti Ho ditolak. Hal itu berarti parameter t<sub>max</sub>, Cp max, AUC dosis 1,2,3 berbeda secara bermakna terhadap parasetamol 9 mg. Jadi, seduhan coklat yang ditambahkan pada parasetamol akan mempengaruhi parameter t<sub>max</sub>, AUC dan Cpmaks parasetamol.

### Kesimpulan

Hasil penelitian dengan menggunakan berbagai tingkatan konsentrasi seduhan coklat menunjukkan perubahan pada beberapa parameter farmakokinetik parasetamol yaitu penurunan Ka, K, Cl<sub>t</sub>, Vd dan kenaikan Tmaks, t<sub>1/2</sub>, Cpmaks, AUC total. Pada uji t diketahui beda nyata pada parameter Tmaks, Cpmaks, AUC total dan dapat disimpulkan bahwa seduhan coklat mempengaruhi parameter farmakokinetik parasetamol.

### Daftar Pustaka

- (Anonim, 2007). Anonim, 2007, Pengolahan cacao, [htt: // www. Kadin-Indonesia. Or. Id / enm / images / dokumen / Kadin-104-1605-13032007. pdf](http://www.Kadin-Indonesia.Or.Id/enm/images/dokumen/Kadin-104-1605-13032007.pdf).
- Mutschler. E., 1986, *Dinamika Obat*, edisi V, diterjemahkan oleh Widiyanto, M. Bdan Ranti, A., 90, Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Shargel, L., dan Yu, A. B. C., 1985, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, diterjemahkan oleh Fasich dan Sjamsiah, S., Airlangga University Press, Surabaya.
- Siswandono dan Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal*, Edisi I, 32, 57, Airlangga, University Press, Surabaya.
- Tjay, T. H, dan Rahardja K, 2002, *Obat-Obat Penting*, Edisi ke-V, 20-28, 297, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

# Uji Aktivitas Antijamur Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*) untuk Pencegahan Kandidiasis

Agnes Sri Harti <sup>1)</sup>, Heni Nurkusumawati <sup>2)</sup>, Estuningsih<sup>2)</sup>;

<sup>1)</sup> Prodi D-III Keperawatan STIKes Kusuma Husada Surakarta

<sup>2)</sup> Jurusan Akupuntur Poltekes Surakarta

## Abstrak

Tanaman sirih merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*) merupakan salah satu tanaman empiris yang dapat digunakan sebagai antijamur. Kandidiasis yang disebabkan oleh *Candida albicans* termasuk infeksi vaginitis dan dapat terjadi pada ibu post partum. Daun sirih merah mengandung senyawa flavonoid, saponin, dan minyak atsiri yang diduga bersifat antijamur. Tujuan penelitian menguji aktivitas antijamur ekstrak daun sirih merah untuk pencegahan kandidiasis.

Metode pengujian aktivitas antijamur ekstrak daun sirih merah yaitu metode difusi secara in vitro berdasarkan pengukuran diameter daerah hambatan pada media Sabaroud Glucose Agar yang dibuat sumuran berisi kontrol positif, kontrol negatif dan larutan uji dengan seri konsentrasi 0,625%, 1,25%, 2,5% dan 5%.

Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanolik 96% dan kloroform daun sirih merah pada konsentrasi 0,625%, 1,25%, 2,5%, dan 5% mempunyai aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans*. Ekstrak etanolik 96% dan fraksi kloroform daun sirih merah konsentrasi 5% paling efektif menghambat pertumbuhan *Candida albicans* sehingga dapat digunakan untuk pencegahan Kandidiasis

**Kata kunci:** Antijamur, sirih merah, Kandidiasis

## Abstract

Red betel (*Piper betle* L. var *Rubrum*) plant is one of many plants that empirically used as antifungal. The content of red betel leaves are flavonoid, saponin and volatile oil are supposed to have antifungal activity. The experiment was aimed to examined the antifungal activity of ethanolic 96% extract, chloroform and n-hexane fractions of red betel leaves to prevention Candidiasis

The method in this experiment was diffusion method using Sabaroud Glucose Agar media that being made wells for positive control, negative control, and for test solutions with concentrations series of 0.625%, 1.25%, 2.5% and 5%.

The obtained result of the experiment was that ethanolic 96% extract and the chloroform fraction of red betel leaves with concentrations series of 0.625%, 1.25%, 2.5% and 5% could inhibit the growth of *Candida albicans*. The ethanol 96% extract and the chloroform fraction were the most effective to inhibit the growth of *Candida albicans* at concentration of 5% therefore it can be used to prevention of Candidiasis.

**Keywords:** Antifungal, *Piper betle*, Candidiasis

## Pendahuluan

Lebih dari lima puluh ribu jenis jamur yang terdapat di alam, hanya kurang lebih seratus jenis jamur yang patogenik terhadap manusia. Infeksi jamur atau yang biasa disebut mikosis sebagian besar patogen bersifat eksogen dan habitat alaminya adalah air dan debris organik. Mikosis yang mempunyai insiden paling tinggi adalah dermatofitosis dan kandidiasis. Dermatofitosis umumnya melibatkan kulit, rambut, dan kuku yang disebabkan oleh

jamur Epidermophyton, Trichophyton, dan Microsporum; sedangkan kandidiasis pada manusia umumnya disebabkan oleh *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, dan *Candida parapsilosis* terjadi pada kulit yang lembab atau membran berlendir seperti rongga mulut, saluran pencernaan, dan vulvovaginal. Infeksi kandidiasis vaginitis dapat terjadi pada wanita post partum (Jawetz et al, 2007).

Golongan obat yang saat ini tersedia untuk penyakit yang disebabkan oleh jamur meliputi poliena, flusitosin, azol, dan griseofulvin. Kenyataan menunjukkan bahwa jenis antifungi relatif lebih sedikit dibandingkan dengan antimikroba lain, selain itu obat kimia sering menimbulkan efek samping yang cukup berarti dan harganya mahal, dengan demikian diperlukan penggalan obat alternatif dari tanaman obat tradisional yang secara empiris sudah sering digunakan oleh masyarakat. Sirih merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*) merupakan salah satu jenis tanaman yang memiliki kandungan senyawa kimia flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan minyak atsiri dan secara empiris berkhasiat mengurangi sekresi pada liang vagina dan keputihan akut (Sudewo, 2005).

Manfaat dari penelitian ini adalah diperolehnya data atau hasil uji yang dapat dimanfaatkan sebagai informasi ilmiah kepada masyarakat tentang manfaat ekstrak daun sirih merah sebagai antijamur dan sebagai perwujudan dari usaha pengembangan sumber daya hayati tentang tumbuhan yang mempunyai khasiat obat atau pengembangan obat tradisional untuk pencegahan Kandidiasis khususnya pada ibu post partum.

## Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antijamur ekstrak etanolik 96% daun sirih merah seri konsentrasi 0,625%, 1,25%, 2,5% dan 5%. untuk pencegahan Kandidiasis.

## Metode Penelitian

### Bahan dan Alat

Inkubator, autoclave, centrifuge, corong, beker glass, erlenmeyer, batang pengaduk, stirring hot plate, membran filter, oven, neraca analitis, pH meter, oven, spektrofotometer UV-Vis Shimadzu, mikropipet, cawan petri, tabung reaksi, vortex, appendorf, aluminium foil, pipet ukur, cawan penguap corong pisah, penangas uap, kertas saring, *moisture balance*, dan *evaporator*.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sirih merah dari tanaman sirih merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*), jamur uji *Candida albicans* dan medium SGA (*Sabouroud Glukose Agar*).

Bahan kimia yang digunakan adalah n-heksan, kloroform, etanol 96%, larutan standar Brown I & II, ketokonazole. Identifikasi kandungan kimia menggunakan bahan kimia antara lain serbuk Mg, FeCl<sub>3</sub>, amil alkohol, HCl 2%, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat, Mayer, Dragendorf, FeCl<sub>3</sub> 5% b/v, dan Sudan III.

### Sampel dan Bahan Uji

Populasi yang digunakan dalam penelitian adalah tanaman sirih merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*) yang diambil secara acak di daerah Solo, Jawa Tengah

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sirih merah. Daun yang diambil adalah daun yang segar.

### Pembuatan Ekstrak Daun Sirih Merah

Determinasi dan identifikasi tanaman sirih merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*) dilakukan di Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Tradisional (B2P2TO2T) Tawangmangu, Kabupaten Karanganyar, Jawa Tengah meliputi pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis tanaman (Ngete, 2009).

