



LAPORAN

PEMBUATAN FORMULA DAN UJI AKTIVITAS OBAT ANTI MALARIA BERBASIS BUAH SIRIH MENGUNAKAN TEKNOLOGI *VACUUM DRYING*

PROGRAM INSENTIF RISET TERAPAN
Fokus Bidang Prioritas: BIDANG KESEHATAN DAN OBAT
Kode Produk Target: 2.01
Kode Kegiatan: 2.01.12

Peneliti Utama: Dra, Yun Astuti Nugroho, MKes

PUSAT PENELITIAN PENGEMBANGAN BIOMEDIS DAN FARMASI
BADAN PENELITIAN PENGEMBANANGAN KESEHATAN
JL. PERCETAKAN NEGARA 29. JAKARTA 10560
021-4261088 ps. 306/ 0811162645
E-mail: yunast@litbang.depkes.go.id dan astuti_1955@yahoo.com
03 - 11 - 2010

Lembar Pengesahan

Judul Penelitian : Pembuatan Formula Dan Uji Aktivitas Obat Anti Malaria Berbasis Buah Sirih Menggunakan Teknologi Vacuum Drying

Fokus Bidang Prioritas (pengusul **wajib melingkari satu bidang** yang sesuai):

1. Ketahanan pangan
2. Sumber energi baru dan terbarukan
3. Teknologi dan manajemen transportasi
4. Teknologi informasi dan komunikasi
5. Teknologi pertahanan dan keamanan
- ⑥ Teknologi kesehatan dan obat

Kode Produk Target: **2.01** (*isi sesuai*

Lampiran I, contoh 1.01.)

Kode Kegiatan: **2.01.12** (*isi sesuai Lampiran I, contoh 1.01.05.*)

Lokasi Penelitian: Jakarta

Penelitian Tahun Ke: I

| Keterangan Lembaga Pelaksana/Pengelola Penelitian | |
|--|--|
| A. Lembaga Pelaksana Penelitian | |
| Nama Koordinator/Peneliti Utama | Dra. Yun Astuti Nugroho, Mkes |
| Nama Lembaga/Institusi | Puslitbang Biomedis dan Farmasi |
| Unit Organisasi | Badan Litbangkes. Depkes |
| Alamat | Jl. Percetakan Negara 29. Jakarta 10560 |
| Telepon/HP/Faksimile/e-mail | 021-4261088 ps. 306/0811162645 E-mail:yunast@litbang.depkes.go.id atau astuti_1955@yahoo.com |
| B. Lembaga lain yang terlibat (dapat lebih dari satu) | |
| Nama Pimpinan | |
| Nama Lembaga | |
| Alamat | |
| Telepon/Faksimile/e-mail | |

Kepala Puslitbang Biomedis dan Farmasi


Drs. Ondri Dwi Sampurno, Apt.MSi
NIP. 196211191988031001



KEMENTERIAN KESEHATAN RI
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN
PUSAT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN BIOMEDIS DAN FARMASI

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560
Kotak Pos 1226 Jakarta 10012

Telepon (021) 4244375, 4259860, 4244693
Fax (021) 4245386, 4244693

KEPUTUSAN
KEPALA BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN
NOMOR: HK.03.05/III/ 1916/2010

TENTANG

PEMBENTUKAN TIM PELAKSANA PENELITIAN RISET DAN TEKNOLOGI (RISTEK)

KEPALA BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

- MENIMBANG** :
- 1 bahwa untuk melaksanakan kegiatan penelitian Riset dan Teknologi (Ristek) pada Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Farmasi (Puslitbang Biomedis dan Farmasi), Badan Litbang Kesehatan, perlu ditunjuk Tim Pelaksana Penelitian Ristek Tahun 2010;
 - 2 bahwa berdasarkan pertimbangan huruf a tersebut di atas, maka dipandang perlu menetapkan Keputusan Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan tentang Pembentukan Tim Pelaksana Penelitian Ristek Tahun 2010 pada Puslitbang Biomedis dan Farmasi.
- MENGINGAT** :
- 1 Undang-Undang Nomor 23 Tahun 1992 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia tahun 1992 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3495);
 - 2 Undang-undang Nomor 14 Tahun 2001 tentang Paten (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2002 Nomor 109, Tambahan Lembaran negara Republik Indonesia Nomor 4130);
 - 3 Peraturan Pemerintah RI No. 39 Tahun 1995 tentang Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Lembaran Negara Tahun 1995 Nomor 67, Tambahan Lembaran Negara Nomor 3609);
 - 4 Peraturan Pemerintah Nomor 20 Tahun 2005 tentang Alih Tehnologi Kekayaan Intelektual serta hasil Penelitian dan Pengembangan oleh Perguruan Tinggi dan Lembaga Penelitian dan Pengembangan (Lembaran Negara Tahun 2005 Nomor 43, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4497);
 - 5 Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 791/Menkes/SK/VII/1999 tentang Koordinasi Penyelenggaraan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
 - 6 Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1179A/Menkes/SK/X/1999 tentang Kebijakan Nasional Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
 - 7 Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1575/Menkes/Per/XI/2005 tentang Organisasi dan Tata Kerja Departemen Kesehatan sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 439/Menkes/Per/VI/2010 tentang Perubahan Kedua Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1575/Menkes/Per/XI/2005 tentang Organisasi dan Tata Kerja Departemen Kesehatan;
 - 8 Peraturan Presiden Nomor 47 Tahun 2009 tentang Pembentukan dan Organisasi Kementerian Negara.
- MEMPERHATIKAN** :
- Keputusan Menteri Riset dan Teknologi RI, Nomor: 053/M/Kp/II/2010, Tanggal 9 Pebruari 2010, tentang Penetapan Program Insentip Peneliti dan Perekayasa Tahun Anggaran 2010.



KEMENTERIAN KESEHATAN RI
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN
PUSAT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN BIOMEDIS DAN FARMASI

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560
Kotak Pos 1226 Jakarta 10012

Telepon (021) 4244375, 4259860, 4244693
Fax (021) 4245386, 4244693

MEMUTUSKAN

- MENETAPKAN** :
- KESATU** : Membentuk Tim Pelaksana Penelitian Riset dan Teknologi Tahun 2010 s
sebagaimana tercantum dalam lampiran keputusan ini;
- KEDUA** : Tim Pelaksana Penelitian Riset dan Teknologi Tahun 2010 mempunyai
tugas sebagai berikut:
- 1). Melaksanakan kegiatan Penelitian Ristek pada Puslitbang Biomedis dan
Farmasi Tahun 2010, dengan susunan Tim, seperti pada lampiran surat
keputusan ini;
 - 2). Menyerahkan Laporan Kemajuan Penelitian, Laporan Pelaksanaan
Penelitian dan Laporan Akhir Penelitian kepada Kepala Badan
Penelitian dan Pengembangan Kesehatan melalui Kepala Puslitbang
Biomedis dan Farmasi.
- KETIGA** : Dalam melaksanakan tugasnya, Tim bertanggung-jawab kepada Kepala
Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Farmasi sebagai
Pejabat Pembina Teknis Operasional Penelitian Bidang Biomedis dan
Farmasi;
- KEEMPAT** : Biaya pelaksanaan kegiatan serta honor Tim Pelaksana Penelitian Ristek
Tahun 2010 dibebankan pada anggaran Kementerian Riset dan Teknologi
Tahun 2010;
- KELIMA** : Keputusan ini mulai berlaku sejak bulan April sampai dengan November
2010 dengan ketentuan apabila dikemudian hari ternyata terdapat
kekeliruan dalam penetapan ini akan diadakan perbaikan dan perubahan
sebagaimana mestinya.

Ditetapkan di : Jakarta
Pada tanggal : 2 April 2010

an Kepala Badan Litbang Kesehatan,
Kepala Puslitbang Biomedis dan Farmasi



Dr. Ondri Dwi Sampurno, M.Si., Apt.
NIP. 196211191988031001

Tembusan Yth:

1. Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
2. Ketua Badan Pemeriksa Keuangan;
3. Kepala Badan Pengawasan Keuangan dan Pembangunan;
4. Inspektur Jenderal Kemenkes RI;
5. Sekretaris Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan;
6. Kepala Biro Keuangan dan Perlengkapan Setjen Kemenkes RI;
7. Kepala Bagian Perencanaan dan Anggaran, Setbadan Litbang Kesehatan;
8. Kepala Bagian Tata Usaha, Puslitbang Biomedis dan Farmasi
9. Bendaharawan Pengeluaran, Puslitbang Biomedis dan Farmasi;
10. Masing-masing yang bersangkutan untuk dilaksanakan.



KEMENTERIAN KESEHATAN RI
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN
PUSAT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN BIOMEDIS DAN FARMASI

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560
Kotak Pos 1226 Jakarta 10012

Telepon (021) 4244375, 4259860, 4244693
Fax (021) 4245386, 4244693

Lampiran : Keputusan Kepala Badan Litbang Kesehatan
Nomor : HK.03.05/III/ 1916 /2010
Tanggal : 2 April 2010
Tentang : Pembentukan Tim Pelaksana Penelitian Riset
dan Teknologi (Ristek) 2010

| No | Judul Penelitian | Nama Tim | Kedudukan dalam Tim |
|----|--|--|---|
| 1. | Survei Pengobatan Tradisional (Batra) Ramuan di Indonesia | 1. Drs. Sa'roni, Mkes. 2. Drh. Wien Winarno, M.Kes 3. Dra. Pudjiastuti 4. Adjirni, BSc. 5. Dra. Ida Widyani, Sp. Frs., Apt. 6. Hj. Mullilah, SKM 7. Ninin Ambarwati, S.Si, Apt 8. Witono Sudarmaji 9. Alwiyanti, S.Si, Apt 10. Hj. Noor Hasanah, SE 11. Awit Handayani, SE | Ketua Pelaksana Peneliti Peneliti Peneliti Peneliti Daerah Peneliti Daerah Peneliti Daerah Peneliti Daerah Peneliti Daerah Peneliti Daerah Administrasi |
| 2. | Pembuatan Formula dan Uji Aktivitas Obat Anti Malaria Berbasis Buah Sirih Menggunakan Teknologi <i>Vaccum Drying</i> | 1. Dra. Yun Astuti Nugroho, M.Kes 2. Drh. Rita Marleta Dewi, M.Kes. 3. Dra. Awal P., Apt. 4. Budi Nuratni, BSc. 5. Sahrul 6. Herawati Gultom 7. Prof. Riset Dr. Komari 8. Drg. Sekartuti, M.Kes. | Ketua Pelaksana Peneliti Peneliti Peneliti Pembantu Laboratorium Administrasi/Sekretariat Nara Sumber/Konsultan Nara Sumber/Konsultan |

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah. SWT atas segala Rahmat dan Anugerah-Nya selama ini, sehingga penelitian dan penulisan laporan ini dapat diselesaikan.

Penelitian fokus bidang prioritas: bidang kesehatan dan obat; kode produk target: 2.01; kode kegiatan: 2.01.12 dengan judul “ Pembuatan Formula Dan Uji Aktivitas Obat Anti Malaria Berbasis Buah Sirih Menggunakan Teknologi Vacuum Drying” ini dibuat untuk memenuhi persyaratan suatu penelitian yang dibiayai Ristek.

Selama penelitian dan penulisan laporan ini, berbagai pihak telah banyak memberikan bantuan dan dorongan yang sangat berarti. Oleh karena itu, pada kesempatan ini disampaikan rasa hormat dan ucapan terima kasih yang tak terhingga terutama kepada Prof. Agus Purwadianto SH. MSi.SpF(K); drg. Tini Suryanti, Mkes ; Drs.Ondri Dwi Sampurno, Apt.MSi beliau telah memberikan kepercayaan untuk mengelola dana penelitian dari Ristek.

Selain itu tidak lupa ucapan terimakasih yang sedalam-dalamnya penulis sampaikan kepada :

1. Indah Yuning Prapti, SKM., Mkes selaku kepala Balai Besar Tanaman Obat dan Obat Tradisional. Badan Litbangkes
2. Dr.Emiliana Tjitra,MSc.,PhD., selaku ketua PPI Puslitbang Biomedis dan Farmasi.
3. Dra. Lucie Widowati, MSi Apt., selaku ketua KPP Farmasi dan Bahan Alam.
4. Rekan-rekan di laboratorium Farmakologi Eksperimental, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Balitbang Kesehatan,
5. Rekan-rekan di laboratorium Parasit, Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Balitbang Kesehatan.
6. Teman-teman peneliti yang sudah banyak membantu memberikan informasi yang bermanfaat.

Disadari bahwa laporan ini masih jauh dari sempurna, maka dengan segala kerendahan hati sangat diharapkan adanya kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak.

Akhir kata, semoga laporan ini dapat bermanfaat dan menjadi masukan yang berarti dalam penelitian dan pengembangan obat tradisional/ tanaman obat.

Jakarta, November 2010

Penulis

RINGKASAN PENELITIAN

Di Indonesia malaria merupakan salah satu penyakit menular yang masih memerlukan perhatian, terutama di daerah luar Jawa-Bali. Angka kesakitan malaria tahun 2002 di Jawa-Bali sebesar 0,47 per 1.000 penduduk dan luar Jawa 22,3 per 1.000 penduduk. Target angka kesakitan malaria secara nasional yang ingin dicapai pada tahun 2010 sebesar 5 per 1.000 penduduk. Meskipun ketersediaan obat malaria telah dilaksanakan oleh pemerintah secara murah atau bahkan gratis tapi karena tidak terjangkau oleh masyarakat dan juga kurang akurasinya diagnosa maka KLB malaria masih tetap terjadi. Beban terbesar dari penyakit malaria ini ada di provinsi-provinsi bagian timur Indonesia di mana malaria merupakan penyakit endemik.

Disisi lain peran obat tradisional/herbal dalam pembangunan nasional semakin nyata karena tuntutan kebutuhan obat tradisional/ herbal yang merupakan warisan budaya bangsa semakin jelas baik yang menyangkut aspek kesehatan dan kesejahteraan masyarakat maupun aspek ekonomi. Sebagai contoh adalah Formula untuk antimalaria yang dipakai di Sulawesi Utara terdiri dari buah sirih, daun miyana, madu dan telur. Sejalan dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi yang menyebabkan perubahan pola pikir dan perilaku budaya, terjadi pula perubahan konsep pada penggunaan obat tradisional/herbal. Perubahan konsep menuntut perubahan pemikiran yang mendasar dimana penggunaan obat tradisional/herbal untuk swa pengobatan dimana pembuktian keamanan dan efektifitas secara empirik berubah menjadi pembuktian secara ilmiah yang dapat dipertanggungjawabkan maka obat tradisional/herbal yang beredar harus memenuhi persyaratan mutu, keamanan, efektifitas.

Namun demikian kekayaan pengetahuan tentang formulasi dan hasil penelitian yang membuktikan bahwa ramuan tersebut aman dan berkhasiat tidak dapat dipatenkan begitu saja karena dianggap telah tersedia di publik domain. Ramuan tersebut hanya dapat dilindungi sebagai pengetahuan tradisional (*Traditional Knowledge*). Hal ini sangat merugikan bangsa Indonesia. Berdasarkan hal tersebut akan dilakukan penelitian dan pengembangan Tahap I: Pengembangan formula anti malaria dengan komposisi buah sirih, daun miyana, madu dan telur menggunakan metoda *vacuum drying*, uji toksisitas akut, imunomodulator dan khasiat antimalaria *invivo*.

Ramuan yang digunakan di Sulawesi Utara adalah bentuk jus, hasil pengembangan sediaan dengan teknologi *vacuum drying* diperoleh serbuk yang merupakan sediaan komposit yang sangat halus sehingga lebih praktis, tahan lama dan mudah cara meminumnya. Hasil uji keamanan (toksisitas akut oral)sediaan yang terdiri dari buah sirih, miyana, madu dan telur (perbandingan 30%:5%:30%:30%) sampai dengan pemberian 3100 mg/200 g bb. tidak menunjukkan efek toksik. Uji khasiat sebagai antimalaria secara preklinik dosis 64,48 mg/200 g bb parasit mulai hilang pada hari pertamapengobatan terjadi pada 2 ekor mencit, pada hari kedua diketahui bahwa sudah 4 ekor mencit bebas dari parasit. Pada hari ketiga semua mencit (9 ekor) sudah bebas dari parasit. Formula berbasis buah sirih dapat meningkatkan kadar IgG. Sehingga hasil penelitian tahap I lebih aman dan berkhasiat dibandingkan bentuk jus.

Kesimpulan memberikan landasan ilmiah bahwa ramuan tradisional yang dikembangkan menjadi bentuk granul/tablet dapat memberikan sumbangan obat antimalaria dari kekayaan lokal yang berkhasiat dan aman. Dan Indonesia dapat mengurangi ketergantungan obat malaria.

SUSUNAN ANGGOTA TIM

Berdasarkan keputusan Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Nomor: HK.03.05/III/1916/2010. Tim pelaksana penelitian Riset dan Teknologi (RISTEK) dengan judul **“ Pembuatan Formula Dan Uji Aktivitas Obat Anti Malaria Berbasis Buah Sirih Menggunakan Teknologi *Vacuum Drying*”** sebagai berikut:

1. Ketua Pelaksana : Dra. Yun Astuti Nugroho, M.Kes
2. Peneliti : Drh. Rita Marleta Dewi, M.Kes
3. Peneliti : Dra. Awal P., Apt
4. Peneliti : Budi Nuratmi, BSc
5. Pembantu Laboratorium : Sahrul
6. Administrasi/Sekretariat : Herawati Gultom
7. Nara Sumber/Konsultan : Prof. Riset Dr. Komari
8. Nara Sumber/Konsultan : Drg. Sekartuti, M.Kes

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| JUDUL PENELITIAN | i |
| LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN | ii |
| SURAT KEPUTUSAN KEPALA BADAN LITBANGKES..... | iii |
| PRAKATA | vi |
| RINGKASAN PENELITIAN | vii |
| SUSUNAN ANGGOTA TIM | viii |
| DAFTAR ISI | ix |
| DAFTAR TABEL | x |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| BAB III TUJUAN DAN MANFAAT | 19 |
| BAB IV METODOLOGI | 20 |
| 4.1 Kerangka Pikir | 20 |
| 4.2 Tempat dan Waktu Penelitian | 21 |
| 4.3 Jenis Penelitian | 21 |
| 4.4 Desain Penelitian | 21 |
| 4.5 Estimasi Besar Sampel | 21 |
| 4.6 Variabel | 21 |
| 4.7 Instrumen dan Cara Pengumpulan Data | 21 |
| 4.8 Bahan dan Cara Kerja | 22 |
| 4.9 Analisa Data | 29 |
| BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 31 |
| 5.1 Pembuatan Sediaan | 31 |
| 5.2 Hasil Uji Kualitas Bahan Uji (Buah sirih dan daun miyana)..... | 35 |
| 5.3. Uji Toksisitas Akut Oral | 36 |
| 5.4. Imunomodulator..... | 39 |
| 5.5. Antimalaria <i>Plasmodium Berghe/Ln Vivo</i> | 40 |
| 5.6. Pembahasan..... | 43 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN..... | 48 |
| DAFTAR PUSTAKA | 49 |
| PERSETUJUAN ETIK | 53 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|---------|
| Tabel 1 Hubungan % kompresibilitas dan sifat alir..... | 33 |
| Tabel 2 Penerimaan hasil uji keseragaman bobot..... | 33 |
| Tabel 3 Hasil pengujian sifat fisika granul dan tablet sirih, miyana | 35 |
| Tabel 4 Parameter standar simplisia sirih dan daun miyana..... | 35 |
| Tabel 5 Kandungan kimia buah sirih dan daun miyana | 36 |
| Tabel 6 Pengaruh pemberian bahan uji dosis tunggal secara oral terhadap tikus betina | 37 |
| Tabel 7 Pengaruh pemberian bahan uji dosis tunggal secara oral terhadap tikus jantan | 37 |
| Tabel 8 Keadaan fisik mencit yang terinfeksi <i>P.berghei</i> | 42 |
| Tabel 9 Daya tahan hidup (<i>survival</i>) mencit yang terinfeksi <i>P.berghei</i> | 42 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 1 Buah sirih | 4 |
| Gambar 2 Daun miyana..... | 6 |
| Gambar 3 Siklus hidup parasit malaria..... | 12 |
| Gambar 4 Kerangka pikir | 20 |
| Gambar 5 Grafik rata-rata berat badan tikus betina setelah pemberian bahan uji selama 14 hari | 38 |
| Gambar 6 Grafik rata-rata berat badan tikus jantan setelah pemberian bahan uji selama 14 hari | 38 |
| Gambar 7 Grafik rata-rata kadar IgG | 39 |
| Gambar 8 Grafik perkembangan angka parasitemia (%) pada semua kelompok perlakuan selama pengamatan 28 hari | 40 |
| Gambar 9 Grafik berat badan (gram) mencit pada semua kelompok perlakuan | 41 |
| Gambar 10 Grafik temperatur (°C) mencit pada semua kelompok perlakuan | 41 |
| Gambar 11 Tahap absorpsi obat | 44 |

BAB I

PENDAHULUAN

Di Indonesia malaria merupakan salah satu penyakit menular yang masih memerlukan perhatian, terutama di daerah luar Jawa-Bali. Angka kesakitan malaria tahun 2002 di Jawa-Bali sebesar 0,47 per 1.000 penduduk dan luar Jawa 22,3 per 1.000 penduduk. Target angka kesakitan malaria secara nasional yang ingin dicapai pada tahun 2010 sebesar 5 per 1.000 penduduk ⁽¹⁾

Pelaksanaan program upaya kesehatan masyarakat antara lain menurunkan angka kesakitan malaria. Sebagai negara kepulauan upaya kesehatan belum dapat berjalan maksimal antara lain untuk masyarakat daerah terpencil yang jauh dari tempat pengobatan karena kesulitan transportasi dan kendala biaya maka upaya kesehatan yang disediakan oleh pemerintah yang seharusnya murah menjadi sangat mahal ⁽¹⁾. Jadi meskipun ketersediaan obat malaria telah dilaksanakan oleh pemerintah secara murah atau bahkan gratis tapi karena tidak terjangkau oleh masyarakat karena kendala tersebut diatas maka KLB malaria masih tetap terjadi. Beban terbesar dari penyakit malaria ini ada di provinsi-provinsi bagian timur Indonesia di mana malaria merupakan penyakit endemik.

Disisi lain peran obat tradisional/herbal dalam pembangunan nasional semakin nyata karena tuntutan kebutuhan obat tradisional/ herbal yang merupakan warisan budaya bangsa semakin jelas baik yang menyangkut aspek kesehatan dan kesejahteraan masyarakat maupun aspek ekonomi. Sejalan dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi yang menyebabkan perubahan pola pikir dan perilaku budaya, terjadi pula perubahan konsep pada penggunaan obat tradisional/herbal. Perubahan konsep menuntut perubahan pemikiran yang mendasar dimana penggunaan obat tradisional/herbal untuk swa pengobatan dimana pembuktian keamanan dan efektifitas secara empirik berubah menjadi pembuktian secara ilmiah yang dapat dipertanggungjawabkan maka obat tradisional/herbal yang beredar harus memenuhi persyaratan mutu, keamanan, efektifitas.

Oleh karena Indonesia merupakan negara kedua terkaya di dunia setelah Brazilia untuk keaneka-ragaman hayati, pemakaian tanaman obat menjadi alternatif untuk pengobatan di daerah. Seperti formula buah sirih, daun miyana, madu dan telur telah dimanfaatkan oleh masyarakat daerah terpencil di Sulawesi Utara. Hasil observasi klinis yang dilakukan didaerah endemis malaria di Sulawesi Utara, formula yang mengandung

sirih efektif menghilangkan parasit malaria dalam darah (91,4% tidak menunjukkan adanya parasit malaria pada minggu I) ⁽²⁾.

Hasil penelitian keamanan dan khasiat preklinik dengan menggunakan formula buah sirih, miyana, madu dan telur dalam bentuk tradisional yang berasal dari Sulawesi Utara, adalah, formula buah sirih, miyana, madu dan telur (perbandingan 30%:5%:30%:30%) berdasarkan uji toksisitas akut oral sampai dengan pemberian 6,328 ml/200 g bb. tidak menunjukkan efek toksik. Pemberian formula tersebut secara berulang selama 3 bulan dengan dosis terbesar 6,25 ml/200 g bb. tidak menunjukkan gejala toksik. Hasil uji khasiat antimalaria dengan dosis 0,562 ml/30 g bb dapat menekan perkembangan *P. berghei* dalam darah mencit. Formula juga dapat menurunkan suhu tikus sampai dengan 2° C pada pemberian dosis 3,75 ml/200 g bb. Kandungan kimia buah sirih adalah steroid, tanin, terpenoid, flavonoid dan turunan kinon dengan zat identitas arecolin⁽³⁾

Selain data penelitian yang telah kita lakukan data penelitian yang lain menyebutkan bahwa sirih mempunyai kandungan kimia arecoline pada seluruh bagian tanaman dan berkhasiat sebagai antibakteri ^(4,5, 6) dan meningkatkan imunitas. Tanaman ini tersebar luas di Jawa, Madura, Bali, Aceh, Sumatra, Timor, Sulawesi, Ternate, Lampung ^(7,8). Daun miyana telah diteliti berkhasiat sebagai antibakteri dan sebagai peluruh dahak penderita TB ⁽⁹⁾. Sedangkan madu secara turun temurun diyakini dapat meningkatkan daya tahan tubuh dan sebagai antibakteri. Berdasarkan data-data tersebut peluang formula tersebut sebagai obat malaria sangat besar. Namun demikian kekayaan pengetahuan tentang formulasi dan hasil penelitian yang membuktikan bahwa formula tersebut aman dan berkhasiat tidak dapat dipatenkan begitu saja karena dianggap telah tersedia di publik domain. Formula tersebut hanya dapat dilindungi sebagai pengetahuan tradisional (*Traditional Knowledge*). Hal ini sangat merugikan bangsa Indonesia.

Berdasarkan hal tersebut akan dilakukan penelitian dan pengembangan Tahap I: Pengembangan formula anti malaria dengan komposisi buah sirih, daun miyana, madu dan telur menggunakan metoda *vacuum drying*; karakterisasi fisikokimia, uji toksisitas akut dan khasiat antimalaria *in vivo*; observasi klinik dan tahap II: *Upscaling proses produksi* obat antimalaria. Hasil penelitian tahap I dan II diperlukan untuk melindungi formula tradisional dengan melakukan inovasi bentuk formula untuk alternatif obat malaria yang dapat diminum dengan mudah dan aman.

Tujuan umum dari penelitian adalah mendapatkan sediaan komposit menggunakan teknologi *vacuum drying* dari formula berbasis buah sirih dalam bentuk tepung instan dan tablet untuk alternatif obat malaria.

Tinjauan (*state of the art review*) atas paten/riset, bahan yang digunakan adalah formula yang dipakai oleh pengobat tradisional yang ada di Sulawesi Utara. Penelitian yang ada adalah daun sirih yang digunakan untuk antibakteri; daun miyana untuk antipiretik. Keunggulan dari penelitian yang akan dilakukan adalah sediaan berupa formula dalam bentuk konsentrat yang mudah cara meminumnya bisa disimpan lebih lama yang diberi landasan ilmiah sebagai antimalaria, meningkatkan daya tahan tubuh, antipiretik dan aman berdasarkan toksisitas akut dan subkronik.

Apabila hasil penelitian selesai maka akan dapat diajukan paten dari formula (produk), pengetahuan tradisional (*Traditional Knowledge*), dan merek dagang

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Uraian Umum Tanaman ⁽¹⁰⁾

Sirih

Klasifikasi

- Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Bangsa : Diperales
Suku : Piperaceae
Marga : Piper
Jenis : *Piper betle* L.



Gambar 1. Buah sirih

Sinonim ^(10,11)

Chavica auriculata Miq.

Chavica betle Miq.

Nama daerah

- Sumatera : Sireh (Palembang), sirih (Minangkabau).
Jawa : Seureuh (Sunda), suruh (Jawa Tengah).
Bali : Base, sedah.
Nusa Tenggara : Nahi (Bima), kuta (Sumba), mota (Flores).
Kalimantan : Uwit (Dayak), sirih (Sampit).
Sulawesi : Dontile (Gorontalo), gamjeng (Makasar).
Maluku : Amu (Ambon), bido (Ternate).

Deskripsi

- Habitus : Perdu, tumbuh merambat, tinggi \pm 5 m sampai 15 m.
Batang : Berkayu, bulat, berbuku-buku, beralur, warna hijau kecoklatan, permukaan kulit kasar, mempunyai ruas yang besar tempat keluarnya akar.
Daun : Tunggal, bulat panjang, tumbuh berseling, pangkal bentuk jantung, ujung meruncing, tepi rata, panjang 5-18 cm, menyirip, hijau-hijau tua.
Bunga : Majemuk, bentuk bulir, bulat panjang, bulir jantan panjang 1,5-3 cm, benang sari dua, pendek, bulir betina panjang 1,5-6 cm, kepala putik tiga sampai lima, putih, hijau kekuningan.
Buah : Buni, bulat panjang seperti jari kelingking dengan ujung gundul, berdaging, tebal 1-1,5 cm, warna hijau kekuningan.
Buah harus dipungut sebelum sempurna masakannya, kalau tidak buah akan lunak dagingnya dan mudah busuk.
Biji : Bulat, membentuk lingkaran.
Akar : Tunggang, bulat, warna coklat kekuningan.

Ekologi dan penyebaran

Sirih ditemukan di bagian timur pantai Afrika, di sekitar pulau Zanzibar, daerah sekitar sungai Indus ke timur menelusuri sungai Yang Tse Kiang, kepulauan Bonin, kepulauan Fiji dan kepulauan Indonesia. Sirih tersebar di Nusantara dalam skala yang tidak terlalu luas. Di Jawa tumbuh liar di hutan jati atau hutan hujan sampai ketinggian 300 m di atas permukaan laut. Untuk

memperoleh pertumbuhan yang baik diperlukan tanah yang kaya akan humus, subur dan pengairan yang baik.

Kandungan kimia

Arekolin, minyak atsiri (hidroksikavikol, kavikol, kavibetol, karvakrol, eugenol, sineol), saponin, terpenoid, tanin, karoten, tiamin, riboflavin, asam nikotinat, vitamin C, diastase, gula, pati dan asam amino.

Khasiat

Menghambat pertumbuhan bakteri, menghentikan batuk, bronkhitis, rematik, nyeri sendi, menghilangkan bau badan, menghilangkan bau mulut (obat kumur), keputihan, mimisan, sariawan, obat jerawat, sakit gigi, menghilangkan gatal-gatal, wasir dan bisul .

Miyana

Klasifikasi

- Divisi : Spermatophyta
- Subdivisi : Angiospermae
- Kelas : Dicotyledonae
- Bangsa : Solanales
- Suku : Lamiaceae
- Marga : *Plectranthus*
- Jenis : *Plectranthus scutellarioides* (L.) R. Br.



Gambar 2. Daun miyana

Sinonim

Coleus atropurpureus Benth.

Coleus scutellarioides (L.) Benth. .

Nama daerah

Sumatera : Sigresing (Batak), adang-adang (Palembang), miana, pilado (Sumatera Barat).

Jawa : Jawer kotok (Sunda), iler, kentangan (Jawa Tengah).

Sulawesi : Serewung (Minahasa), majana (Manado)

Deskripsi

Habitus : Tanaman semak, semusim, tinggi \pm 1,5 m, terna, tumbuh tegak atau berbaring pada pangkalnya.

Batang : Lunak, segi empat, percabangan banyak, berambut, berwarna ungu kemerahan.

Daun : Tunggal, helaian daun berbentuk bulat telur, pangkal membulat menyerupai bentuk jantung, ujung meruncing, tepi rata, tulang daun menyirip, panjang 7-11 cm, lebar 5-7 cm, permukaan daun agak mengkilap, berambut halus, berwarna ungu kecoklatan sampai ungu kehitaman.