Pembuatan serbuk daun sirih merah meliputi daun sirih merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*) dikeringkan pada suhu 40°C selama 24 jam menggunakan oven, setelah kering diblender dan diayak dengan ayakan no 100, lalu perhitungan prosentase bobot kering terhadap bobot basah, penetapan kadar air serbuk daun sirih merah (Depkes, 1979 dan Sudarmadji, 1997).

Pembuatan ekstrak etanolik 96%, fraksi n-heksan, dan fraksi kloroform daun sirih merah meliputi serbuk daun sirih merah ditimbang sebanyak 50 gram, dimasukkan ke dalam botol coklat, kemudian ditambahkan pelarut etanol 96% sampai semua serbuk terendam. Lama perendaman lima hari, botol dikocok sebanyak tiga kali sehari dengan lama pengocokan 30 menit, disaring, filtrat yang diperoleh diuapkan di atas penangas uap hingga pekat lalu ekstrak pekat yang diperoleh ditimbang (Ansel, 1989 dan Mannito, 1992).

Pembuatan fraksi n-heksan daun sirih merah. Ekstrak pekat etanol 96% ditimbang kemudian ditambah 25 ml aquadest sedikit demi sedikit sambil diaduk, dimasukkan ke dalam corong pisah lalu dipartisi dengan 25 ml n-heksan sebanyak tiga kali, lalu fraksi n-heksan dikumpulkan, dan dipekatkan. Fraksi pekat n-heksan selanjutnya ditimbang.

Pembuatan fraksi kloroform daun sirih merah. Residu aquadest dipartisi dengan 25 ml kloroform sebanyak tiga kali di corong pisah, lalu diuapkan hingga pekat. Fraksi kloroform selanjutnya ditimbang.

Identifikasi kandungan kimia ekstrak etanolik 96% daun sirih merah (*Piper betle* L. var *Rubrum*) dilakukan terhadap senyawa-senyawa: flavonoid, alkaloid, saponin, tanin dan minyak atsiri (Robinson 1995, Harborne, 1987 dan Depkes, 1986).

### Persiapan dan Pembuatan Biakan Uji

Isolasi dan identifikasi *Candida albicans* dilakukan secara makroskopis dan mikroskopis yaitu berdasarkan ciri-ciri koloni biakan pada media SGA yang diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam akan terbentuk koloni lunak berwarna krem, yang mempunyai bau seperti ragi. Koloni muda membentuk tabung bening bila diinokulasikan dalam serum selama tiga jam pada suhu 37°C.

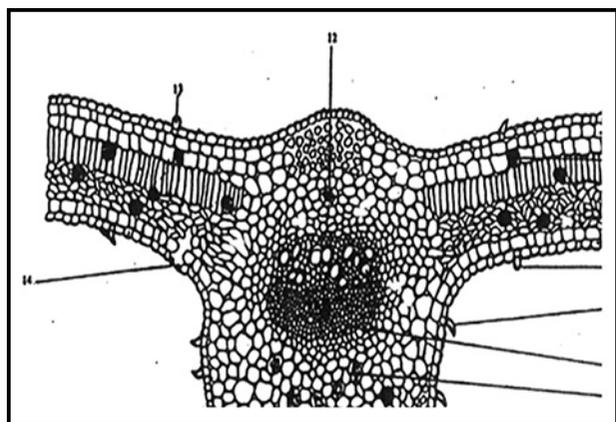
Pembuatan suspensi jamur uji yaitu beberapa ose biakan *Candida albicans* diinokulasikan dalam 10 ml larutan garam fisiologis, dicampur hingga homogen dan didapatkan kekeruhan yang sama dengan standart Brown I. Suspensi yang didapat diencerkan menggunakan larutan fisiologis steril dengan perbandingan 1: 1000.

### Pengujian aktivitas antijamur

Sediaan ekstrak etanolik 96%, fraksi n-heksan, dan fraksi kloroform daun sirih merah yang telah disiapkan diuji secara mikrobiologis dengan jamur uji. Pengujian ini menggunakan metode difusi dengan cara suspensi jamur uji yang telah disiapkan diinokulasikan secara perataan pada permukaan media SGA dengan menggunakan kapas lidi steril, selanjutnya dibuat sumuran, dua sumuran ditetesi pelarut sebagai kontrol negatif dan kontrol positif (ketokonazole), sumuran lainnya ditetesi dengan sediaan galenik ekstrak etanolik 96%, fraksi n-heksan dan fraksi kloroform yang telah dibuat seri konsentrasi 0,625%, 1,25%, 2,5%, dan 5% masing-masing dengan volume 50 µl, kemudian diinkubasi selama 48 jam pada suhu 37°C untuk *Candida albicans*. Daerah jernih pada daerah sumuran diukur diameter dan luas daerah hambatan.

### Hasil Penelitian dan Pembahasan

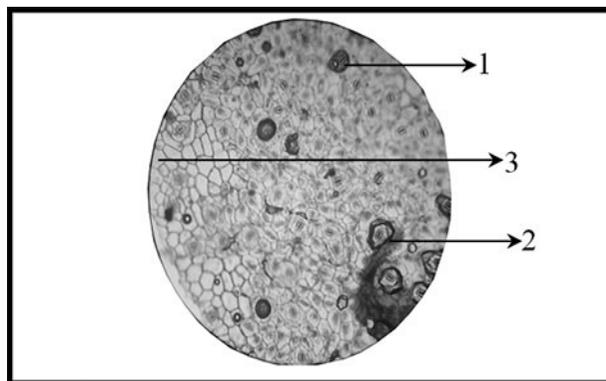
#### Determinasi dan identifikasi tanaman sirih merah (*Piper betle L. var Rubrum*) secara mikroskopis



Gambar 1. Penampang melintang daun sirih (*Piper betle L.*)

#### Keterangan:

1. Kutikula
2. Epidermis atas
3. Jaringan palisade
4. Jaringan bunga karang
5. Hablur kalsium
6. Stomata
7. Berkas pembuluh
8. Epidermis bawah
9. Rambut penutup



Gambar 2. Irisan Daun sirih merah (*Piper betle L. var. Rubrum*)

#### Keterangan:

1. Sel minyak
2. Sel minyak warna merah
3. Permukaan daun bagian bawah

### Penetapan kadar air dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil penetapan kadar air serbuk daun sirih merah

No	Penimbangan (g)	Volume pada skala (ml)	Kadar (%)
1	10,0273	0,9	8,97
2	10,0334	0,9	8,97
3	10,0021	0,9	8,99
Rata-rata			8,98

Rata-rata kadar air dalam serbuk daun sirih merah yang diperoleh adalah 8,98%. Kadar air serbuk memenuhi persyaratan kadar air suatu serbuk simplisia yaitu kurang dari 10 % (DepKes, 1979).

### Penetapan Rendemen ekstrak etanolik 96% daun sirih merah

Tabel 2. Rendemen ekstrak etanolik 96% daun sirih merah

No.	Bobot serbuk (g)	Bobot ekstrak (g)	Rendemen (% b/b)
1.	50,00	4,869	9,738
2.	50,00	6,557	13,144

Etanol 96% merupakan pelarut serbaguna yang dapat melarutkan senyawa-senyawa polar, semipolar, dan nonpolar. Proses pembuatan ekstrak etanolik 96% dilakukan pengulangan sebanyak dua kali

### Penetapan Rendemen fraksi n-heksan dan kloroform daun sirih merah.

**Tabel 3.** Hasil pembuatan fraksi n-heksan dan kloroform

Fraksi	Bobot ekstrak etanolik 96% (g)	Bobot fraksi (g)	Rendemen (% b/b)
N-heksan	9,108	2,18	23,94
kloroform	9,108	1,46	16,03

Hasil rendemen fraksi n-heksan sebesar 23,94% dan fraksi kloroform sebesar 16,03%. Rendemen fraksi n-heksan lebih besar kemungkinan disebabkan pelarut n-heksan dapat melarutkan lemak dalam tanaman lebih banyak dibandingkan metabolit sekunder. Fraksi n-heksan daun sirih merah dapat melarutkan senyawa nonpolar seperti minyak atsiri tertentu, asam lemak tinggi, lemak, steroid, triterpenoid, dan karotenoid. Fraksi kloroform daun sirih merah dapat melarutkan senyawa semipolar seperti alkaloid, senyawa-senyawa fenolik seperti fenol-fenol, asam fenolat, fenil propanoid, flavonoid, antraknon, xanton, dan stilben. Fraksinasi dilakukan dengan pelarut n-heksan dan kloroform sebanyak 25 ml (Sirait, 2007 dan Voight, 1994).