Bunga : Majemuk, bentuk tandan di ujung batang, kelopak bentuk corong, mahkota bentuk bibir, warna ungu keputihan, benang sari dua, putih, putik kecil, ungu.

Buah : Kotak, berbentuk bulat, buah muda berwarna hijau dan setelah tua berwarna coklat.

Biji : Kecil, keras, pipih, mengkilap dan berwarna hitam.

Akar : Tunggang, berwarna kuning keputihan .

Ekologi dan penyebaran

Umumnya, miyana ditanam di pekarangan sebagai tanaman hias atau tanaman obat. Tanaman miyana yang berasal dari Asia Tenggara ini ditemukan tumbuh liar pada tempat-tempat lembab dan terbuka, seperti di pinggir selokan, pematang sawah, atau tepi jalan pedesaan pada ketinggian 1-1.300 m di atas permukaan laut

Kandungan kimia

Daun dan batang mengandung minyak atsiri, alkaloid, flavonoid, saponin, polifenol, phytosterol, tanin dan kalsium oksalat .

Khasiat

Menghambat pertumbuhan bakteri (antiseptik) . Digunakan untuk pengobatan wasir, bisul, gangguan pencernaan makanan, sembelit, diare, kencing manis (diabetes mellitus), demam, peluruh haid, keputihan, cacingan, radang telinga dan penetralisir racun (antitoksik).

2.2. Madu ^(12,13)

Definisi

Madu merupakan pemanis tertua yang pertama kali dikenal dan digunakan manusia jauh sebelum mengenal gula. Definisi madu menurut *Food and Drug Administration* (FDA) adalah produk alam yang dihasilkan lebah dengan bahan baku nektar bunga (senyawa kompleks yang dihasilkan oleh kelenjar *nectarifier* dalam bunga dan berbentuk larutan gula) dari tanaman yang dihisap dan dikumpulkan oleh lebah madu, kemudian diolah dan disimpan dalam sarang lebah untuk dimatangkan. Bentuk madu berupa cairan kental seperti sirup, warnanya kuning pucat sampai coklat kekuningan, rasanya khas manis dengan aroma yang enak dan segar.

Sebelum menjadi madu ada beberapa tahap yang harus dilalui, yaitu :

- a. Mengumpulkan nektar dan tanaman.
- b. Mengubah nektar menjadi gula invert yang terjadi ketika ada kontak antara nektar dengan cairan saliva lebah. Cairan saliva lebah mengandung enzim-enzim hidrolase sehingga pada tahap ini terjadi pemecahan gula.
- c. Mengurangi jumlah kandungan air.
- d. Mematangkan madu di dalam sarang lebah.

Penggolongan madu

Madu dapat dibedakan menjadi beberapa golongan menurut jenis tanaman yang menjadi sumber nektarnya, yaitu :

- a. Madu flora

Madu yang dihasilkan dari nektar bunga. Bila nektar tersebut berasal dari satu jenis bunga disebut madu monoflora, sedangkan yang berasal dari beraneka ragam bunga disebut madu poliflora.

b. Madu ekstra flora

Madu yang dihasilkan dari sumber tanaman yang tidak memiliki bunga atau dari nektar yang terdapat di luar bunga yaitu dari bagian tanaman lain seperti daun, cabang atau batang.

c. Madu embun

Madu yang dihasilkan dari cairan hasil sekresi serangga yang terdapat di pohon-pohon. Cairan ini dihisap dan dikumpulkan oleh lebah madu di dalam bagian tertentu yang disebut sarang madu. Kemudian diproses menjadi madu. Madu embun banyak mengandung dekstrin, tetapi kekuatan antibakterinya lebih rendah dibandingkan dengan madu biasa.

Selain madu yang rasanya manis ada juga yang rasanya asam dan pahit, bahkan ada juga madu yang beracun. Madu yang asam dihasilkan oleh genus *Trigona*. Madu yang rasanya pahit dihasilkan dari bunga mahoni (sejenis bunga matahari). Sedangkan yang beracun adalah madu dari bunga rhododendron, bunga tersebut merupakan bunga beracun .

Kandungan madu

Kandungan tertinggi yang terdapat dalam madu adalah gula (fruktosa 41.0%, glukosa 35%, sukrosa 1.9%). Disamping itu, kandungan lain yang terdapat di dalam madu antara lain :

a. Mineral

Madu mengandung banyak mineral seperti natrium, kalsium, magnesium, kalium, aluminium, mangan, besi dan fosfor.

b. Vitamin

Vitamin yang terdapat dalam madu adalah vitamin A, tiamin (B_1), riboflavin (B_2), piridoksin (B_6), asam askorbat (C).

c. Enzim

Enzim yang penting dalam madu adalah enzim diastase, invertase, glukosa oksidase, katalase, peroksidase dan lipase.

d. Asam organik

Madu juga mengandung berbagai asam organik seperti asam malat, asam sitrat, asam tartrat, asam laktat, asam oksalat dan asam piruvat.

Manfaat madu

Madu memiliki peranan yang penting bukan hanya untuk pemanis makanan atau minuman, tetapi lebih dari itu dengan adanya zat-zat yang terkandung dalam madu, maka secara tradisional madu telah lama digunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Salah satu cara pemanfaatan madu adalah dengan menambahkan atau mencampurkan herbal (bagian tanaman yang berkhasiat sebagai obat) yang memiliki khasiat tertentu bagi kesehatan.

Secara umum madu berkhasiat untuk menghasilkan energi, meningkatkan daya tahan tubuh, meningkatkan stamina, mempermudah proses pencernaan, serta untuk perawatan tubuh dan kecantikan. Banyak penyakit yang dapat disembuhkan dengan madu diantaranya penyakit paru (tuberkulosis), lambung, radang usus, jantung, tekanan darah rendah dan batu ginjal. Penyakit luar yang dapat diobati dengan madu adalah luka bakar, sariawan, bibir pecah-pecah dan penyakit kulit lainnya .

2.3. Telur

Telur merupakan produk peternakan yang sangat akrab dan banyak digemari oleh anak-anak maupun orang tua. Telur telah menjadi bahan makanan masyarakat karena mempunyai nilai gizi yang tinggi, komposisi nutrisi lengkap dan mudah dicerna. Telur lebih baik dikonsumsi dalam keadaan setengah matang atau mentah karena dapat meningkatkan stamina. Namun pada beberapa individu yang sensitif tidak dianjurkan mengonsumsi telur mentah karena dapat menyebabkan alergi ⁽¹⁴⁾. Selain sebagai bahan pangan, telur juga mempunyai beberapa manfaat antara lain ⁽¹⁵⁾ :

- a. Dalam telur tersusun oleh asam amino esensial yang baik untuk pertumbuhan maupun untuk mengganti sel-sel yang rusak.
- b. Mengandung lemak yang terdiri dari trigliserida, fosfolipida dan kolesterol. Fungsi trigliserida dan fosfolipida umumnya menyediakan energi yang diperlukan untuk aktivitas sehari-hari. Kolesterol digunakan untuk membentuk garam-garam empedu yang diperlukan bagi pencernaan lemak yang berasal dari makanan.

c. Telur mengandung vitamin D yang dapat membantu penyerapan kalsium untuk pembentukan tulang. Selain itu, telur juga mengandung sumber vitamin lain seperti vitamin E, vitamin B₆ dan vitamin B₁₂.

d. Telur juga merupakan sumber mineral diantaranya besi, fosfor dan kalsium. Telur terdiri dari enam bagian, yaitu kerabang telur atau kulit luar (*shell*), selaput kerabang, putih telur (*albumin*), kuning telur (*yolk*), tali kuning telur (*chalaza*) dan sel benih (*germ plasm*). Masing-masing bagian memiliki fungsi khas. Putih telur merupakan tempat penyimpanan air dan zat makanan di dalam telur yang digunakan untuk pertumbuhan embrio. Kuning telur merupakan bagian telur yang bulat bentuknya, berwarna kuning sampai jingga dan terdapat di tengah-tengah telur. Warna pada kuning telur dihasilkan oleh adanya karotenoid yang terkandung dalam makanan yang dimakan unggas, burung dan hewan lain yang bertelur. Semakin banyak karotenoid yang dimakan induk ayam, semakin banyak pula karotenoid yang disimpan dalam kuning telur. Pigmen karotenoid sebagian besar terdiri dari lutein dan zeaxanthin yang termasuk dalam istilah xanthophylls. Semakin banyak kandungan xanthophylls yang dimakan oleh unggas, semakin gelap warna kuning telurnya.

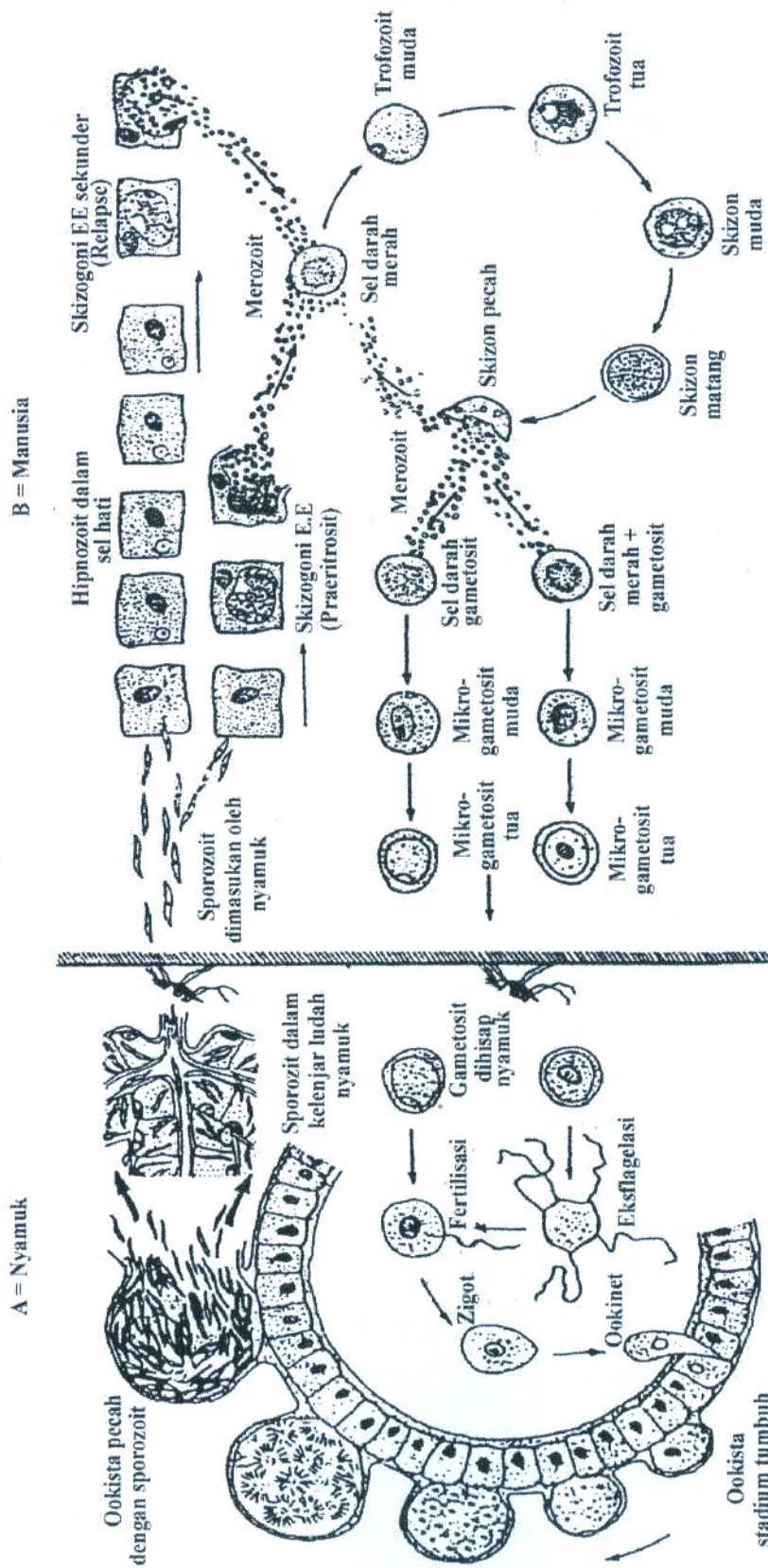
Karotenoid berperan dalam pembentukan energi melalui proses pemecahan (oksidasi) asam-asam lemak dari kuning telur yang kaya akan lemak. Asam-asam lemak dari kuning telur juga merupakan sumber asam lemak tidak jenuh untuk perkembangan jaringan otak, saraf dan retina. Selain itu, hasil penelitian Surey (1999) menunjukkan bahwa karotenoid kuning telur berfungsi sebagai antioksidan yang dapat mencegah peroksidasi lipid jaringan.

2.4.Malaria

a. Spesies parasit malaria

Parasit penyebab malaria pada manusia di Indonesia sampai saat ini ada empat macam, yaitu : *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae* dan *P.ovale*. Seorang penderita dapat ditulari oleh lebih dari satu jenis plasmodium yang disebut infeksi campuran (*mixed infection*), misalnya infeksi oleh *P.falciparum* dengan *P.vivax* atau *P.malariae*. Dari keempat parasit tersebut, *P.falciparum* yang sering menyebabkan malaria dengan gejala klinis berat sampai dapat menimbulkan kematian⁽¹⁶⁾.

Siklus hidup keempat spesies malaria pada umumnya sama. Proses ini terdiri dari fase seksual eksogen (sporogoni) dalam badan nyamuk *Anopheles* dan fase aseksual (skizogoni) dalam badan hospes vertebrata.



Gambar 3. Siklus hidup parasit malaria

b. Parasit dalam hospes vertebrata

Fase jaringan

Bila nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung sporozoit malaria dalam kelenjar liurnya menusuk hospes, sporozoit yang berada dalam air liurnya masuk melalui probosis yang ditusukkan ke dalam kulit. Sporozoit segera masuk ke dalam peredaran darah dan setelah $\frac{1}{2}$ jam sampai 1 jam masuk ke dalam sel hati. Sebagian sporozoit masuk ke sel hati dan berkembang biak, proses ini disebut skizogoni praeritrosit. Inti parasit membelah diri berulang-ulang disertai oleh pembelahan sitoplasma yang mengelilingi setiap inti sehingga terbentuk beribu-ribu merozoit berinti satu. Pada akhir fase praeritrosit, skizon pecah, merozoit keluar dan masuk di peredaran darah. Sebagian besar menyerang eritrosit yang berada di sinusoit hati tetapi beberapa difagositosis. Pada *P.vivax* dan *P.ovale* sebagian merozoit menyerang sel hati dan menjadi fase hipnozoit/dorman. Setelah beberapa lama (beberapa bulan sampai 5 tahun) parasit dalam sel hati tersebut menjadi aktif kembali dan mulai dengan skizogoni eksoeritrositik sekunder. Proses ini dianggap sebagai penyebab timbulnya relaps jangka panjang atau rekurensi. Pada *P.falciparum* dan *P.malariae* tidak mempunyai fase eksoeritrositik; relapsnya disebabkan oleh proliferasi stadium eritrositik yang dikenal sebagai rekrudesensi.

Fase aseksual dalam darah

Waktu antara permulaan infeksi sampai parasit malaria ditemukan dalam darah tepi disebut masa prepaten, masa ini dapat disebut dengan masa tunas atau masa inkubasi yang berhubungan dengan timbulnya gejala klinis penyakit malaria. Merozoit yang dilepaskan oleh skizon jaringan mulai menyerang eritrosit. Stadium termuda dalam darah berbentuk bulat, kecil dan beberapa diantaranya mengandung vakuola. Stadium muda ini disebut tropozoit. Kemudian parasit berkembang biak secara aseksual melalui proses pembelahan yang disebut skizogoni. Inti parasit membelah diri menjadi sejumlah inti yang lebih kecil, kemudian dilanjutkan dengan pembelahan sitoplasma untuk membentuk skizon. Skizon matang mengandung merozoit berbentuk bulat kecil, terdiri dari inti dan sitoplasma yang disebut merozoit. Setelah skizogoni selesai, eritrosit pecah dan merozoit dilepaskan dalam aliran darah (sporulasi), kemudian

merozoit memasuki eritrosit baru dan generasi lain dibentuk dengan cara yang sama. Pada daur eritrosit, skizogoni berlangsung secara berulang-ulang selama infeksi dan menimbulkan parasitemia yang meningkat dengan cepat sampai proses dihambat oleh imun hospes.