### Identifikasi kandungan kimia ekstrak etanolik 96% daun sirih merah

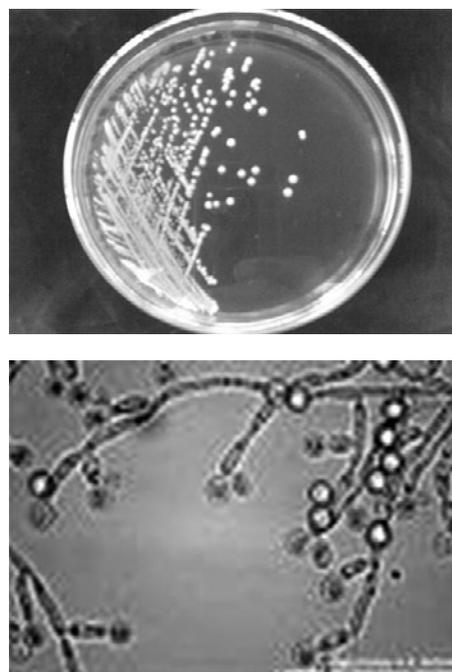
**Tabel 4.** Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak etanolik 96% daun sirih merah

No	Kandungan kimia	Identifikasi	Pengamatan	Pustaka (Anonim, 1979)
1	Flavonoid	Ekstrak + 1-2ml methanol panas + serbuk Mg + 4-5 tetes HCl pekat	Larutan berwarna merah pada lapisan amil alkohol	Larutan berwarna kuning, merah/ jingga pada lapisan amil alkohol
2	Alkaloid	Ekstrak + 1ml asam klorida 2N dan 9 ml air, dipanaskan 2 menit, saring, masukan ke dalam 1 ml tabung reaksi + bouchardat LP terjadi endapan coklat sampai hitam + mayer LP endapan putih atau kuning	Terbentuk kekeruhan atau endapan warna coklat hitam dan ada endapan kuning	Ada kekeruhan atau endapan warna coklat dan ada endapan putih atau kuning
3	Saponin	Ekstrak-air (1:1) + HCl 2N, kocok kuat-kuat	Terdapat busa yang mantap, + HCl busa tidak hilang	Terdapat busa yang mantap setinggi 1-10 cm, + HCl busa tidak hilang
4	Tanin	Ekstrak + FeCl <sub>3</sub>	Warna hijau kehitaman	Warna biru kehitaman atau hijau kehitaman
5	Minyak atsiri	ekstrak + 1 tetes Sudan III	Warna merah anggur	Warna merah anggur

Ekstrak daun sirih merah sebelum digunakan dalam penelitian dilakukan identifikasi kandungan ekstrak untuk memastikan adanya senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan minyak atsiri setelah mengalami proses ekstraksi. Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak maserasi menunjukkan bahwa ekstrak etanolik 96% daun sirih merah mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, tanin dan minyak atsiri.

### Identifikasi jamur uji

Hasil identifikasi biakan murni *Candida albicans* hasil isolasi Kandidiasis pada medium SGA yang telah diinkubasi selama 1-2 hari pada suhu 37°C secara makroskopis menunjukkan terbentuknya koloni yang berwarna krem dan berbau seperti ragi. Hasil identifikasi secara mikroskopis dan spesifik berdasarkan pemeriksaan tabung kecambah (*germ tube*) pada biakan muda hasil inokulasi dalam serum selama 3 jam pada suhu 30°C.



**Gambar 3.** Koloni dan mikroskopis jamur uji *Candida albicans*

**Pengujian aktivitas antijamur ekstrak etanolik 96% daun sirih merah**

**Tabel 5.** Diameter dan luas daerah hambatan ekstrak etanolik 96% daun sirih merah terhadap *Candida albicans*

Konsentrasi %	Diameter (mm)	Luas (mm <sup>2</sup> )	Rata-rata luas daerah hambatan
5	23	365,03	330,016
	22	329,70	
	21	295,95	
	22	329,70	
	22	329,70	
2,5	17	176,63	161,084
	17	176,63	
	16	150,72	
	16	150,72	
	16	150,72	
1,25	14	103,62	99,382
	13	82,43	
	14	103,62	
	14	103,62	
	14	103,62	
0,625	10	28,26	41,764
	11	44,75	
	12	62,80	
	11	44,75	
	10	28,26	
Kontrol negatif (etanol 96%)	0	0	
Kontrol positif (ketokonazole)	40	1205,76	1144,374
	40	1205,76	
	39	1143,75	
	38	1083,30	
	38	1083,30	

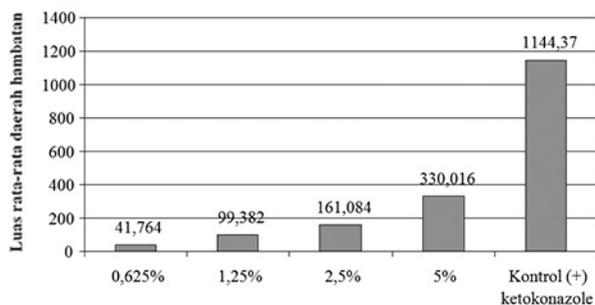
Hasil uji aktivitas antijamur ekstrak etanolik 96% daun sirih merah dengan konsentrasi 0,625%, 1,25%, 2,5% dan 5%, dapat menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak, semakin tinggi pula luas daerah hambatannya dan berdasarkan uji statistik anova satu jalan menunjukkan bahwa antar konsentrasi yang diuji ada beda nyata. Konsentrasi ekstrak 5% paling efektif menghambat pertumbuhan *Candida albicans* namun aktivitasnya berbeda nyata dengan kontrol positif. Kontrol positif yang digunakan adalah ketokonazole merupakan obat oral untuk mengobati infeksi jamur lokal dan sistemik antara lain kandidiasis mukokutan kronik, dermatofitosis, blastomikosis karena kemampuan penetrasi paling baik ke sistem saraf pusat.

Pelarut yang digunakan dalam pengujian ini adalah etanol 96%. Pelarut ini tidak bersifat antijamur hal ini dibuktikan dari hasil pengujian kontrol negatif yaitu tidak ada luas daerah hambatan, sehingga dapat dipastikan bahwa aktivitas ekstrak etanolik daun sirih merah disebabkan oleh senyawa aktif yang ada di dalam daun sirih merah.

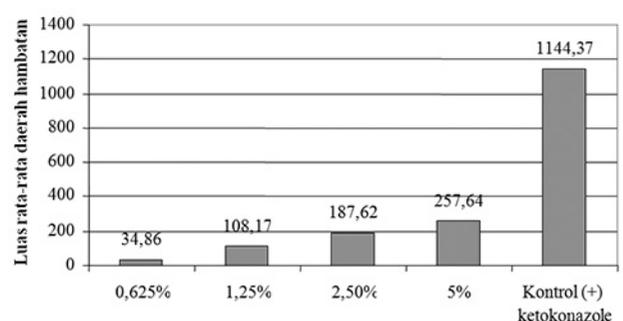
Ekstrak etanolik 96% daun sirih merah pada konsentrasi 0,625%, 1,25%, 2,5% dan 5% dapat menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Ekstrak etanolik 96% daun sirih merah efektif bersifat antijamur terhadap *Candida albicans*. Hal ini disebabkan *Candida albicans* merupakan jamur uniseluler yang tersusun dari kitin (Jawetz, 2007). Mekanisme daya hambat ekstrak etanolik 96% daun sirih merah disebabkan etanol mampu penetrasi ke dalam membran sel sehingga terdenaturasinya komponen dinding sel dan inaktivasi enzimatis intraseluler yang berakibat metabolisme sel terganggu (Wilson, 1982).