Fase seksual dalam darah

Setelah 2 atau 3 generasi (3-15 hari) merozoit dibentuk, sebagian merozoit tumbuh menjadi bentuk seksual. Proses ini disebut gametogoni (gametogenesis). Bentuk seksual tumbuh tetapi intinya tidak membelah dan berkembang menjadi stadium gametosit jantan (mikrogametosit) atau betina (makrogametosit). Gametosit mempunyai bentuk yang berbeda-beda setiap spesies. Pada *P. falciparum* bentuknya seperti sabit atau pisang, sedangkan pada spesies lain bentuknya bulat.

c. Parasit dalam hospes invertebrata

Eksflagelasi

Bila nyamuk *Anopheles* betina mengisap darah hospes manusia yang mengandung parasit malaria, parasit aseksual dicerna bersama dengan eritrosit, tetapi gametosit dapat bertahan terus. Inti pada mikrogametosit membelah menjadi 4-8 yang masing-masing menjadi bentuk panjang seperti benang (flagel) dengan ukuran 20-25 mikron, menonjol keluar dari sel induk, bergerak-gerak sebentar dan kemudian melepaskan diri. Flagel atau gamet jantan disebut mikrogamet. Makrogametosit mengalami proses pematangan (maturasi) dan menjadi gamet betina atau makrogamet. Dalam lambung nyamuk mikrogamet tertarik oleh makrogamet yang membentuk tonjolan kecil tempat masuk mikrogamet sehingga pembuahan dapat berlangsung. Hasil pembuahan disebut zigot.

Sporogoni

Pada permulaan, zigot merupakan bentuk bulat tidak bergerak, tetapi dalam waktu 18-24 jam menjadi bentuk panjang dan dapat bergerak. Stadium seperti cacing ini berukuran panjang 8-24 mikro dan disebut ookinet. Ookinet kemudian menembus dinding lambung nyamuk melalui sel epitel ke permukaan luar lambung dan menjadi bentuk bulat, disebut ookista. Ookista makin lama makin besar dan kemudian pecah, ribuan sporozoit dilepaskan dan bergerak dalam rongga badan nyamuk untuk mencapai kelenjar liur, nyamuk betina sekarang menjadi infeksius. Bila nyamuk ini menghisap darah setelah menusuk kulit manusia, sporozoit

dimasukkan ke luka tusuk dan mencapai aliran darah hospes perantara. Sporogoni yang dimulai dari pematangan gametosit sampai menjadi sporozoit infeksi berlangsung selama 8-35 hari, tergantung pada suhu luar dan spesies parasit ⁽¹⁷⁾.

2.5. Obat antimalaria

a. Klorokuin dan turunannya

Klorokuin adalah turunan 4-aminokuinolin. Zat ini merupakan senyawa difosfat berupa kristal putih yang pahit, larut baik pada pH asam tetapi kurang larut pada pH basa. Klorokuin hanya efektif terhadap parasit dalam fase eritrosit, sama sekali tidak efektif terhadap parasit di jaringan. Efektivitasnya sangat tinggi terhadap *P.vivax* dan *P.falciparum*. Selain itu, klorokuin juga efektif terhadap gamet *P.vivax*. Mekanisme kerja obat ini diduga berhubungan dengan sintesis asam nukleat dan nukleoprotein yaitu dengan menghambat DNA polimerase dan RNA polimerase.

b. Pirimetamin

Pirimetamin adalah turunan pirimidin yang berbentuk serbuk putih, tidak berasa, tidak larut dalam air hanya sedikit larut dalam asam klorida. Manfaat utama pirimetamin ialah dalam pencegahan dan terapi supresi. Kombinasi pirimetamin dengan sulfonamid dan kuinin digunakan untuk mengobati serangan akut malaria oleh plasmodium yang resisten terhadap klorokuin. Mekanisme kerja obat ini adalah menghambat enzim dihidrofolat reduktase plasmodia pada kadar yang jauh lebih rendah daripada yang diperlukan untuk menghambat enzim yang sama pada manusia.

c. Primakuin

Primakuin adalah turunan 8-aminokuinolin. Garam difosfatnya larut dalam air dan relatif stabil. Primakuin berguna dalam penyembuhan radikal malaria yang disebabkan oleh *P.vivax* dan *P.ovale*. Primakuin merupakan obat antimalaria yang bersifat skizontosida jaringan, gametositosida dan sporontosida untuk jenis plasmodium manusia.

d. Kuinin dan Alkaloid sinkona

Kuinin (kina) adalah alkaloid penting dari kulit pohon sinkona. Kina mengandung gugus kuinolin. Efek antimalariannya digunakan untuk terapi supresi dan pengobatan serangan klinis, namun lebih toksik dan kurang efektif dibanding klorokuin.

e. Obat antimalaria lain

Tetrasiklin ^(18,19)

Tetrasiklin, doksisisiklin dan minosiklin merupakan obat antimalaria golongan antibiotika. Tetrasiklin bersifat sebagai skizontosida jaringan dan skizontosida darah untuk *P.falciparum*. Golongan ini bekerja menghambat sintesis protein dengan cara berikatan pada ribosom 70s dari mitokondria parasit, sehingga plasmodium tidak dapat mensintesis proteinnya sendiri. Sebagai akibatnya yaitu dapat menghambat pertumbuhan plasmodium tersebut .

Meflokuin

Kombinasi pirimetamin-sulfadoksin

Meflokuin merupakan turunan 4-kuinolin metanol. Dengan dosis tunggal yang lazim, meflokuin dapat menghilangkan demam dan parasitemia pada pasien yang terinfeksi *P.falciparum* strain resisten di daerah endemik.

Artemisinin

Merupakan senyawa trioksan yang diekstrak dari tanaman *Artemisia annua*. Obat ini bersifat skizontosida darah untuk *P.falciparum* dan *P.vivax* .

2.6. *Plasmodium berghei*

a. Klasifikasi *P.berghei*

| | |
|--------------|---|
| Superkingdom | : Eukariota |
| Kingdom | : Protozoa |
| Phylum | : Microspora |
| Kelas | : Microsporea |
| Subkelas | : Microsporida |
| Ordo | : Haemosporina |
| Famili | : Plasmodiidae |
| Genus | : Plasmodium |
| Spesies | : <i>Plasmodium berghei</i> |
| Galur | : <i>Plasmodium berghei</i> strain ANKA ⁽²⁰⁾ |

b. *P.berghei*

P.berghei diisolasi pertama kali dari tikus hutan *Thamnomys surdaster* di Katanga, Zaire oleh Vincke dan Lips dari Antwerp, Belgia sehingga disebut

P.berghei ANKA (Antwerp-Katanga). Vektor *P.berghei* adalah *Anopheles durenii* dan *Anopheles stephensi*.

P.berghei adalah parasit malaria pada rodent (hewan pengerat) yang mempunyai siklus hidup alamiah yang sama seperti parasit malaria pada manusia. Infeksi buatan di laboratorium dapat dilakukan dengan menyuntikan parasit malaria stadium aseksual secara intraperitoneal. Inokulasi *P.berghei* pada mencit strain *swiss derived* ternyata dapat menimbulkan parasitemia lebih cepat daripada inokulasi pada jenis mencit lainnya. Perbedaan ini tidak hanya kebetulan saja karena pada percobaan pemindahan *P.berghei* dari mencit *swiss derived* ke mencit jenis lainnya ternyata perkembangan *P.berghei* ^(21,22) tersebut menjadi lambat. Persamaan antara plasmodium pada hewan dengan pada manusia adalah ^(23,24):

Siklus hidupnya mirip

Keduanya memiliki lebih dari satu nukleolus

Keduanya mempunyai pigmen dan membran vesikula yang halus

Keduanya memperlihatkan membran pembatas yang rangkap

Keduanya tidak mempunyai bentuk mitokondria

Keduanya memperlihatkan tipe caryophyle yang merupakan tempat khusus absorpsi.

c. Daur hidup *P.berghei*

Secara umum daur hidup *P.berghei* ini sama dengan daur hidup plasmodium pada manusia. Tahap pertama adalah masuknya sporozoit ke peredaran darah lalu ke dalam hati yang disebut dengan fase skizogoni praeritrosit. Proses pematangan skizon terjadi selama 50-51 jam dan setelah skizon pecah, merozoit akan menyerang sel darah merah. Perkembangan aseksual di dalam darah (skizogoni eritrosit) dan bentuk tropozoit menjadi skizon terjadi selama ± 24 jam. Skizon matang mengandung merozoit yang jumlahnya bervariasi antara 6-20 merozoit. Bentuk gametosit *P.berghei* jarang terlihat, kecuali pada awal pasase persentasinya tinggi, tetapi jumlahnya cenderung menurun setelah pasase darah dari mencit ke mencit lain secara berulang. Cincin *P.berghei* dan perkembangan parasit dapat dilihat dengan mikroskop, yaitu dengan membuat sediaan apus darah tebal maupun tipis yang diwarnai larutan giemsa.

d. Cara penularan atau infeksi *P.berghei*

Secara alami, infeksi dapat terjadi melalui gigitan nyamuk vektor *Anopheles stephensi* (di Indonesia tidak ada). Sedangkan secara buatan dengan menginjeksi stadium aseksual (trofozoit muda/ring, trofozoit tua, skizon) fase eritrositik parasit secara intraperitoneal ke mencit .

BAB III

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1. Tujuan Umum

Mendapatkan formula dengan komposisi buah sirih, daun miyana, madu dan telur menggunakan teknologi *vacuum drying* dalam bentuk tepung instan dan tablet untuk alternatif obat anti malaria.

3.2. Tujuan Khusus

3.2.1. Pengembangan formula yang terdiri dari buah sirih, daun miyana, madu dan telur menggunakan teknologi *vacuum drying*

3.2.2. Melakukan uji ketoksikan akut ekstrak air pada hewan coba

3.2.3. Menghitung penurunan jumlah parasit (*Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium berghei*) setelah pemberian formula yang terdiri dari buah sirih, daun miyana, madu dan telur

3.2.4. Mengukur kadar IgG setelah pemberian formula yang terdiri dari buah sirih, daun miyana, madu dan telur

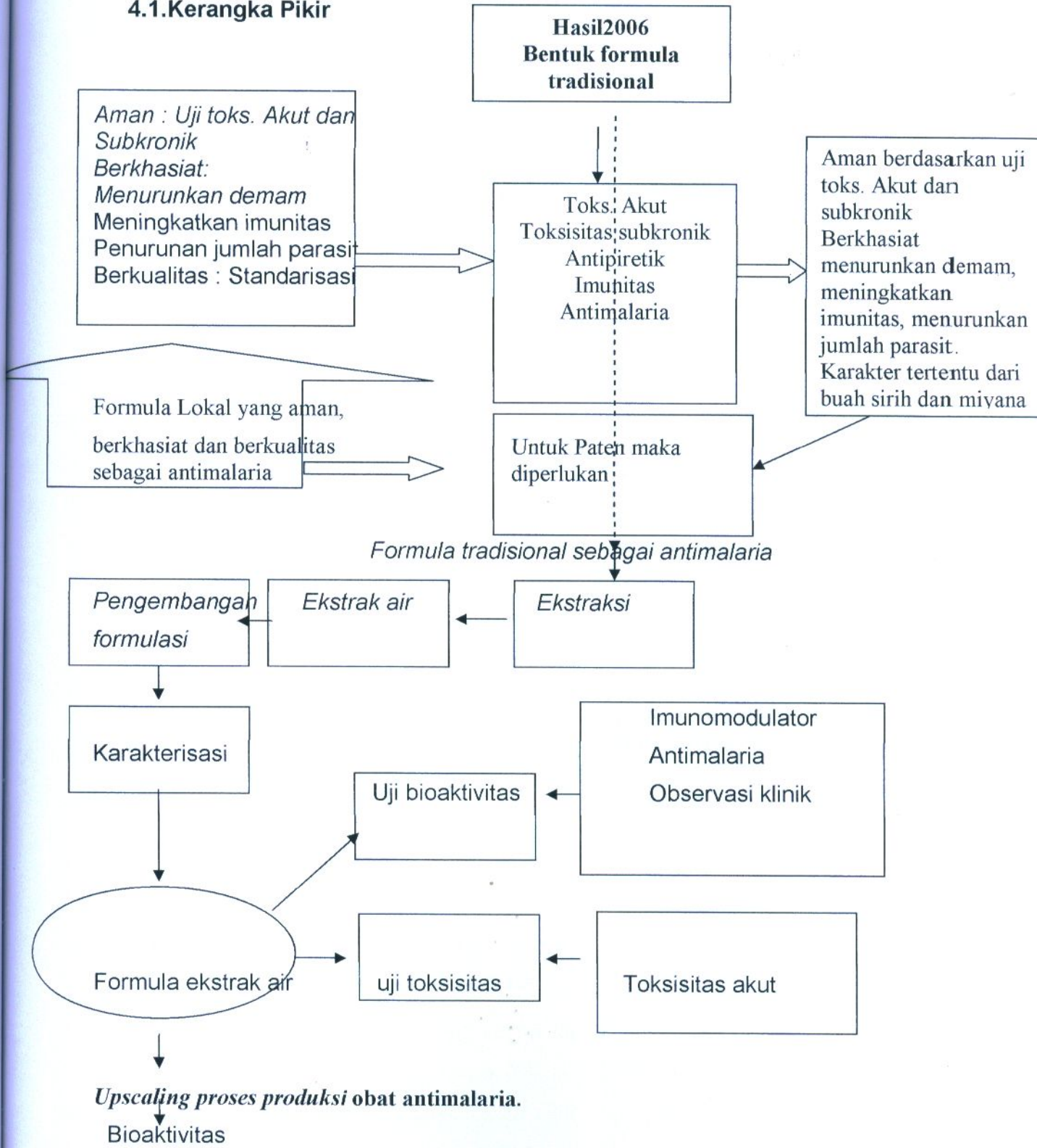
3.3. Manfaat

Tersedianya formula anti malaria yang terdiri dari buah sirih, daun miyana, madu dan telur dalam bentuk yang mudah diminum dan tahan lama.

Diperolehnya paten dari formula (produk), perlindungan pengetahuan tradisional (*Tradi tional Knowledge*), dan merek dagang

BAB IV
METODE PENELITIAN

4.1. Kerangka Pikir



Catatan. : Huruf tebal adalah yang akan dilakukan tahap II (2011).

4.2.Tempat dan Waktu Penelitian

Pusat Biomedis & Teknologi Kesehatan Dasar, Balai Besar Penelitian Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) Kementerian Kesehatan.

April – Oktober 2010

4.3.Jenis Penelitian : eksperimental

4.4.Desain Penelitian

Toksistas akut oral, Imunomodulator, dan antimalaria menggunakan desain penelitian Rancangan Acak Lengkap (RAL), Observasi klinik *pre dan post treatment*.

4.5.Estimasi Besar Sampel

Toksistas akut oral memerlukan tikus putih sebanyak 25 ekor jantan dan 25 ekor betina (sesuai WHO).

Untuk uji khasiat menggunakan rumus $n(t-1) \geq 15$ dimana n =jumlah sampel; t = banyaknya treatment atau perlakuan.

Berdasarkan rumus diatas dan untuk mendapatkan data yang dapat dipertanggungjawabkan maka, Antimalaria 150 ekor mencit jantan

Imunomodulator 50 ekor mencit jantan. Pengelompokkan Hewan Percobaan dilakukan secara random berdasarkan berat badan.

4.6.Variabel

Variabel bebas

Perlakuan (Tingkatan Dosis sediaan komposit formula berbasis buah sirih)

Waktu

Variabel terikat

- a. Toksistas akut oral : Berat badan
- b. Imunitas : kadar IgG
- c. Malaria : penurunan jumlah parasit

4.7.Instrumen dan Cara Pengumpulan Data

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah juicer, Spray Drying (Buchi Mini Spray Dryer B-290), neraca elektrik (Metler Toledo type PL303), seperangkat alat gelas (pyrex), oven (Memert), mesin tablet single punch (Korch type EK O), Hardness Tester (Vanguard type YD-2), Friability Tester (Erweka type T-200), alat penghisap debu (lux), mikroskop, Spektrofotometer. Cara pengumpulan data

dengan melakukan pengukuran terhadap variabel-variabel terikat menggunakan alat timbangan berat badan khusus hewan, mikroskop, Spektrofotometer.