**Pengujian aktivitas antijamur fraksi n-heksan dan fraksi kloroform**

Hasil fraksi n-heksan dan kloroform daun sirih merah dilakukan uji terhadap *Candida albicans*



**Gambar 3.** Grafik luas rata-rata daerah hambatan ekstrak etanolik 96% daun sirih merah terhadap *Candida albicans* ATCC® 10231



**Gambar 4.** Grafik luas rata-rata daerah hambatan fraksi n-heksan dan fraksi kloroform daun sirih merah terhadap *Candida albicans*

**Tabel 6.** Diameter dan luas daerah hambatan fraksi n-heksan dan fraksi kloroform daun sirih merah terhadap *Candida albicans*

Konsentrasi (%)	n- heksan		Kloroform	
	Diameter (mm)	Luas (mm <sup>2</sup> )	Diameter (mm)	Luas (mm <sup>2</sup> )
5%	0	0	20	263,76
	0	0	20	263,76
	0	0	19	233,15
	0	0	20	263,76
	0	0	20	263,76
			$\bar{X} = 0$	$\bar{X} = 257,64$
2,5%	0	0	18	204,10
	0	0	17	176,63
	0	0	17	176,63
	0	0	17	176,63
	0	0	18	204,10
			$\bar{X} = 0$	$\bar{X} = 187,62$
1,25%	0	0	14	103,62
	0	0	14	103,62
	0	0	14	103,62
	0	0	14	103,62
	0	0	15	126,39
			$\bar{X} = 0$	$\bar{X} = 108,17$
0,625%	0	0	10	28,26
	0	0	10	28,26
	0	0	11	44,745
	0	0	11	44,745
	0	0	10	28,26
			$\bar{X} = 0$	$\bar{X} = 34,86$
kontrol(-)etanol 96%	0	0	0	0
				$\bar{X} = 0$
Kontrol (+) ketokonazole	40	1205,76	40	1205,76
	40	1205,76	40	1205,76
	39	1143,75	39	1143,75
	38	1083,30	38	1083,30
	38	1083,30	38	1083,30
			$\bar{X} = 1144,374$	$\bar{X} = 1144,374$

Hasil uji aktivitas antijamur fraksi n-heksan daun sirih merah terhadap *Candida albicans* menunjukkan bahwa fraksi n-heksan tidak memiliki aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans*, hal ini disebabkan karena senyawa kimia seperti saponin, flavonoid, dan minyak atsiri yang diduga sebagai antijamur tidak larut dalam pelarut n-heksan.

Fraksi kloroform paling efektif sebagai antijamur terhadap *Candida albicans* daripada fraksi n-heksana, hal ini disebabkan karena senyawa kimia flavonoid dan minyak atsiri tertentu sebagai antijamur larut dalam pelarut kloroform.

Kandungan senyawa antimikrobal dalam daun sirih merah diantaranya minyak atsiri, hidroksikavicol, kavicol, kavibetol, allylprokatekol, karvakrol, eugenol, pcymene, cineole, caryofelen, kadimen estragol, terpenena, dan fenil propada. Karvakrol bersifat desinfektan, antijamur, sehingga bisa digunakan sebagai obat antiseptik untuk menghilangkan bau mulut dan keputihan (Kurniasari dkk, 2007).

## Kesimpulan

Ekstrak etanolik 96% dan kloroform daun sirih merah pada konsentrasi 0,625%, 1,25%, 2,5%, dan 5% mempunyai aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans*. Ekstrak etanolik 96% dan fraksi kloroform daun sirih merah konsentrasi 5% paling efektif menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans* sehingga dapat digunakan untuk pencegahan Kandidiasis.

## Ucapan Terima Kasih

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada Ani Florida Ngete S.Farm, Apt. yang telah membantu dalam penelitian ini.

## Daftar Pustaka

- [Departemen Kesehatan RI]. 1979. *Materia Medika Indonesia*. Jilid I. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 11.
- [Departemen Kesehatan RI]. 1986. *Sediaan Galenik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 4-11, 25-26.
- Ansel, H.C., 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Diterjemahkan oleh Ibrahim. F., Edisi IV. UI Press. Jakarta. 605, 607 - 608.
- Harborne, J.B., 1987. *Metode Fitokimia*. Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro. ITB Press. Bandung. 127 – 128.
- Hariana, A., 2006. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*. Penebar Swadaya. Jakarta. 88.
- Jawetz, E., Melnick, J.L., and Adelberg, E.A., 2007. *Medical Microbiology*. 23 th Ed. diterjemahkan oleh Retna Neary Elferia. Jakarta. 635 – 658, 665 – 667.
- Kurniasari S.Y., Wahyu T., Nanik S. (2007). *Daya Antibakteri Ekstrak Daun Sirih (Piper betle Linn.) Terhadap Bakteri Vibrio harveyi Secara in vitro*. Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan. Volume 2 Nomor 3 Desember 2007
- Mannito, P., 1992. *Biosintesis Produk Alam*. IKIP. Semarang. 381 – 385.
- Ngete A.F., 2009. *Uji Aktivitas Antijamur Ekstrak Etanolik 96%, Fraksi n-Heksan dan Fraksi Kloroform Daun Sirih Merah (Piper betle L. var Rubrum) Terhadap Candida albicans ATCC® 10231 DAN Microsporium gypseum ATCC® 28194 Dengan Metode Difusi*. Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
- Robinson, T., 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. ITB Press. Bandung. 71, 72, 157, 191 – 192, 208.
- Sirait, M., 2007. *Penuntun Fitokimia dalam Farmasi*. ITB Press. Bandung. 56 – 65, 72.
- Sudarmadji, S., Haryono, B., Suhardi., 1997. *Bahan Makanan dan Pertanian*. Edisi IV. Liberty. Yogyakarta. 99.
- Sudewo, B., 2005. *Basmi Penyakit dengan Sirih Merah*. Argo Media Pustaka. Jakarta. 35, 40 – 45, 94.
- Voight, R., 1994. *Pelajaran Teknologi Farmasi*. Diterjemahkan oleh Soendarim Noerono. Edisi V. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. 561 – 563, 565 – 566.
- Wilson and Gilswold, 1982. *Textbook of Organic Medical and Pharmaceutical Chemistry*. Diterjemahkan oleh Drs. Achmad Mustofa Fatah, Apt., SU, IKIP Semarang, 858.
- <http://balitro.litbang.deptan.go.id>. *Sirih merah sebagai tanaman obat multi fungsi*. Diunduh tanggal 2 Pebruari 2012
- <http://id.shvoong.com/medicine-and-health/alternative-medicine/2014512-khasiat-sirih-merah/#ixzz11ll6FxrK>. Diunduh tanggal 2 Pebruari 2012

# Pengaruh Suhu terhadap Kadar Vitamin B<sub>1</sub> dalam Kacang Tanah secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)

Iswandi, Puji Lestari, Nuraini Harmastuti

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta

## Intisari

Vitamin B1 (tiamin) banyak terdapat pada bahan makanan. yang berasal dari biji-bijian, sereal, dan kacang-kacangan seperti kacang tanah (*Arachis hypogaea* L.). Kacang tanah dapat dimakan secara mentah, direbus, digoreng, ataupun disangrai dengan berbagai variasi suhu. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh suhu terhadap kadar vitamin B1 pada kacang tanah (*Arachis hypogaea* L.).

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dengan menggunakan kolom C<sub>18</sub>-RP (fase balik) panjang 30 cm, detektor UV-Vis dengan panjang gelombang deteksi 236 nm, fase gerak buffer asetat-asetonitril (90:10) dan kecepatan alir 1,0 ml/menit dan metode kuantitatif yang digunakan yaitu metode baku luar dengan tehnik penambahan senyawa baku yang dilanjutkan dengan metode SPSS ANAVA 1 jalan.

Hasil dari penelitian ini menyatakan bahwa suhu berpengaruh dalam menetapkan kadar vitamin B1 pada kacang tanah yang dapat ditunjukkan dari semakin tinggi suhu pemanasan yang diberikan, maka semakin rendah vitamin B1 yang terkandung dalam kacang tanah. Kadar vitamin B1 yang diperoleh dari suhu kamar sebesar  $0,0654 \pm 0,0023$  (% b/b), suhu 80°C sebesar  $0,0483 \pm 0,0066$  (% b/b) dan suhu 100°C sebesar  $0,0241 \pm 0,0018$  (% b/b).

**Kata kunci:** Vitamin B<sub>1</sub>, suhu, kromatografi cair kinerja tinggi, kacang tanah.

## Abstract

Vitamin B1 much found on food stuffs. They are the main source, among other things come from groins, cereals, and beans such as peanut (*Arachis hypogaea* L.). Peanut can eaten fresh, boiled, fried or roasted with temperature variation. The aim of this research was to know the influence of temperature againts vitamin B1 concentration on peanut.

This research is done with High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method toward peanut (*Arachis hypogaea* L.) at room temperature, temperature 80°C and temperature 100°C with different temperature, use C18-RP coloum length 30 cm, UV-Vis detector with detection wave length 236 nm, acetate: acetonitril (90:10) as a mobile phase and current speed 1.0 ml/ minutes. And quantitative method that used is external standart with technics addition standart sample which is continued with SPSS One Way ANAVA method.