4.8. Bahan Dan Cara Kerja

a. Bahan

Bahan Uji

Formula berbasis buah sirih terdiri dari buah sirih, daun miyana, madu dan telur. Buah sirih, daun miyana dan madu berasal dari Sulawesi Utara. Formula secara bersama-sama dibuat ekstrak dan kemudian dikeringka dengan teknologi *vaccum drying*. Sediaan dibuat dalam bentuk instan dan tablet.

b. Hewan Coba

Toksisitas akut menggunakan tikus putih, galur Wistar, jenis kelamin jantan, dan betina umur ± 3 bulan, bobot badan rata-rata 160 gram. 2). Imunomodulator menggunakan hewan mencit jantan, galur ddY, umur 3 bulan.. 3). Uji malaria menggunakan mencit jantan, galur ddY, umur 3 bulan.

c. Makanan Hewan Percobaan

Makanan dalam bentuk pelet dengan komposisi makanan standar untuk mencit: Selulosa 4%; Protein 25%; Lemak 3,5% dan mineral-mineral 7%. Untuk satu hari mencit diberi makanan 10 gram/hari/ekor. Makanan berasal dari Lab. Hewan Percobaan Puslitbang Biomedis dan Farmasi. Air minum menggunakan air kran (PAM) dan minum yang diperlukan untuk setiap hewan 1-2 mL/gram makanan, diberikan ad libitum.

Makanan dalam bentuk pelet dengan komposisi makanan standar untuk tikus: Selulosa 6%; Kelembaban 14%; Protein 16,5%; Lemak 3% dan mineral-mineral 6,6%. Untuk satu hari tikus diberi makanan 20 gram/hari/ekor. Air minum menggunakan air kran (PAM) dan minum yang diperlukan untuk setiap hewan 1-2 mL/gram makanan, diberikan ad libitum.

d. Pembuatan Sediaan ⁽²⁵⁾

Campuran bahan (buah sirih, daun miyana, madu dan telur) di juser tanpa

penambahan air dan disaring, hasil ekstrak ditambah filler (dekstrin) kemudian dikeringkan dengan pengering vakum suhu 60°C dan tekanan 2 atmosfer. Bahan kering yang dihasilkan bisa dalam bentuk tepung yang langsung larut air atau dalam bentuk tablet. Selanjutnya dilakukan analisa untuk kualitas sediaa.

Uji Kualitas Tablet

Uji sifat fisik granul. Sebelum granul dicetak, terlebih dahulu dilakukan uji sifat fisik granul yang meliputi kecepatan alir, sudut diam, pengetapan, dan densitas massa

Kecepatan alir. Granul seberat 100 gram dituang perlahan-lahan kedalam corong yang tertutup bagian bawahnya lewat tepi corong. Buka tutup corong secara perlahan-lahan biarkan granul mengalir keluar. Dicatat waktu yang diperlukan (detik) dengan *stop watch* sampai semua granul melewati corong. Kecepatan alir granul yang baik adalah lebih dari 10 gram/detik.

Sudut diam. Granul seberat 100 gram dituang secara perlahan melalui dinding corong. Buka penutup corong dan biarkan granul mengalir. Ukur tinggi kerucut dan jari-jari kerucut yang terbentuk.

Pengetapan. Granul dituang pelan-pelan kedalam gelas ukur sampai volume 100 ml dan dicatat sebagai V_0 . Gelas ukur dipasang pada alat dan motor dihidupkan. Catat perubahan volume pada tap ke 5, 10, 15 dan seterusnya sampai volume granul konstan dan dicatat sebagai V_t . Kemudian bobot granul ditimbang. Pengurangan volume granul akibat pengetapan dinyatakan sebagai harga Tap (%).

Densitas massa. Gelas ukur 100 ml ditimbang, granul dimasukkan kedalam gelas ukur hingga volumenya mencapai 100 ml lewat tepi gelas ukur. Gelas ukur yang sudah diisi granul tersebut kemudian ditimbang. Densitas granul tersebut dihitung dengan rumus berikut.

$$P = \frac{(\text{bobot gelas ukur} + \text{granul}) - \text{bobot gelas ukur kosong}}{\text{volume gelas ukur}}$$

Uji Sifat Fisik Tablet.

Untuk mengetahui kualitas tablet yang telah dicetak, maka dilakukan uji sifat fisik tablet yang meliputi, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu larut.

Keseragaman bobot. Dua puluh tablet ditimbang satu persatu dengan neraca elektrik. Kemudian dihitung harga rata-rata (\bar{x}), Standar Deviasi (SD) dan persen penyimpangan bobot. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan persyaratan yang ada dalam Farmakope Indonesia.

Kekerasan. Sebuah tablet diletakkan pada alat *hardness tester* (*Vanguard type YD-2*)

Alat ini secara otomatis akan menentukan kekerasan tablet yang kemudian hasilnya dapat dilihat dari angka yang muncul pada alat tersebut. Dilakukan terhadap 10 tablet.

Kerapuhan. Dua puluh tablet dibebaskan dengan aspirator kemudian ditimbang lalu dimasukkan ke *friability tester* (*Erweka type T-200*) Alat dihidupkan dan diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Setelah selesai tablet dikeluarkan dari alat dibebaskan dan ditimbang lagi. Dihitung persentase bobot tablet yang berkurang dari bobot tablet mula-mula.

Waktu larut. Sebuah tablet dimasukkan ke dalam air dengan volume 200 ml pada suhu sekitar 25°C. Waktu dicatat dengan *stop watch* sampai tablet hancur dan larut semua.

Uji Tanggapan Rasa

Uji tanggapan rasa dilakukan dengan memberikan angket pada 20 orang responden yang telah meminum tablet tersebut untuk menilai rasa dari tablet *effervescent* yang dibuat. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif untuk mengetahui tanggapan responden terhadap rasa tablet.

e. Pola Kromatogram ⁽²⁶⁾

Penyiapan larutan uji :

Ekstrak ditimbang dan diekstraksi berturut-turut dengan pelarut hexane, etilasetat, etanol, air. Cara ekstraksi dapat dilakukan dengan pengocokan selama 15 menit atau dengan getaran ultrasonik atau dengan pemanasan kemudian disaring untuk mendapatkan larutan uji.

Kromatografi Lapis Tipis (KLT = TLC) :

Umumnya dibuat kromatogram pada lempeng silika gel dengan berbagai jenis fase gerak sesuai dengan golongan kandungan kimia sebagai sasaran analisis. Evaluasi dapat dilakukan dengan dokumentasi foto hasil pewarnaan lempeng kromatografi dengan pereaksi yang sesuai atau dengan melihat kromatogram hasil perekaman menggunakan instrumen densitometer (TLC-Scanner). Perekaman dapat dilakukan secara absorpsi-refleksi pada panjang gelombang 254 nm, 365 nm dan 415 nm atau pada panjang gelombang lain yang spesifik untuk suatu komponen yang telah

diketahui.

Kromatografi Gas (KG = GC) :

Sistem kromatografi gas mempunyai resolusi tinggi sehingga optimal untuk pemisahan komponen yang stabil dengan pemanasan. Umumnya dibuat profil kandungan minyak atsiri atau metabolit sekunder tertentu lainnya seperti jenis fitosterol. Jenis kolom umumnya ada 3 jenis sesuai dengan urutan kepolaritasannya, yaitu OV-1, OV-% dan Carbowax 20M. Pemisahan dilakukan dengan menggunakan program temperatur, dari temperatur rendah sampai temperatur maksimal kolom. Detektor yang digunakan umumnya hanya FID karena metabolit sekunder tumbuhan umumnya senyawa organik hidrokarbon.

f. Uji Toksisitas Akut oral ⁽²⁷⁾

Prinsip

Pemberian dosis tunggal suatu bahan uji secara oral yang dapat memperlihatkan efek toksik.

Tujuan

Untuk menentukan organ sasaran yang mungkin rusak, efek toksik spesifik dan petunjuk dosis dalam pengujian lebih lanjut dari bahan uji

Hewan Percobaan

Untuk toksisitas akut oral menggunakan hewan percobaan tikus putih, galur Wistar jenis kelamin jantan dan betina (sesuai metoda dari WHO), umur \pm 3 bulan dengan bobot badan \pm 160 gram.

Jumlah hewan

Lima (5) kelompok dosis, jumlah hewan untuk setiap kelompok 5 ekor jantan dan 5 ekor betina.

Dosis

Berdasarkan dosis pemakaian pada manusia kemudian untuk dosis paling besar adalah jumlah maksimal bahan uji yang *secara teknis* dapat diterima oleh Hewan Percobaan. Kemudian dosis diturunkan dengan menggunakan kelipatan dosis secara logaritmik.

Prosedur

Sebelum percobaan dimulai, hewan uji diaklimatisasi di dalam ruangan percobaan selama kurang lebih 7 hari, kemudian dikelompokkan secara acak sedemikian rupa sehingga penyebaran bobot tubuh merata untuk semua kelompok. Sebelum pemberian zat uji, masing-masing hewan uji ditimbang.

Puasakan hewan selama 16 sampai 18 jam sebelum pemberian zat uji, dan diberi makan lagi lebih kurang 4 jam setelah pemberian zat uji.

Selama 6 jam setelah pemberian zat uji, hewan diamati secara seksama terhadap adanya gejala toksik dan kematian.

Pengamatan dilanjutkan sampai 14 hari, diamati 2 hari sekali. Bobot tubuh ditimbang paling sedikit tiga kali dalam satu minggu.

Pada akhir percobaan (atau bila ada hewan yang mati) semua hewan uji pada masing-masing kelompok diotopsi, dilakukan pengamatan makropatologi pada setiap organ. Bila perlu dapat dilakukan pengamatan histopatologi dan penimbangan bobot organ.

Observasi

Selama 6 jam setelah pemberian bahan uji, hewan diamati secara seksama terhadap adanya gejala toksik dan kematian.

Pengamatan meliputi

- tingkah laku (aktivitas spontan, peka sentuhan, rasa nyeri)
- eksitasi sistem syaraf pusat (gejala strarub, melompat, tremor, konvulsi),
- sistem syaraf otonom (mata midriasis,)
- Refleks (refleks kornea, pinna)

Hewan Percobaan yang mati pada waktu pengamatan. Pengamatan dilakukan selama 14 hari, setiap hari berat badan ditimbang, dicatat terjadinya gejala klinik /toksik, berat badan, jumlah kematian, suhu badan.

Pada akhir penelitian, hewan percobaan yang masih hidup diotopsi dengan melakukan anestasi menggunakan eter 3 mL/ 5 ekor tikus, dilakukan pengamatan secara makroskopis (organ hati, paru, lambung, ginjal, dan organ genital). Apabila ada kecurigaan dilakukan pemeriksaan histopatologi.

g. **Imunomodulator** ⁽²⁸⁾

Prinsip

Pemberian bahan uji pada Hewan Percobaan yang diinduksi sel darah merah Domba dapat menaikkan sistem imunitas dengan parameter berat badan, limpa, kadar IgG dan jumlah sel limfosit.

Bahan Kimia : Akuades; *buffer saline fosfat*; lempeng agar
imunodifusion, darah merah domba

Peralatan : Immunoviewer, micrometer pipet, pipet tips, *capilar tube*
dengan heparin, mikro tube sentrifuse, sonde lambung.

Hewan Percobaan : Mencit dengan galur tertentu, satu seks, umur 2-3 bulan
dengan berat badan 20 – 30.

Dosis bahan uji : Ditentukan berdasarkan hasil toksisitas akut

Prosedur Kerja :

Pembuatan larutan Phosphat Buffered Saline (PBS) dengan pH=7,2.

Mula-mula NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 dengan perbandingan 1:3 dilarutkan dengan akuades sedikit demi sedikit sampai larut. NaCl dilarutkan dalam akuades kemudian dicampur dengan larutan pertama tambahkan akuades sampai volume 1000 ml, pH=7,2 ditetapkan dengan kertas lakmus.

Penentuan kadar immunoglobulin:

Sembilan puluh ekor mencit (Untukantisipasi adanya mencit mati pada waktu aklimatisasi maka jumlah mencit ditambah 10 ekor), dibagi secara acak menjadi enam kelompok perlakuan @ 15 ekor (jantan dan betina) setiap kelompok:

Kelompok I : tanpa pemberian apapun (normal)

Kelompok II : disuntik dengan suspensi SDMD 1% secara ip +
akuades sebagai kontrol negatif

Kelompok III : disuntik dengan suspensi SDMD 1% secara ip +
stimuno dosis 0,55mg/20 g BB

Kelompok IV : disuntik dengan suspensi SDMD 1% secara ip + bahan
uji dosis 32,2 mg/20 g BB

Kelompok V : disuntik dengan suspensi SDMD 1% secara ip + bahan uji
dosis 64,48 mg/20 g BB

Kelompok VI : disuntik dengan suspensi SDMD 1% secara ip + bahan
uji dosis 96,72 mg/20 g BB

Pemberian bahan uji menggunakan sonde dengan ukuran syringe 5 mL, minggu sebelum bahan diberikan dilakukan pengambilan darah sebanyak 0,1 ml lewat ekor atau vena orbitalis dengan menggunakan pipa kapiler untuk menetapkan kadar immunoglobulin awal, kemudian diulang pengambilannya 1 minggu sebanyak 0,1 ml setelah pemberian bahan uji dan 2 minggu dan 4 minggu setelah pemberian bahan uji. Pemisahan serum darah dilakukan dengan pemusingan pada 3000 RPM selama 10 menit. Serum yang terbentuk langsung diukur kadar imunoglobulinnya atau disimpan pada suhu -20 °C paling lama sampai 30 hari sebelum dilakukan pengukuran IgG.

Pengukuran kadar Immunoglobulin-G(IgG) sebagai berikut:

Ke dalam sumuran immunodifusi radial diisi dengan 5 µl (dengan mikropipet) serum sampel. Pengukuran diameter presipitasi dilakukan pada hari ke 3 (3 hari kemudian).

Penentuan jumlah sel limfosit:

Dibuat preparat apus darah dengan pewarnaan Giemsa. Pembuatan preparat dilakukan sebelum pemberian bahan uji (awal), kemudian satu minggu dan 2 minggu setelah pemberian uji. Jumlah sel limfosit dihitung secara mikroskopik menggunakan alat mikroskop cahaya. Pengujian dilakukan secara duplo

Pengamatan lain yang dilakukan:

- Berat badan: penimbangan dilakukan pada awal dan akhir percobaan menggunakan timbangan khusus untuk tikus.
- Penimbangan berat limpa: pada akhir percobaan mencit dibius dengan eter dan dilakukan pembedahan mulai dari bagian inguinal sampai torakal untuk mengangkat limpa. Berat limpa ditimbang menggunakan timbangan listrik merk Sartorius.

h. Uji antimalaria *In vivo*⁽²⁸⁾

***Plasmodium berghei*/In vivo.**

Sejumlah mencit putih galur tertentu, jenis kelamin sama diinfeksi *Plasmodium berghei* secara intraperitoneal. Setelah diperiksa secara mikroskopis sudah tumbuh parasit kemudian mencit-mencit yang telah ditulari dibagi secara acak menjadi 6 kelompok @ 14 ekor jantan. Kepada setiap kelompok diberikan perlakuan sebagai

berikut:

1. Kontrol Negatif (akuabides)
2. Blanko (tidak diberi apa-apa)
3. diberi bahan uji dosis 32,2 mg/20 g BB selama 7 hari berturut-turut.
4. diberi bahan uji dosis 64,48 mg/20 g BB selama 7 hari berturut-turut.
5. diberi bahan uji dosis 96,72 mg/20 g BB selama 7 hari berturut-turut .
6. diberi klorokuin 25 mg/kgBB selama tiga hari berturut-turut sebagai standar

Cara kerja

- a. Semua bahan percobaan dan primakuin diberikan secara oral menggunakan sonde dengan syringe ukuran 5 mL.
- b. Parameter yang diukur adalah gambaran darah (eritrosit, lekosit, hemoglobin dan hematokrit/pcv), parasitemia, histopatologi organ tertentu (limpa, hati, usus, ginjal) dari mencit percobaan (menggunakan cara seperti no.2)
- c. Seminggu sebelum diberi perlakuan semua mencit dilihat gambaran darah normalnya. Pengambilan darah diulang berturut-turut pada hari ke-1, 5, 14, 21 dan 28 setelah pemberian bahan percobaan.
- d. Parasitemia dihitung melalui preparat darah ulas yang diambil dari vena *ophthalmica*, berturut-turut pada hari ke-0, 1 sampai 7, 14, 21 dan 28 setelah pemberian bahan percobaan.
- e. Terhadap semua mencit yang mati sebelum hari ke-28 dan yang belum mati sampai dengan hari ke-28. diotopsi dan diperiksa organ tubuh yang diperlukan untuk pemeriksaan histopatologi.
- f. Pemeriksaan histopatogi menggunakan pewarnaan hematoksilin dan eosin dengan cara standar.
- g. Selama percobaan bobot badan mencit ditimbang setiap hari.
- h. Untuk mendapatkan data yang akurat maka pemeriksaan darah tepi dilakukan tripel.