Result of this research explains that temperature influences on determination vitamin B1 concentration of peanut that can showed so much the higher of warming temperature which given, so much the lower vitamin B1 that implied on peanut. Vitamin B1 concentration that obtained at room temperature is  $0.0654 \pm 0.0023$  (% b/b), temperature 80oC is  $0.0483 \pm 0.0066$  (% b/b) and temperature 100oC is  $0.0241 \pm 0.0018$  (% b/b).

**Key words:** Vitamin B1, temperature, high performance liquid chromatography (HPLC), *Arachis hypogaea* L.

## Pendahuluan

Kacang tanah (*Arachis hypogaea* L.) merupakan salah satu tanaman palawija jenis leguminosa yang memiliki kandungan gizi sangat tinggi. Pemanfaatan makin banyak karena kacang tanah mengandung protein, lemak, dan sejumlah vitamin (Anonim, 2006b). Biji kacang tanah mengandung kadar lemak dan protein tinggi. Biji ini dapat dimakan mentah, direbus (di dalam polongnya), digoreng,

atau disangrai (Anonim, 2006c). Kandungan proteinnya sekitar 25-34 %, terdiri dari asam-asam amino essensial seperti arginin, fenilalanin, histidin, isoleusin, leusin, lisin, metionin, triptofan, dan valin.

Kandungan lemaknya sekitar 16-50 %, 76-86 % diantaranya adalah asam lemak tidak jenuh seperti asam oleat dan

linoleat. Kacang tanah mengandung anti oksidan, yaitu senyawa tokoferol, selain itu juga mengandung arakhidonat, dan mineral (kalsium, magnesium, phosphor, dan sulfur), serta vitamin (riboflavin, tiamin, asam nikotinik, vitamin E, dan vitamin A) (Anonim, 2006a).

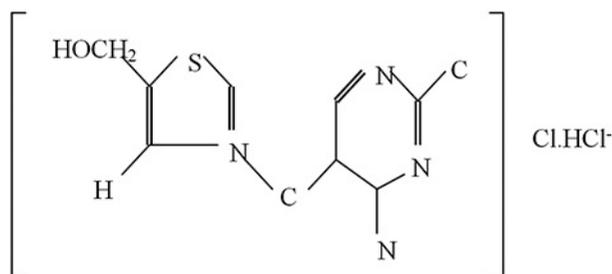
Bahan makanan yang merupakan sumber vitamin B1 terutama biji-bijian, sereal dan kacang-kacangan (kacang hijau, kacang kapri, kacang panjang, kacang mede, kacang tanah, kacang kedelai). Kebanyakan orang mengkonsumsi tiamin yang berasal dari kacang-kacangan, karena selain harganya yang terjangkau cara mengkonsumsinya pun cukup mudah. Kacang tanah sebagai tanaman budidaya terutama dipanen bijinya yang kaya protein dan lemak.

Vitamin B1 dikenal juga sebagai tiamin. Bentuk murninya adalah tiamin hidroklorida. Tiamin aktif dalam bentuk kokarboksilase, dikenal juga sebagai tiamin pirofosfatase (TPP). Tiamin berperan sebagai koenzim dalam reaksi-reaksi yang menghasilkan energi dari karbohidrat dan memindahkan energi membentuk senyawa kaya energi yang disebut ATP (adenosin trifosfat) (Winarno, 1984).

Tiamin merupakan vitamin yang larut dalam air, sehingga harus tersedia atau dikonsumsi setiap hari karena tidak disimpan dalam tubuh tetapi diekskresi oleh urin. Vitamin B1 merupakan senyawa kristal yang relatif tahan panas dalam bentuk kering tetapi tidak tahan panas bila dalam bentuk larutan atau cairan terutama larutan basa. Vitamin B1 teroksidasi membentuk tiokrom atau pigmen fluorosensi (Anonim, 1995). Tiamin stabilitasnya dipengaruhi oleh pemanasan, sehingga pemasakan terlalu lama akan berpengaruh terhadap degradasi vitamin yang terkandung di dalamnya (Kurniawan, 2005).

Vitamin B<sub>1</sub> atau tiamin merupakan vitamin yang bekerja sebagai koenzim yang aktif pada proses metabolisme dan pembentukan energi. Tiamin berfungsi untuk pengobatan berbagai neuritis yang disebabkan oleh defisiensi tiamin, misalnya pada neuritis alkoholik yang terjadi karena sumber kalori hanya alkohol saja. Tiamin juga dipergunakan untuk pengobatan penyakit jantung dan gangguan saluran cerna yang dasarnya defisiensi tiamin (Sediaoetama, 2000).

Struktur kimia vitamin B<sub>1</sub> dengan rumus molekul C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl dapat dilihat seperti pada gambar 1 (Anonim, 1979).



3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidini) metil]-5-(2-hidroksietil)-4-metil-tiazolum klorida hidroksi klorida

**Gambar 1.** Struktur kimia vitamin B<sub>1</sub>

Vitamin B<sub>1</sub> atau tiamin merupakan salah satu jenis vitamin yang sangat labil. Stabilitasnya dipengaruhi oleh pH, suhu, kekuatan ion, jenis buffer dan pereaksi - pereaksi lainnya. Temperatur, pH, waktu pemanasan dan penyimpanan merupakan faktor - faktor terpenting yang mempengaruhi kehilangan tiamin dalam produk - produk makanan (Andarwulan dan Koswara, 1992). Suhu merupakan faktor penting yang mempengaruhi stabilitas vitamin B<sub>1</sub>. Vitamin B<sub>1</sub> sangat mudah kehilangan aktivitas antineuritisnya jika makanan tersebut dimasak. Banyaknya kemungkinan penanganan dan proses pengolahan yang dialami bahan makanan merupakan salah satu faktor penyebab kehilangan tiamin dalam bahan makanan. Stabilitas kandungan vitamin B<sub>1</sub> yang dipengaruhi oleh pemanasan didukung penelitian yang dilakukan Taufiq Kurniawan terhadap kacang tanah dengan metode spektrofotometri. Pemasakan yang terlalu lama akan berpengaruh terhadap degradasi tiamin yang terkandung di dalamnya (Kurniawan, 2005).

Analisa vitamin B<sub>1</sub> yang terdapat dalam bahan makanan dapat dilakukan dengan berbagai metode, antara lain kromatografi cair kinerja tinggi, spektrofotometri, kolometri dan argentometri (Sudjadi dan Rohman, 2004). Metode KCKT dilakukan untuk menetapkan kadar vitamin B<sub>1</sub> pada berbagai produk makanan antara lain pada produk minuman berenergi. KCKT merupakan metode yang paling baik karena metode ini mempunyai selektifitas dan kepekaan yang tinggi, waktu analisis cepat dan dapat menganalisis sampel dalam kadar yang kecil (Johnson dan Stevenson, 1991).

## Prosedur Penelitian

Kacang mede yang digunakan dalam penelitian ini adalah kacang tanah yang beredar di Pasar Legi tanpa dioven (suhu kamar) dan yang dioven pada suhu 80° C dan 100° C.

### Penetapan panjang gelombang maksimum

Vitamin B<sub>1</sub> standar ditimbang dengan seksama lebih kurang 10 mg kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 25,0 ml, dilarutkan dalam aquabides sampai tanda batas dan dikocok sampai larut. Mengukur serapan larutan standar pada panjang gelombang 220 sampai 300 nm. Membuat grafik hubungan antara panjang gelombang dengan serapan. Panjang gelombang yang menghasilkan serapan tertinggi adalah panjang gelombang maksimum vitamin B<sub>1</sub>.

### Pembuatan fase gerak

**Buffer asetat.** Larutan A terdiri dari 0,2 M larutan asam asetat (11,55 ml dalam 1000 ml). Larutan B terdiri dari 0,2 M larutan Na-asetat (16,4 g C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na atau 27,2 g C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O dalam 1000 ml). Bufferasetat dibuat dengan mencampur 10,5 ml larutan A dengan 39,5 ml larutan B, kemudian encerkan sampai 100 ml (Sudarmaji,dkk)

**Pemilihan komposisi fase gerak.** Fase gerak yang digunakan adalah campuran larutan buffer asetat 0,05 M pH 5,2 dengan larutan asetonitril dengan variasi perbandingan (80:20) dan (90:10) v/v.

### Uji kualitatif

Menyuntikkan larutan baku vitamin B<sub>1</sub> dengan konsentrasi 52 ppm pada alat KCKT sebanyak 10 µl. Alat dikondisikan pada panjang gelombang maksimum menggunakan fase gerak buffer asetat-asetonitril perbandingan 90:10 dan kecepatan alir 1,0 ml/menit.