4.9 Analisa Data

Data kuantitatif yang diperoleh dari pengukuran variabel dependent dianalisis secara statistik:

1. Analisis data

2. Penentuan LD_{50} menggunakan probit. Apabila tidak terjadi kematian hewan coba maka hasil toksisitas akut dapat ditentukan tingkatan toksisitas berdasarkan dosis terbesar atau dikatakan harga LD_{50} semu.
3. Uji kenormalan menggunakan metoda Distribusi Frekuensi. Apabila data yang diperoleh berdistribusi normal dan varian homogen, dilakukan Analisis Sidik Ragam (ANOVA). Apabila ada perbedaan bermakna dilanjutkan dengan uji berganda, BNT/BNJ untuk membandingkan angka rata-rata antar perlakuan.
4. Apabila data yang diperoleh tidak normal dan atau varian tidak homogen, maka data dianalisis secara statistik non parametrik yaitu dengan metoda Friedman dan dilanjutkan dengan Uji berganda Friedman

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Pembuatan Sediaan

Formula terdiri dari

Buah siri 400 gram

Daun miyana 50 gram

Madu 150 gram

Formula tersebut dijus tanpa air sesuai dengan urutan tersebut diatas sehingga menghasilkan 500 ml cairan setara dengan 500 mg. Hasilnya ditambah filler (dekstrin) kemudian dikeringkan dengan pengering dalam kondisi vakum suhu 600C dan tekanan 2 atmosfer. Bahan kering yang dihasilkan dalam bentuk tepung yang langsung larut air.

Selanjutnya dilakukan analisa untuk kualitas sediaan.

Granulasi basah

1. Ekstrak dihomogenkan ukuran partikelnya dengan jalan diayak, menggunakan ayakan mesh 20.
2. HPMC ditimbang, kemudian dilarutkan dalam alkohol 96%
3. Explotab dibagi dua, untuk bahan penghancur internal dan eksternal, masing-masing ditimbang 2500 mg.
4. Ekstrak ditimbang sebanyak 100 g, kemudian dicampur dengan 2,5 g explotab, diaduk dengan cube mixer, selama 5 menit, kecepatan 20 rpm (campuran 1)
5. Avicel PH 101 ditimbang sebanyak 27,5 g, kemudian ditambah dengan campuran 1, dicampur dalam cube mixer kecepatan 20 rpm, selama 5 menit
6. Campuran yang telah homogen, dimasukkan dalam baskom. Ditambah dengan larutan HPMC, sehingga terbentuk masa granul basah yang siap diayak dengan ayakan 16 mesh.
7. Sebelum diayak dengan ayakan 10 mesh, massa granul yang terbentuk diuji dengan *banana breaking test* untuk mengetahui apakah jumlah bahan pengikat yang ditambahkan telah cukup untuk membentuk massa granul yang baik
8. Granul yang terbentuk kemudian dikeringkan pada suhu 60⁰C selama 24 jam. Granul kering yang diperoleh diayak dengan ayakan 12 mesh.

Pembuatan Tablet.

1. Granul yang telah kering diayak dengan ayakan mesh 18, kemudian ditimbang.
2. Granul kemudian ditambahn dengan campuran Talk dan Mg stearat (4:1), seberat 10 mg (campuran 1)
3. Campuran 1 kemudian diaduk menggunakan cube mixer selama 5 menit
4. Tablet siap dikempa.
5. Tablet dikempa dengan menggunakan punch berpermukaan rata diameter 13 mm.
6. Kekerasan tablet diatur pada kekerasan 5-6 kg.

Uji sifat fisik granul.

Uji kecepatan alir

Uji kecepatan alir dilakukan dengan metode langsung (metode corong). Seratus gram granul dituang ke dalam corong yang ujungnya tertutup dengan perlahan-lahan lewat bagian tepi corong. Alas bagian bawah corong dibuka pelan-pelan kemudian dicatat waktu yang diperlukan sampai serbuk atau garnul habis mengalir keluar. Kecepatan alir dihitung sebagai banyaknya serbuk atau granul yang mengalir tiap satuan waktu (gram/detik).

$$\text{Kecepatan alir granul} = \frac{\text{bobot (g)}}{\text{Waktu (detik)}} \dots\dots\dots(1)$$

Kecepatan alir granul dikatakan baik adalah ≤ 10 g/detik (Siregar, 2010).

2. % Kompresibilitas dengan uji pengetapan

Uji pengetapan dilakukan dengan menggunakan alat *tapped volumeter* (*Mechanical Tapping Device*). Granul dengan volume 100 mL dituang pelan-pelan ke dalam gelas ukur dan dicatat sebagai V_0 . Gelas ukur dipasang pada alat dan motor dihidupkan. Pengetapan dilanjutkan sampai volume serbuk konstan dan dicatat sebagai V_k . Pengurangan volume serbuk akibat pengetapan dinyatakan sebagai harga tap dalam persen (%).

$$\text{tap} = \frac{(V_0 - V_k)}{V_0} \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan :

V_0 = Volume awal

V_k = Volume konstan

Hasil pengujian sifat alir dengan metode “tap”, dinyatakan dengan Indeks Carr atau % kompresibilitas. **Semakin kecil harga prosentase hasil uji, maka, sifat alir bahan semakin baik.** Hubungan % kompresibilitas dengan sifat alir, ditampilkan pada tabel 1.

Table 1. Hubungan % Kompresibilitas dan Sifat alir

| % kompresibilitas | Sifat alir |
|-------------------|---------------------|
| 5-15 | Baik sekali |
| 12-16 | Baik |
| 18-21 | Agak baik |
| 25-32 | Buruk |
| 33-38 | Sangat buruk |
| ➤ 40 | Sangat sangat buruk |

Uji Sifat Fisik Tablet.

a. 1. Uji keseragaman bobot

Dua puluh tablet ditimbang satu persatu. Hasil yang didapat kemudian dibandingkan dengan persyaratan yang terdapat dalam Farmakope Indonesia III ⁽²⁹⁾.

Tabel 2. Penerimaan hasil uji Keseragaman Bobot ⁽³⁰⁾

| Bobot rata-rata | Penyimpangan bobot rata-rata dalam % | |
|-------------------|--------------------------------------|-----|
| | A | B |
| 25 mg atau kurang | 15% | 30% |
| 26 mg – 150 mg | 10% | 20% |
| 151 mg – 300 mg | 7,5% | 15% |
| ➤ 300 mg | 5% | 10% |

Ketentuan:

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut: Timbang 20 tablet, hitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing

bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet: tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B.

b. Uji kekerasan

Tablet diletakkan pada ujung alat *hardness tester* pada posisi vertikal, sekrup pada ujung lainnya diputar pelan-pelan hingga tablet tertekan. Pemutaran sekrup dihentikan ketika tablet pecah. Skala yang terbaca pada saat tablet pecah menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan kg. Persyaratan kekerasan tablet tidak bersalut: 4-8 kg⁽³¹⁾.

c. Uji Kerapuhan

Sejumlah 20 tablet dibebasdebukan dan ditimbang, kemudian dimasukkan dalam *abrasive tester*. Alat diputar dengan kecepatan 25 putaran per menit selama 4 menit. Tablet dibebasdebukan lagi dan ditimbang kembali. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam selisih berat tablet sebelum dan sesudah pengujian dibagi berat mula-mula dikalikan 100%.

$$K = \frac{W_0 - W_t}{W_0} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan :

W₀ = Bobot tablet mula-mula

W_i = Bobot tablet setelah diuji

Batas rentang penerimaan kerapuhan tablet adalah 0,5-1%⁽³²⁾.

d. Uji waktu hancur tablet

Tablet dimasukkan ke dalam alat uji waktu hancur (*disintegration tester*). Ketinggian permukaan air dibuat sama dengan posisi lubang ayakan pada tabung pada saat tabung naik pada kedudukan tertinggi. Suhu air pada alat disintegrator diatur pada 37⁰ ± 5⁰C. Masukkan 5 tablet kedalam keranjang ayakan, turunkan keranjang secara teratur 30 kali tiap menit. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas kasa, kecuali fragmen yang berasal dari penyalut. Kecuali dinyatakan lain, waktu yang diperlukan untuk

menghancurkan kelima tablet tidak lebih dari 20 menit untuk tablet tidak bersalut (33)

Hasil Pengujian sifat fisik dan granul dan tablet dari sirih manado dan miyana tersaji pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pengujian sifat fisika granul dan tablet sirih Manado dan miyana

| Pengujian | Hasil Pengujian | Acuan hasil Pengujian |
|---------------------|---------------------|---|
| Sifat alir | 0,28 ± 0,01 g/detik | ≤ 10 g/detik (Siregar, 2010) |
| % kompresibilitas | 12,7 ± 1,2 % | 12-16% masuk kategori baik, (Siregar, 2010) |
| Uji keseragam bobot | 550 ± 5,37 mg | Batas Kolom A = 27,5 mg + 550 mg = 577,5 mg Batas Kolom B = 55 mg + 550 mg = 605 mg Bobot memenuhi uji keseragaman bobot (Anonim, 1994) |
| Uji kekerasan | 5,2 ± 0,16 kg | 4-8 kg (Parrot, 1971) |
| Kerapuhan | 0,74 ± 0,49% | 0,5-1% (Banker, 1981 dalam Lieberman, 1981). |
| Waktu hancur | 13,55 ± 0,29 menit | ≤ 20 menit (Anonim, 1994) |

5.2. Hasil Uji Kualitas Bahan Uji (Buah sirih dan daun Miyana)

Tabel 4. Parameter standar simplisia Sirih dan daun Miyana

| Parameter non spesifik | Nilai rata-rata (%) | |
|----------------------------|----------------------|------------------|
| | Simplisia Buah Sirih | Simplisia Miyana |
| Susut pengeringan | 87,26 | 90,98 |
| Kadar air | 12,06 | 12,04 |
| Kadar abu total | 6,99 | 10,51 |
| Kadar abu tidak larut asam | 0,21 | 0,29 |
| Kadar abu larut dalam air | 3,74 | 2,69 |
| Kadar sari larut air | 17,50 | 14,70 |
| Kadar sari larut etanol | 8,92 | 11,38 |

Tabel.5. Kandungan kimia buah sirih dan daun Miyana

| Parameter non spesifik | Nilai | |
|------------------------|------------------|----------------------|
| | Simplisia Miyana | Simplisia Buah Sirih |
| Saponin | - | + |
| Steroid | - | + |
| Terpenoid | + | + |
| Tannin | +++ | + |
| Tanin katekat | + | - |
| Flavonoid | + | - |
| Alkaloid: | | |
| Meyer | - | - |
| Dragendorff | - | - |
| Saponin | - | + |
| Steroid | - | + |
| Terpenoid | + | + |
| Tannin | +++ | + |

5.3.Uji Toksisitas Akut Oral

Setelah melalui uji pendahuluan maka formula dosis terbesar yang secara teknis dapat diberikan ke tikus adalah 3100 mg/200 g kemudian dosis diturunkan dengan menggunakan factor 1,5 sehingga tingkatan dosis pada uji toksisitas akut oral sebagai berikut (urutan dari dosis kecil ke dosis besar):

- I. Kelompok formula dosis 612,35 mg/200 g bb
- II. Kelompok formula dosis 918,52 mg/200 g bb
- III. Kelompok formula dosis 1377,77 mg/200 g bb
- IV. Kelompok formula dosis 2066,66 mg/200 g bb
- V. Kelompok formula dosis 3100 mg/200 g bb

Bahan uji diberikan sekali secara oral, pengamatan dilakukan sekali selama 30 menit pertama setelah pemberian bahan uji dilanjutkan 4 jam setelah pemberian bahan uji. Selanjutnya pengamatan dilakukan selama 14 hari, dilakukan 7 kali penimbangan selama pengamatan.

Tabel 6. Pengaruh pemberian formula dosis tunggal secara oral terhadap tikus betina

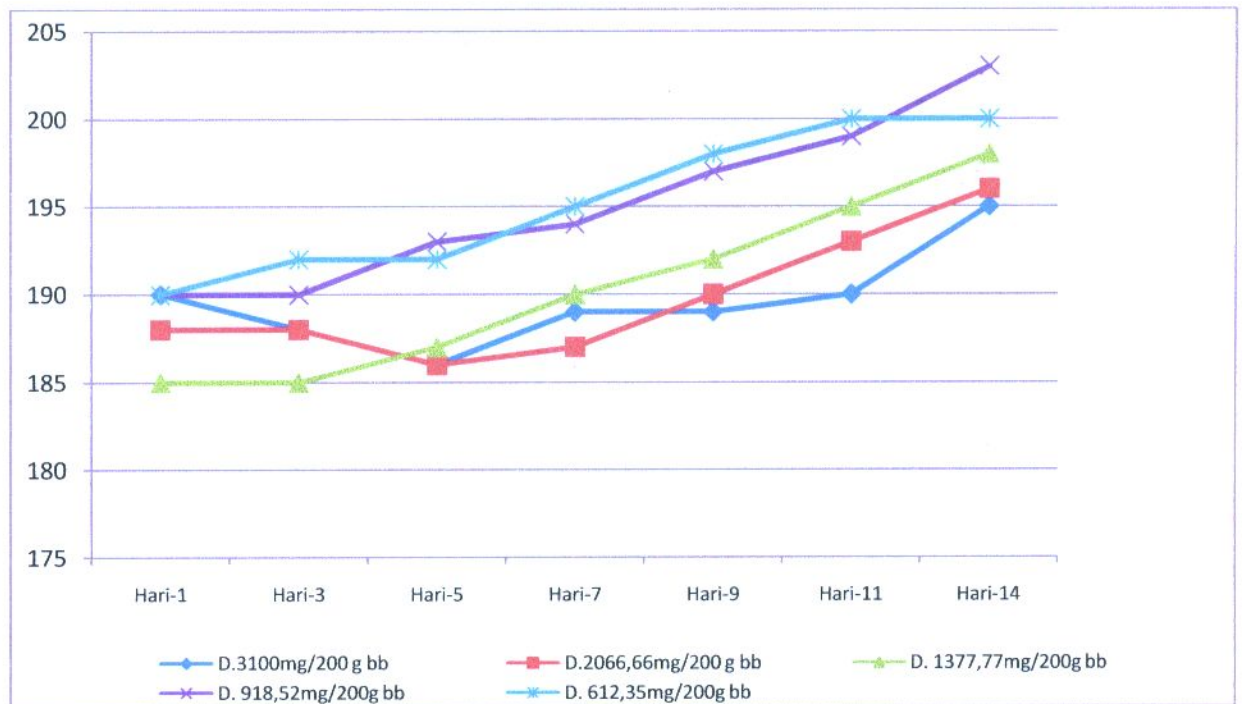
| No | Kelompok Dosis | N (Betina) | Klasifikasi |
|-----|-----------------------------------|------------|---|
| I | Kelompok dosis 612,35 mg/200 g bb | 5 | Sampai dengan dosis 3100 mg/200 g bb tidak ada kematian |
| II | Kelompok dosis 918,52 mg/200 g bb | 5 | |
| III | Kelompok dosis 1377,77 mg/200 g | 5 | |
| IV | Kelompok dosis 2066,66 mg/200 g | 5 | |
| V | Kelompok dosis 3100 mg/200 g bb | 5 | |