### Penentuan kecepatan alir fase gerak

Menyuntikkan 10 µl larutan baku vitamin B<sub>1</sub> dengan konsentrasi 52 ppm ke alat KCKT dengan menggunakan fase gerak buffer asetat-asetonitril (90:10). Kecepatan aliran fase gerak divariasikan: 0,8; 0,9; dan 1,0 ml/menit. Dari hasil kromatogram yang diperoleh dapat ditentukan kecepatan aliran fase gerak yang optimum.

### Pembuatan kurva kalibrasi

Ditimbang lebih kurang 10 mg vitamin B<sub>1</sub> standar dengan seksama masukkan ke labu takar 25,0 ml. Larutkan dengan aquabides, kocok sampai larut dan tambahkan volumenya sampai tanda batas. Membuat pengenceran dari larutan baku dengan konsentrasi 15, 20, 25, 30, 35 dan 40 ppm, disuntikkan masing-masing larutan sebanyak 10,0 µl ke alat KCKT kemudian dianalisis hubungan antara luas puncak dan konsentrasi baku pembanding.

### Uji perolehan kembali

Vitamin B<sub>1</sub> standar dilarutkan dalam aquabides sebanyak 100 ml dan dibuat pengenceran dengan konsentrasi 50, 45, dan 40 ppm dan disuntikkan sebanyak 10 µl ke alat KCKT. Kromatogram yang diperoleh dibandingkan dengan kromatogram baku pembanding dan kadarnya dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

### Penetapan kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang mede

**Preparasi sampel.** Ditimbang dengan seksama lebih kurang 1,0 g sampel yang telah dioven (kecuali pada suhu kamar) lalu dimasukkan beaker glass 100 ml, dilarutkan dengan 30 ml asam klorida 0,2 N. Saring dengan kertas saring, masukkan corong pisah. Ekstraksi 3 kali dengan eter masing-masing 20 ml. Biarkan sampai terjadi pemisahan sempurna. Bilas sari eter dengan HCl 0,2 N. Panaskan sari HCl dalam penangas air hingga bau eter hilang. Dinginkan sampai suhu kamar kemudian tambahkan 5ml larutan natrium asetat. Tepatkan dengan labu takar sampai 50,0 ml dengan aquabides, sentrifuge. Saring dengan kertas Whatman 0,45 µm dan diinjeksikan ke KCKT. Kromatogram yang diperoleh dibandingkan dengan kromatogram baku pembanding dan kadar dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

**Metode penambahan senyawa baku.** Metode penambahan senyawa baku digunakan karena kandungan zat dalam sampel terlalu kecil dan dilakukan dengan menambahkan sejumlah tertentu larutan standar B<sub>1</sub> pada larutan sampel dengan volume yang sama banyak. Blanko dibuat dengan mencampur larutan standar dengan aquabides dengan volume yang sama pula. Larutan sampel yang telah ditambah larutan standar dan larutan blanko diinjeksikan masing-masing sebanyak 10 µl. Luas puncak sampel yang telah dikurangkan dengan blanko dapat diukur kadar sampel pada kurva kalibrasi.

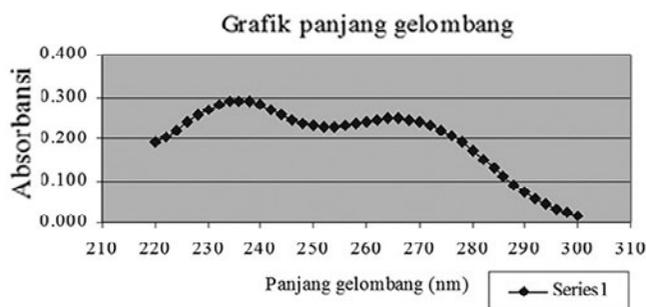
### Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan menetapkan kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah serta mengetahui pengaruh suhu terhadap kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah yang beredar di Surakarta secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. Penelitian ini menggunakan metode kromatografi fase terbalik. Vitamin B<sub>1</sub> bersifat polar, oleh karena itu digunakan fase gerak buffer asetat-asetonitril yang juga bersifat polar. Fase diam yang digunakan adalah kolom yang bersifat non polar, yaitu C<sub>18</sub>-Rp. Vitamin B<sub>1</sub> yang bersifat polar tidak akan tertahan dalam kolom yang bersifat non polar, sehingga vitamin B<sub>1</sub> akan ikut keluar bersama

dengan fase geraknya, yang sama-sama bersifat polar. Kromatografi cair kinerja tinggi yang digunakan dilengkapi dengan detektor UV sehingga vitamin B<sub>1</sub> yang memiliki gugus kromofor berupa ikatan rangkap terkonjugasi dapat terdeteksi di dalamnya.

### Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan terlebih dahulu terhadap vitamin B<sub>1</sub> standar, hal ini dilakukan untuk mengetahui pada panjang gelombang berapakah vitamin B<sub>1</sub> memberikan serapan maksimal. Percobaan ini menggunakan larutan standar B<sub>1</sub> dan spektrofotometer UV. Panjang gelombang maksimal yang diperoleh digunakan untuk mengatur panjang gelombang detektor instrumen KCKT dan digunakan selama percobaan hingga ke tahap penetapan kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang mede. Serapan diukur pada panjang gelombang 220 – 300 nm dengan interval 2 nm. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa vitamin B<sub>1</sub> menghasilkan dua puncak maksimum yaitu pada panjang gelombang 236 dan 266 nm. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa vitamin B<sub>1</sub> dapat menyerap radiasi ultraviolet di mana absorpsi maksimum tergantung dari nilai pH. Larutan vitamin B<sub>1</sub> pada pH 7 atau lebih menghasilkan dua puncak maksimum (Andarwulan dan Koswara, 1992). Panjang gelombang 236 nm menghasilkan absorbansi sebesar 0,291 Å sedang pada panjang gelombang 266 nm menghasilkan absorbansi sebesar 0,248 Å. Panjang gelombang maksimum yang dipilih sebagai λ deteksi ialah panjang gelombang 236 nm yang memberikan serapan tertinggi dari dua puncak maksimum yang terjadi. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum vitamin B<sub>1</sub> standar dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Spektrum serapan vitamin B<sub>1</sub>

### Pemilihan komposisi fase gerak

Pemilihan komposisi fase gerak pada penetapan kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam penelitian ini menggunakan fase gerak buffer asetat-asetonitril dengan perbandingan 90:10, sesuai dengan kondisi analisa penelitian yang sudah pernah dilakukan sebelumnya pada analisis vitamin B<sub>1</sub> dalam

minuman berenergi (Choyrani, 2006) dan madu (Indah, 2005).

### Pemilihan kecepatan alir fase gerak

Pemilihan kecepatan alir fase gerak dilakukan dengan membandingkan 3 variasi kecepatan alir yaitu 0,8; 0,9 dan 1,0 ml/menit. Hasil yang diperoleh dibandingkan waktu retensi, harga N dan HETP yang dihasilkan masing – masing kecepatan alir fase gerak. Kolom yang baik adalah yang menghasilkan waktu retensi lebih singkat, N lebih besar dan HETP lebih kecil. Kecepatan alir yang dipilih yaitu kecepatan alir yang menghasilkan waktu retensi lebih singkat, N lebih besar dan HETP lebih kecil.

Tabel 1. Waktu retensi, harga N, HETP pada penentuan kecepatan alir fase gerak

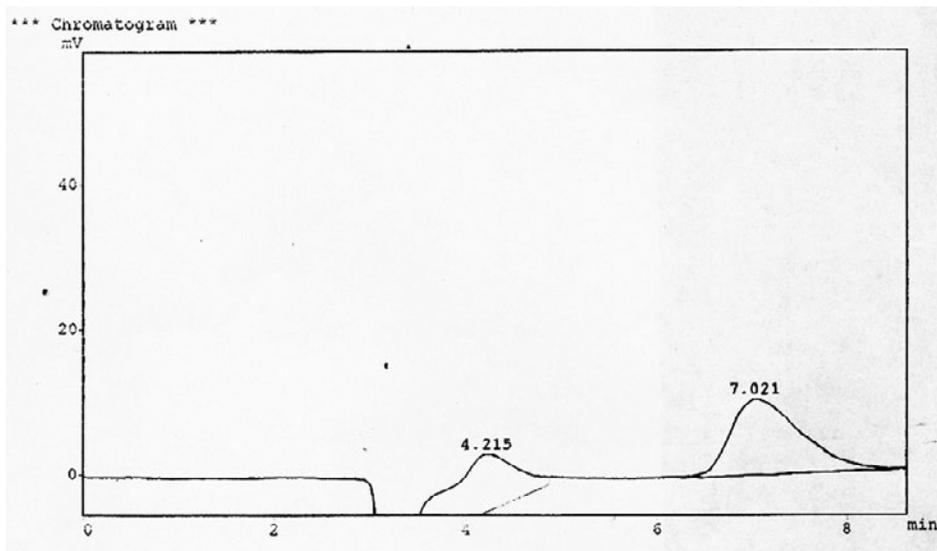
Kecepatan alir (mL/menit)	Waktu retensi (menit)	N	HETP
0,8	9,325	567,68	0,0528
0,9	7,058	358,47	0,0837
1,0	7,031	584,03	0,0514

**Keterangan:** Larutan yang digunakan adalah larutan induk vitamin B<sub>1</sub> dengan konsentrasi 52,0 ppm. Fase gerak gerak buffer asetat-asetonitril (90:10), laju alir 1,0 ml/menit dan volume injeksi 10 µl.