Tabel 7. Pengaruh pemberian formula dosis tunggal secara oral terhadap tikus jantan

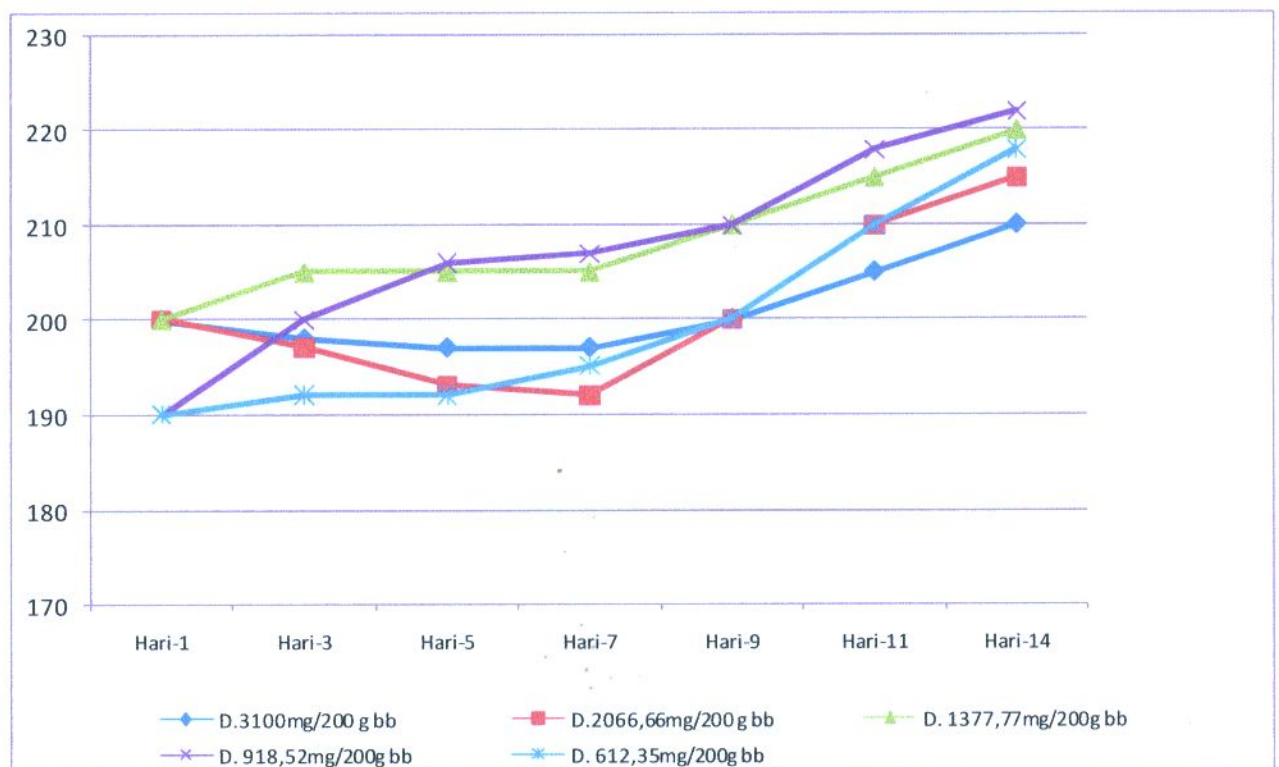
| No | Kelompok Dosis | N (Jantan) | Klasifikasi |
|-----|-----------------------------------|------------|--|
| I | Kelompok dosis 612,35 mg/200 g bb | 5 | Sampai dengan dosis 3100 mg/200 g bb tidak ada kematian. |
| II | Kelompok dosis 918,52 mg/200 g bb | 5 | |
| III | Kelompok dosis 1377,77 mg/200 g | 5 | |
| IV | Kelompok dosis 2066,66 mg/200 g | 5 | |
| V | Kelompok dosis 3100 mg/200 g bb | 5 | |

Dosis terkecil untuk toksis akut oral 272,15 mg/200 gbb dan dosis terbesar 3100 mg/200 g bb. Observasi selama 14 hr sampai dengan dosis 3100 mg/200 g bb tidak ada hewan coba yang mati. Tikus yang diberi formula dosis 3100 mg/200 g bb terlihat sangat sehat.

Penimbangan Berat Badan,



Gambar 5. Grafik rata-rata berat badan tikus betina setelah pemberian bahan uji selama 14 hari



Gambar 6. Grafik rata-rata berat badan tikus jantan setelah pemberian bahan uji selama 14 Hari

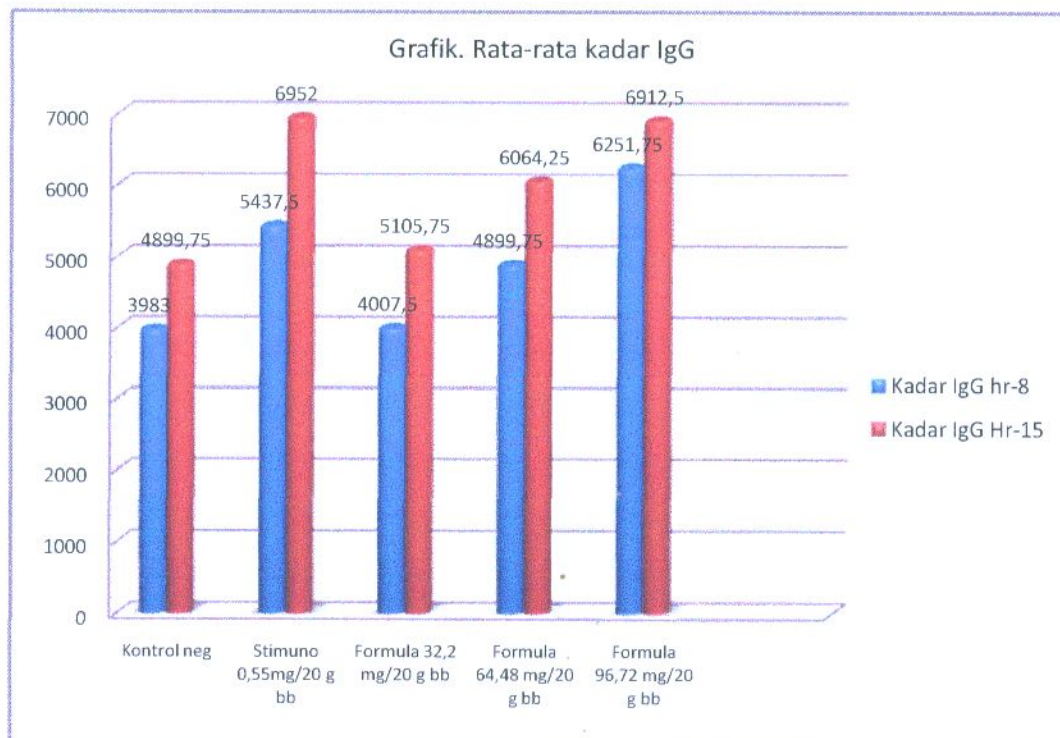
Selama 14 hari observasi berat badan mengalami kenaikan secara bermakna, nafsu makan tikus pada awalnya berkurang makin hari mulai membaik.

Selama 6 jam setelah pemberian zat uji, hewan diamati secara seksama terhadap adanya gejala toksik dan kematian. Pengamatan dilanjutkan sampai 14 hari, diamati 2 hari sekali. Bobot tubuh ditimbang paling sedikit tiga kali dalam satu minggu.

Pada akhir penelitian, hewan percobaan yang masih hidup diotopsi dengan melakukan anestasi menggunakan eter 3 mL/ 5 ekor tikus, dilakukan pengamatan secara makroskopis (organ hati, paru, lambung, ginjal, dan organ genital). Hasil pengamatan makroskopis pada organ hati, paru, lambung, ginjal dan organ genital tidak menunjukkan kelainan.

Hasil toksisitas akut oral sampai dengan dosis 3100 mg/200 g bb tidak menunjukkan efek toksik. Hasil ini lebih besar nilainya dibandingkan dengan hasil sediaan bentuk jus.

5.4. Imunomodulator

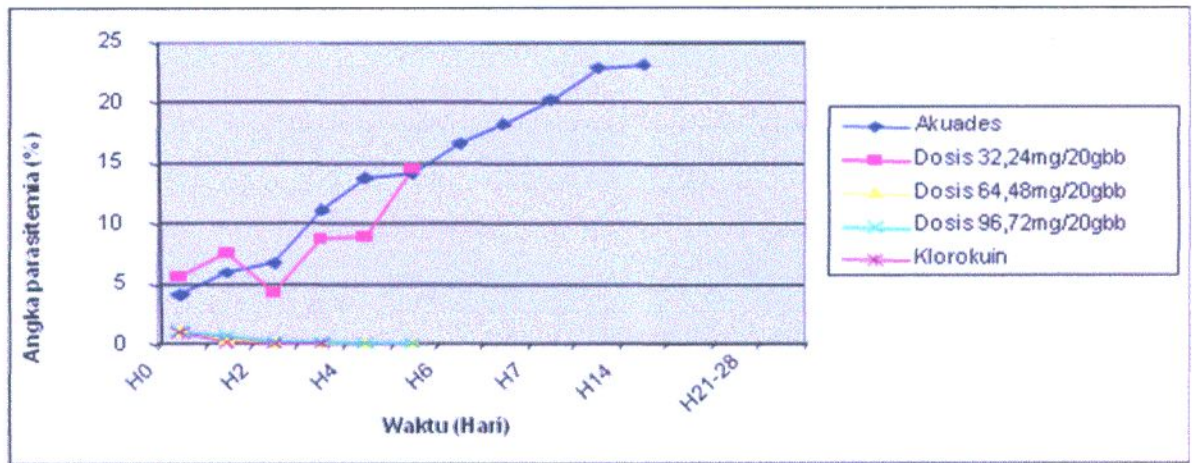


Gambar 7. Grafik rata-rata kadar IgG

Pemberian formula dosis 32,2 mg/20 g bb belum memberikan efek meningkatkan kadar IgG. Formula 96,72 mg/20 g bb dapat meningkatkan kadar IgG dan sama dengan kontrol positif (stimuno).

5.5. Antimalaria *Plasmodium Berghei/Ln Vivo*.

Hasil pemeriksaan sediaan apus darah (tebal dan tipis) mencit didapatkan data angka parasitemia (%) untuk tiap-tiap kelompok kontrol dan perlakuan setelah pemberian secara oral formula buah sirih, daun miyana, madu dan kuning telur.



Gambar 8. Grafik perkembangan angka parasitemia (%) pada semua kelompok perlakuan selama pengamatan 28 hari

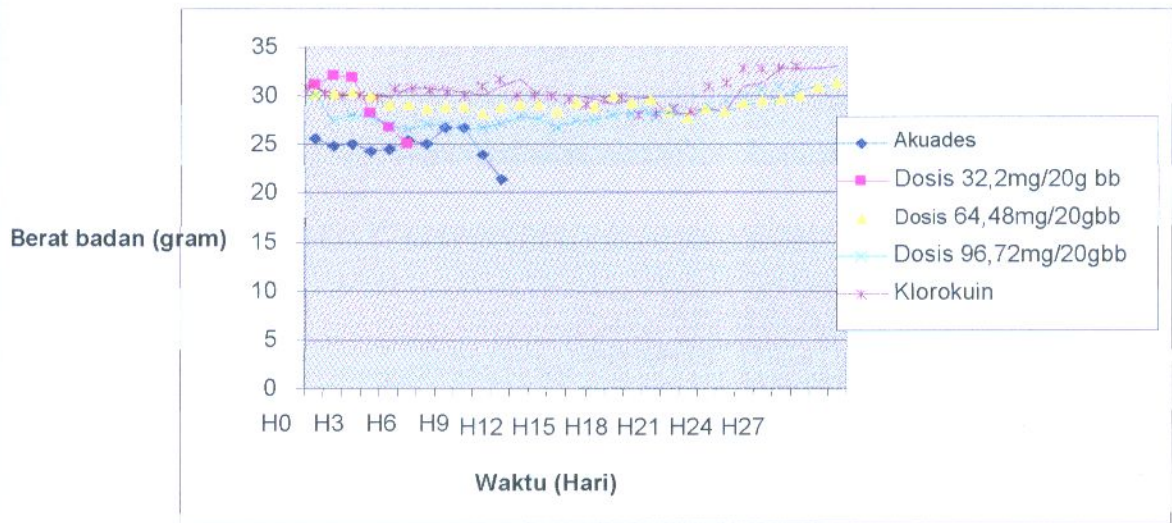
Adanya penurunan angka parasitemia setelah pemberian formula buah sirih, daun miyana, madu dan kuning telur memperlihatkan bahwa formula tersebut memiliki efek antiplasmodium terhadap mencit yang diinfeksi *P.berghei* (Gambar 5).

Pada kelompok kontrol negatif (akuades) tampak peningkatan angka parasitemia secara terus menerus sampai mencit mati. Hal ini juga terjadi pada kelompok dosis 32,24 mg/20 g bb. Sedangkan pada kelompok kontrol positif (klorokuin), kelompok dosis 64,48 mg dan 96,72 mg/ekor tampak penurunan angka parasitemia secara terus-menerus sampai parasit benar-benar hilang atau sembuh selama pengamatan sampai dengan 28 hari (Gambar 8).

Keadaan fisik (berat badan, temperatur dan sikap tubuh) dan daya tahan hidup (survival) mencit yang terinfeksi *P.berghei*

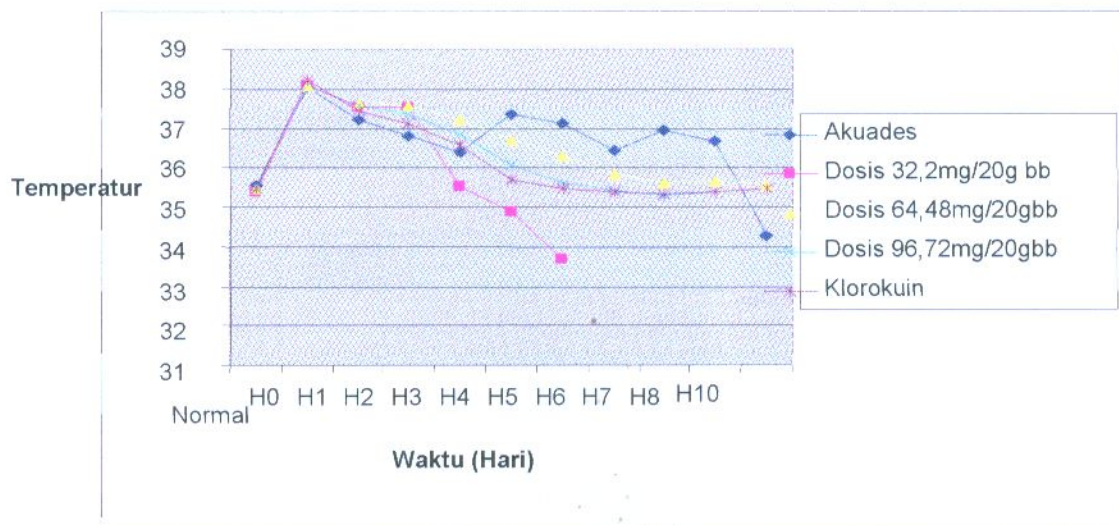
Pengamatan keadaan fisik mencit didapatkan dengan mengukur berat badan (gram), temperatur (°C) dan pengamatan sikap tubuh (kiposis atau normal). Daya tahan hidup

(*survival*) untuk tiap-tiap kelompok kontrol dan perlakuan dihitung berdasarkan jumlah hewan yang mati setiap hari.