Berdasarkan tabel 1 kecepatan alir fase gerak yang dipilih adalah 1,0 ml/menit karena menghasilkan waktu retensi yang lebih singkat, N lebih besar dan HETP lebih kecil dibanding dengan kecepatan alir 0,8 dan 0,9 ml/menit.

### Uji kualitatif

Uji kualitatif dilakukan untuk mengetahui keberadaan vitamin B<sub>1</sub> dalam larutan dengan menyuntikkan 10 µl larutan standar B<sub>1</sub> dengan konsentrasi 52 ppm. Hasil uji kualitatif vitamin B<sub>1</sub> standar memberikan bentuk kromatogram dengan waktu retensi 7,110 menit. Hal ini menunjukkan bahwa vitamin B<sub>1</sub> pada panjang gelombang 236 nm, dengan fase gerak buffer asetat-asetonitril (90:10) dan kecepatan alir 1,0 ml/menit memberikan bentuk kromatogram yang muncul pada menit 7,110. Waktu retensi yang muncul dapat digunakan untuk mengetahui keberadaan vitamin B<sub>1</sub> dalam sampel kacang mede. Cara ini tidak spesifik dalam artian terdapat lebih dari satu komponen zat yang memiliki waktu retensi yang sama tetapi cara tersebut di atas cukup khas untuk mengidentifikasi bahwa dalam suatu larutan tersebut mengandung vitamin B<sub>1</sub>.



**Gambar 3.** Kromatogram uji kualitatif vitamin B<sub>1</sub> dengan konsentrasi 52 ppm, kondisi analisa: fase gerak buffer asetat-asetonitril (90:10), panjang gelombang 236 nm, kecepatan alir 1,0 ml/menit, volume penyuntikan 10 µl dan waktu retensi 7,021 menit

### Pembuatan kurva kalibrasi

Kondisi analisa yang sudah ditentukan yakni menggunakan fase gerak buffer asetat-asetonitril (90:10) dan laju aliran 1,0 ml/menit pada panjang gelombang 236 nm, maka dapat dilakukan pembuatan kurva kalibrasi untuk menentukan kadar sampel dan uji perolehan kembali. Kurva kalibrasi dibuat dari larutan standar B<sub>1</sub> dengan berbagai konsentrasi yaitu 15,60; 20,80; 26,00; 31,50; 36,40 dan 41,60 ppm yang disuntikkan masing – masing sebesar 10 µl. Percobaan menghasilkan persamaan garis  $y = - 10173,3119 + 12164,7171 x$  dengan harga koefisien korelasi ( r ) sebesar 0,9947. Kurva kalibrasi hubungan antara luas area dengan konsentrasi vitamin B<sub>1</sub> standar seperti pada gambar 4.



**Gambar 4.** Kurva kalibrasi vitamin B<sub>1</sub>

### Penentuan batas deteksi minimum dan batas kuantitasi

Batas deteksi adalah jumlah terkecil analit sampel yang dapat dideteksi. Batas kuantitasi adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama. Batas deteksi minimum

yang didapat dari percobaan ini sebesar 3,3755 ppm dan batas kuantitasi sebesar 11,2517 ppm. Batas deteksi minimum dan batas kuantitasi yang didapat memenuhi syarat karena konsentrasi kurva kalibrasi yang terendah harus lebih besar atau sama dengan harga batas deteksi dan kuantitasi.

**Tabel 2.** Batas deteksi dan batas kuantitasi

Konsentrasi (ppm)	Luas area (Y)	Y'	(Y - Y')	(Y - Y') <sup>2</sup>
15,6	177383	179596,2750	-22113,2750	4898586,3068
20,8	238413	242852,8040	-4439,8040	19711859,5770
26,0	300619	306109,3330	-5490,3330	30143756,2954
31,5	397186	373015,2771	24170,7229	584223845,3503
36,4	430972	432622,3910	-1650,3910	2723790,2989
41,6	485502	495878,9199	-10376,9199	107680467,3810
			Σ =	749382305,2094

**Keterangan:** Larutan dibuat dari larutan induk 520 ppm, dengan kondisi analisa: fase gerak buffer asetat-asetonitril (90:10), laju alir 1,0 mL/menit, pada panjang gelombang 236 nm dan volume injeksi 10 µl.

**Persamaan garis**  $y = a + b x$   
 $y = -10173,3119 + 12164,7171 x$

### Perhitungan LOD dan LOQ

$$\begin{aligned} \sum (Y - Y')^2 &= 749382305,2094 \\ n &= 6 \\ b &= 12164,7171 \\ S(y/x) &= \sqrt{\frac{\sum (y - y')^2}{n - 2}} \\ &= \sqrt{\frac{749382305,2094}{4}} = 13687,4240 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{LOD} &= \frac{3 \times S(y/x)}{b} & \text{LOQ} &= \frac{10 \times S(y/x)}{b} \\ &= \frac{3 \times 13687,4240}{12164,7171} & &= \frac{10 \times 13687,4240}{12164,7171} \\ &= 3,3755 \text{ ppm} & &= 11,2517 \text{ ppm} \end{aligned}$$

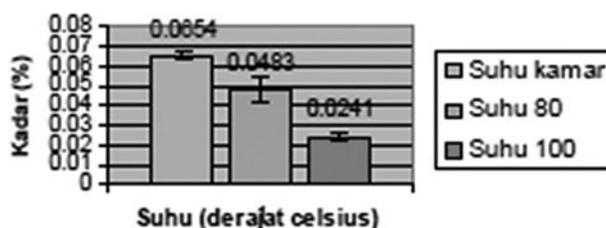
#### Uji perolehan kembali

Uji perolehan kembali dilakukan untuk mengetahui akurasi atau kecermatan metode yang digunakan atau kedekatan hasil penetapan yang diperoleh dengan hasil yang sebenarnya. Uji perolehan kembali dilakukan dengan menyuntikkan sebanyak 10 µl larutan standar vitamin B<sub>1</sub> dengan konsentrasi 51,50 ppm sebanyak 5 kali dan didapatkan rata – rata perolehan kembali vitamin B1 adalah 97,80 ± 0,62 %. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa ketelitian metode kromatografi cair kinerja tinggi cukup baik.

#### Penetapan kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah

Penetapan kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah dilakukan dengan metode baku luar dengan penambahan senyawa baku pada larutan sampel. Penambahan senyawa baku pada larutan sampel ini digunakan dalam penetapan kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah karena pada percobaan didapatkan hasil kromatogram dimana muncul puncak kromatogram yang kecil tanpa diikuti munculnya waktu retensi. Hal ini dimungkinkan karena kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah sangat kecil, maka digunakan metode baku luar dengan penambahan senyawa baku pada larutan sampel. Penambahan senyawa baku dilakukan dengan menambahkan sejumlah tertentu larutan standar B<sub>1</sub> pada larutan sampel dan dilakukan bila kandungan zat dalam sampel terlalu kecil. Larutan sampel yang telah ditambah larutan standar dengan volume yang sama diinjeksikan sebanyak 10 µl dan menghasilkan kromatogram di mana luas area yang diperoleh merupakan luas area sampel dan standar yang ditambahkan. Penetapan kadar vitamin B<sub>1</sub> dengan penambahan senyawa baku dalam penelitian ini memerlukan blanko yang merupakan campuran larutan standar vitamin B<sub>1</sub> dan aquabidest dengan volume yang sama. Luas area sampel dan standar yang telah dikurangkan dengan luas area blanko dapat diukur kadar sampelnya menggunakan kurva kalibrasi. Penetapan kadar vitamin B<sub>1</sub> pada masing – masing suhu diinjeksikan sebanyak 5 kali dan diperoleh hasil dimana kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah pada suhu kamar sebesar 0,0654 ± 0,0023 % (b/b). Kacang tanah yang dioven pada suhu 80° C mempunyai kandungan vitamin B<sub>1</sub> sebesar 0,0483 ± 0,0066 % sedang pada suhu 100° C memiliki kandungan vitamin B<sub>1</sub> sebesar 0,0241 ± 0,0018 % (b/b).

Hasil penetapan kadar vitamin B<sub>1</sub> dan pengaruh suhu terhadap kadar vitamin B<sub>1</sub> yang terdapat dalam kacang tanah dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang mede

Kadar vitamin B<sub>1</sub> dari ketiga perlakuan suhu dianalisa hasilnya dengan uji statistik dengan analisa variasi satu jalan pada taraf kepercayaan 95 %. Salah satu syarat untuk dilakukannya uji ANAVA adalah bahwa varian datanya haruslah homogen. Uji homogenitas varian ini dilakukan dengan *Levene test*. Varian data dikatakan homogen bila nilai signifikansinya (sig.) lebih besar dari 0,05. Uji homogenitas menghasilkan nilai signifikansi sebesar 0,038. Nilai ini lebih kecil dari 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa varian data tidak homogen.

Uji ANAVA satu jalan dilakukan untuk mengetahui apakah ada perbedaan kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah dari ke tiga perlakuan suhu pada penelitian. Kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah dari ke tiga perlakuan suhu dikatakan ada perbedaan yang nyata atau signifikan, bila nilai signifikansi (sig.) nya lebih kecil dari 0,05, sebaliknya tidak ada perbedaan yang nyata bila nilai signifikansinya lebih besar dari 0,05. Hasil uji ANAVA menunjukkan nilai signifikansinya sebesar 0,000 (sebetulnya tidak nol, tetapi kecil sekali), lebih kecil dari 0,05. Jadi dapat disimpulkan ada perbedaan yang nyata kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang mede pada suhu kamar, 80° C dan 100° C. Hasil uji ANAVA satu jalan disimpulkan ada perbedaan yang nyata pada ketiga perlakuan suhu, maka perlu dilakukan uji lanjutan (*Post Hoc Test*) untuk mengetahui perbedaan spesifik antara ketiga perlakuan suhu. Uji lanjutan ini salah satunya adalah Uji Student Newman-Keuls (uji SNK). Output SPSS bila menghasilkan kadar vitamin B1 yang terletak dalam kolom (subset) yang sama menyatakan tidak ada perbedaan kadar yang nyata. Kadar vitamin B1 yang terletak dalam kolom yang berbeda menyatakan ada perbedaan kadar yang nyata. Hasil uji SNK menunjukkan bahwa kadar vitamin B1 dalam kacang mede pada suhu kamar, 80° C dan 100° C masing-masing terletak dalam kolom yang berbeda. Berarti dapat disimpulkan ada perbedaan yang nyata antara kadar vitamin B1 dalam kacang mede pada suhu kamar, suhu 80° C dan 100° C.

Hasil yang didapat menunjukkan bahwa Stabilitas vitamin B<sub>1</sub> dipengaruhi oleh suhu pemanasan, pH, waktu pemasakan dan lamanya penyimpanan, sehingga pemasakan yang terlalu lama akan berpengaruh terhadap degradasi vitamin B<sub>1</sub> yang terkandung di dalam kacang tanah yang dapat menyebabkan kandungan vitamin B<sub>1</sub> akan rusak dan terdekomposisi.

## Kesimpulan

- Kacang tanah yang beredar di pasar Legi mengandung vitamin B<sub>1</sub>.
- Kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah pada suhu kamar adalah  $0,0654 \pm 0,0023$  % (b/b). Kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah pada suhu 80° C adalah  $0,0483 \pm 0,0066$  % (b/b). Kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang mede pada suhu 100° C adalah  $0,0241 \pm 0,0018$  % (b/b).
- Suhu berpengaruh terhadap kadar vitamin B<sub>1</sub> dalam kacang tanah secara KCKT

## Daftar Pustaka

- Adnan, Mochamad, 1997, *Teknik Kromatografi untuk Analisa Bahan Makanan*, edisi I, Penerbit Andi, Yogyakarta, 121 – 125.
- Andarwulan, N., Koswara, S., 1992, *Kimia Vitamin*, Penerbit Rajawali, Press, Jakarta, 51-57.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 598 -599.
- Anonim, 1995, *Farmakologi dan Terapi*, edisi IV, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, 717-718.
- Anonim, 2006a, *Mengenal Plasma Nutfah Tanaman Pangan*, (<http://www.biogenonline.com>, diakses 8 November 2006).
- Anonim, 2006<sup>b</sup>, *Kacang Tanah Berproduktivitas Tinggi*, (<http://www.kompas.com>, diakses 21 November 2006).
- Anonim, 2006<sup>c</sup>, *Kacang Tanah*, (<http://ms.wikipedia.org>, diakses 16 November 2006).
- Choyrani, D., 2006, *Analisis Vitamin B<sub>1</sub> Dalam Minuman Berenergi*, *Skripsi*, Universitas Setia Budi, Surakarta, 22-25.
- Dalimartha, S., 2000, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, edisi II, PT Pustaka Pembangunan Swadaya Nusantara, Jakarta, 79 - 84.
- Edwards, L.J., Robert,S., 1991, *Dasar Kromatografi Cair*, Penerbit ITB, Bandung, 1-4.
- Gritter, R. J., James, M. B., Arthur, E. S., 1991, *Pengantar Kromatografi*, edisi II, Terjemahan Padmawinata, ITB, Bandung, 186-239.
- Hutapea, M.H., Bania, D.D., 1991, *Oral Rehydration Therapy-resent*, *Advances Word Health Froum*, 245 – 249.
- Indah, D.T.S., 2005, *Perbandingan Kadar Vitamin B<sub>1</sub> pada Berbagai Produk Madu Perdagangan dan Home Industri secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi*, *Skripsi*, Universitas Setia Budi, Surakarta, 25-28.
- Johnson, E.L, Stevenson, R., 1991, *Dasar Kromatografi Cair*, Penerbit ITB, Bandung, 1-41.
- Kurniawan, T., 2005, *Pengaruh Pemanasan terhadap Kadar Vitamin B<sub>1</sub> (Tiamin) pada Kacang Tanah (Arachis hypogaea L.) dengan Metode Spektrofluorometri*, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, (<http://www.google.com>, diakses 25 April 2007).
- Mulja, M., Suharman, 1995, *Analisis Instrumental*, Universitas Airlangga, Surabaya, 237 – 255.
- Sediaoetama, A.D., 2000, *Ilmu Gizi*, Penerbit Dian Rakyat, Jakarta Timur, 135-139.
- Sudarsono, 2002, *Tumbuhan Obat*, edisi II, Pusat Studi Obat Tradisional, Yogyakarta, 5-7.
- Sudarmadji, Haryono, S., Suhardi, B., 1997<sup>b</sup>, *Prosedur Analisa untuk Bahan Makanan dan Pertanian*. Liberty, Yogyakarta, 118 - 120.
- Sudjadi, Rohman, A., 1988, *Metode Pemisahan*, Fakultas UGM, Yogyakarta, 73-81.
- Sudjadi, Rohman, A., 2004, *Analisis Obat dan Makanan*, *Pustaka Pelajar*, Yogyakarta, 89-95.
- Winarno, F.G., 1984, *Kimia Pangan dan Gizi*, Penerbit Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 55-151.









UNIVERSITAS SETIA BUDI  
FAKULTAS FARMASI



# SERTIFIKAT

SK No. 311/SK-SKP/PP.IAI/VI/2012  
( Pembicara/Pemakalah 3 SKP, Moderator/Panitia 1 SKP, Peserta 3 SKP )

Diberikan kepada :

*Iswandi, S.Si., Apt.*

atas partisipasinya sebagai

*Pemakalah*  
dalam

Seminar Nasional dengan Tema

*"Bijaksanakah Penggunaan Obat Off Label dalam Aplikasi Klinik ?"*

Surakarta, 14 Juli 2012

Dekan Fakultas Farmasi USB

*[Signature]*  
Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., Apt.

Ketua Panitia Pelaksana

*[Signature]*  
Titik Sunarni, M.Si., Apt.