Gambar 9. Grafik berat badan (gram) mencit pada semua kelompok perlakuan

Pada kelompok kontrol negatif (akuades) tampak penurunan berat badan sampai mencit mati. Demikian juga dengan kelompok dosis 32,24 mg/20 g bb. Sedangkan pada kelompok kontrol positif (klorokuin), kelompok dosis 64,48mg/20gbb serta 96,72mg/20gbb tidak terjadi penurunan berat badan namun terjadi sedikit peningkatan pada akhir pengamatan (Gambar 9).



Gambar 10. Grafik temperatur (°C) mencit pada semua kelompok perlakuan

Pada awal infeksi (hari ke-1 setelah infeksi), semua kelompok mengalami peningkatan temperatur. Pada kelompok kontrol negatif (akuades) dan kelompok

dosis 32,24 mg/20 g bb, setelah mengalami peningkatan temperatur kemudian diikuti penurunan temperatur secara terus-menerus sampai temperatur di bawah normal (*subfibris*) dan mencit mati. Sedangkan pada kelompok kontrol positif (klorokuin), kelompok dosis 64,48 mg dan 96,72 mg/20 g bb tampak temperatur mula-mula mengalami penurunan namun perlahan temperatur kembali normal (Gambar 10).

Tabel 8. Keadaan fisik mencit yang terinfeksi *P.berghei*

| Keadaan fisik | Kelompok | | | | |
|-------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | Kontrol negatif | Dosis 32,24 mg | Dosis 64,48 mg | Dosis 96,72 mg | Kontrol positif |
| Sikap tubuh kiposis | + | + | - | - | - |
| Kepucatan selaput mata | + | + | - | - | - |
| Kepucatan kaki dan ekor | + | + | - | - | - |

Keterangan :

Kontrol negatif : akuades

(+) : Ada perubahan

Kontrol positif : klorokuin

(-) : Tidak ada perubahan

Pada kelompok kontrol negatif (akuades) tampak perubahan keadaan fisik seperti sikap tubuh kiposis, kepucatan pada selaput mata, kaki dan ekor. Demikian juga dengan kelompok dosis 32,24 mg/20 g bb. Sedangkan pada kelompok kontrol positif (klorokuin), kelompok dosis 64,48 mg dan 96,72 mg/20 g bb hal tersebut tidak tampak (Tabel 8).

Tabel 9. Daya tahan hidup (*survival*) mencit yang terinfeksi *P.berghei*

| Hari | Jumlah mencit yang hidup (ekor) | | | | |
|--------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | Kontrol negative | Dosis 32,24 mg | Dosis 64,48 mg | Dosis 96,72 mg | Kontrol positif |
| | N(%) | N(%) | N(%) | N(%) | N(%) |
| H-0 | 9(100) | 9(100) | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| H-1 | 9(100) | 9(100) | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| H-2 | 8(88.89) | 9(100) | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| H-3 | 7(77.77) | 9(100) | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| H-4 | 4(44.44) | 3(33.33) | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| H-5 | 4(44.44) | 2(22.22) | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| H-6 | 4(44.44) | X | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| H-7 | 3(33.33) | X | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| H-8 | 3(33.33) | X | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| H-9 | 3(33.33) | X | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| H-10 | 3(33.33) | X | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| H11-28 | X | X | 9(100) | 9(100) | 9(100) |

Keterangan :

Kontrol negatif : akuades

Kontrol positif : klorokuin

X : hewan uji mati

Pada kelompok kontrol negatif (akuades) dan kelompok dosis 32,24 mg/20 g bb tampak penurunan daya tahan hidup yang mengakibatkan mencit lebih cepat mati. Sedangkan pada kelompok kontrol positif (klorokuin), kelompok dosis 64,48 mg dan 96,72 mg/20 g bb tidak tampak penurunan daya tahan hidup sampai akhir pengamatan (Tabel 9.).

5.6. Pembahasan

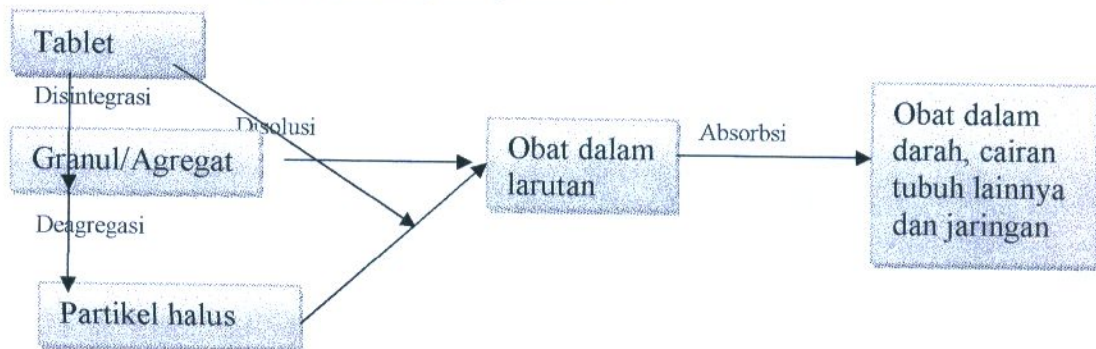
Pengujian sifat alir dilakukan untuk menjamin, bahwa granul yang akan dibuat tablet dapat mengalir dengan baik. Sifat alir yang baik akan menjamin keseragaman jumlah granul yang mengalir pada corong *hopper* saat pengempaan tablet. Jika granul dapat mengalir dengan seragam, maka akan dihasilkan tablet dengan bobot yang seragam juga. Hasil dari Tabel 2 menunjukkan bahwa sifat alir granul yang dihasilkan adalah 0,28 g/detik kurang dari 10 g/detik. Hal ini berarti bahwa granul yang dihasilkan memenuhi kriteria sifat alir.

Pengujian sifat alir juga dapat dilakukan melalui uji kompressibilitas. Granul yang menunjukkan prosentase kompressibilitas yang kecil, menunjukkan bahwa granul tersebut akan mengalir seragam saat proses pengempaan tablet berlangsung. Hasil dari tabel 2 menunjukkan bahwa % kompressibilitas granul adalah $12,7 \pm 1,2$ %, masuk pada kategori "baik".

Pengujian kekerasan dan kerapuhan tablet dilakukan untuk memastikan bahwa tablet yang dihasilkan tahan terhadap guncangan, dan pengikisan selama proses produksi, pengemasan dan pengiriman, hingga sampai ke tangan konsumen. Dalam formulasi pembuatan tablet, ditambahkan bahan pengikat, untuk menjamin bahwa granul yang diproses akan terikat satu dengan yang lain sehingga membentuk tablet yang kompak. Dalam formulasi ini digunakan bahan pengikat HPMC (Hidroksi propel metil selulosa), dengan alasan HPMC merupakan polimer bioadesive yang aman untuk sediaan oral. Pada konsentrasi 2-8% bersifat sebagai bahan pengikat. HPMC dapat larut dalam medium air⁽³⁴⁾. HPMC sebagai bahan pengikat, hanya ditambahkan dalam jumlah yang relatif kecil (2-8%), sehingga lebih ekonomis. Dari hasil uji kekerasan pada Tabel 2 terlihat bahwa tablet yang dihasilkan memiliki kekerasan $5,2 \pm 0,16$ kg yang memenuhi persyaratan kekerasan tablet tidak bersalut yaitu 4-8 kg⁽³¹⁾. Hasil uji kerapuhan pada tabel 2 menunjukkan bahwa kerapuhan tablet yang dihasilkan $0,74 \pm 0,49$ % yang memenuhi persyaratan kerapuhan tablet tidak bersalut yaitu 0,5-1%⁽³²⁾.

Pengujian waktu hancur tablet dilakukan untuk menjamin bahwa tablet yang dihasilkan akan dapat hancur saat kontak dengan medium air pada saluran cerna. Pada proses pengempaan tablet, gaya kempa yang diberikan akan meningkatkan kohesifitas dari partikel. Untuk menghilangkan kohesivitas antar partikel inilah, dalam formulasi tablet seringkali ditambahkan bahan penghancur (*disintegrant*), agar tablet dapat hancur saat kontak dengan air⁽³⁵⁾. Uji waktu hancur dimaksudkan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera pada tiap monografi. Uji waktu hancur tidak menyatakan bahwa sediaan obat atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan dinyatakan hancur sempurna bila sisa sediaan yang tertinggal pada kasa alat uji merupakan masa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas, kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul yang tidak larut⁽³⁶⁾.

Tablet yang hancur akan dapat melepaskan zat aktifnya dalam saluran cerna, sehingga efek terapi dapat tercapai. Mekanisme hancur dan terserapnya zat aktif dalam saluran cerna ditampilkan pada gambar 5



Gambar 11. Tahap absorpsi obat⁽³⁷⁾

Mekanisme terabsorbsinya zat aktif dalam saluran cerna diawali dengan proses hancurnya tablet (disintegrasi), membentuk agregat. Selanjutnya, agregat ini, akan mengalami deagregasi membentuk partikel-partikel halus, yang selanjutnya akan melarut dan melepaskan zat aktifnya (disolusi). Obat yang telah melarut akan dapat terabsorpsi melewati mukosa saluran cerna memasuki sirkulasi aliran darah. Untuk membantu proses hancurnya tablet (disintegrasi tablet), maka dalam formulasi perlu ditambahkan bahan penghancur. Dalam penelitian ini digunakan *explotab* sebagai bahan penghancur dengan alasan: *Explotab*, dalam sediaan farmasi dipergunakan sebagai bahan penghancur tablet, pada pembuatan tablet secara kempa langsung ataupun granulasi basah. Konsentrasi *Explotab* yang dipergunakan berkisar antara 2-8%. Disintegrasi tablet terjadi melalui proses cepat penarikan air oleh gaya kapiler, diikuti dengan proses pengembangan.

Explotab dalam media air, mampu mengembang hingga 300 kali. Efektivitas disintegrasi dari Explotab tidak dipengaruhi oleh adanya eksipien lain dari tablet yang bersifat hidrofob, ataupun adanya tekanan pengempaan saat berlangsungnya proses pembuatan table⁽³⁴⁾. Explotab termasuk dalam kategori bahan 'superdisintegrant' yang dapat mengembang hingga 300 kali lipat. Sehingga penggunaannya hanya memerlukan konsentrasi yang relatif sedikit. Selain ekonomis, explotab juga relatif mudah didapatkan.

Pada pembuatan tablet seringkali ditambahkan bahan pengisi. Zat pengisi ditambahkan dalam formula dengan tujuan untuk penyesuaian bobot, ukuran tablet, membantu kemudahan saat proses pembuatan tablet juga meningkatkan mutu sediaan tablet⁽³⁸⁾. Dalam formula ini dipilih Avicel PH 101 sebagai bahan pengisi dengan alasan: Avicel pada sediaan farmasi berfungsi sebagai adsorben, agen pensuspensi, bahan pengisi tablet/kapsul serta sebagai bahan penghancur. Avicel tidak diabsorpsi secara sistemik setelah pemberian secara peroral. Avicel sebagai adsorben dan bahan pengisi pada sediaan tablet/kapsul digunakan pada konsentrasi 20-90% (Rowe, et al., 2009). Avicel merupakan partikel yang bersifat porus, yang tersusun dari struktur lubang-lubang mikrofibril⁽³⁹⁾. Struktur yang porus ini menyebabkan air cepat masuk kedalam tablet, sehingga Avicel juga berfungsi sebagai bahan penghancur⁽³⁴⁾. Sifat porositas yang besar dari Avicel PH 101, menghasilkan tablet yang akan cepat menyerap air saat kontak dengan medium air pada saluran cerna. Air yang masuk kedalam tablet akan mengakibatkan explotab yang terdapat dalam tablet mengembang, sehingga mempersingkat waktu hancur tablet.

Pada pengujian efek antiplasmodium, hewan percobaan yang digunakan adalah mencit jantan dengan umur \pm 2 bulan dan berat yang relatif seragam (25-30 g). Pada penelitian ini digunakan mencit jantan, karena jika digunakan mencit betina terjadi masa estrus yang mempengaruhi fisiologisnya, sehingga kondisi masing-masing mencit menjadi tidak seragam.

Sebelum penelitian dilakukan pada manusia, maka terlebih dahulu dilakukan pada hewan coba (mencit) yang terinfeksi parasit *P.berghei* (penyebab malaria pada rodent). Semua spesies plasmodium memiliki siklus hidup yang sama, yang berbeda adalah masa inkubasi (intrinsik dan ekstrinsik). *P.berghei* mempunyai kesamaan dengan *P.falciparum* dalam hal menyerang semua umur eritrosit, maka *P.berghei* sering digunakan pada penelitian malaria pada hewan coba^(23, 24). Disamping itu, secara analisa molekuler dilaporkan adanya persamaan antara *P.berghei* dengan

P.falciparum. Untuk memelihara kelangsungan hidup plasmodium ini adalah dengan 2 cara yaitu menyimpannya pada suhu rendah (-80°C atau -120°C) atau menginokulasikan parasit tersebut pada mencit. Pasase (transfer dari mencit ke mencit lain) sangat diperlukan karena mencit akan mati dalam jangka waktu tertentu (7 sampai 10 hari) ⁽⁴⁰⁾.

Pada kelompok kontrol negatif (akuades) tidak tampak adanya penurunan angka parasitemia melainkan terjadi peningkatan angka parasitemia. Hal ini didukung oleh hasil penelitian lain bahwa mencit yang terinfeksi *P.berghei* tanpa pengobatan dan dipelihara pada suhu kamar mengalami peningkatan angka parasitemia dengan cepat ⁽⁴¹⁾. Pada kelompok dosis 32,24 mg/20 g bb sudah memperlihatkan adanya perubahan ke arah perbaikan mencit yang diinfeksi *P.berghei*. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis tersebut sudah memadai untuk pengobatan malaria. Dosis yang biasa digunakan secara empirik oleh masyarakat untuk pengobatan malaria adalah 12,4 gram dan apabila disetarakan dengan mencit (20 g) yaitu 32,24 mg. Pada kelompok dosis 64,48 mg dan 96,72 mg/20 g bb memperlihatkan penurunan angka parasitemia dan perbaikan keadaan mencit. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis tersebut mempunyai efek sebagai antiplasmodium. Buah sirih memiliki kandungan saponin, steroid, minyak atsiri (golongan terpenoid termasuk di dalamnya) dan tanin ⁽⁴²⁾. Golongan senyawa tanin telah terbukti menghambat perkembangan parasit malaria pada spesies primata *Microcebus murinus* ⁽⁴³⁾, disamping itu juga diketahui bahwa golongan terpen (*dihydroartemisinin-piperaquine/DHP* dan senyawa *artesunate-amodiaquine/AAQ*) terbukti sebagai antimalaria. Senyawa ini merupakan derivat terbaru terpen yang tengah diunggulkan sebagai senyawa antimalaria untuk menghadapi kasus *multidrug-resistant* (MDR) pada *P.falciparum* dan *P.vivax*. Golongan saponin dari ekstrak akar *Vangueria infausta* (Rubiaceae) dapat menghambat *uptake* dari $[G3H]$ -*hypoxantine* yang merupakan suplemen dalam perkembangan *P.falciparum* secara *in vitro* dan mempunyai aktivitas sebagai antimalaria pada *P.berghei*. Pada daun miyana diketahui memiliki golongan senyawa minyak atsiri, tanin, tanin katekat dan flavonoid ⁽⁴²⁾. Peneliti lain melaporkan bahwa derivat flavonoid (*dehidrosilybin* dan *8-(1;1)-DMA-kaempferide*) mempunyai aktivitas sebagai antiplasmodium secara *in vitro*. Selain itu minyak atsiri dari daun *Virola surinamensis* (Rol.) Warb. juga dilaporkan memiliki aktivitas antimalaria dan mampu menghambat (secara sempurna) pertumbuhan fase trophozoit menuju skizon setelah masa inkubasi 48 jam. Madu dan kuning telur merupakan sumber energi

sehingga penambahan kedua unsur tersebut pada formula kemungkinan dapat meningkatkan sistem metabolisme dan berakibat peningkatan sistem kekebalan tubuh, sehingga mencit memiliki daya tahan hidup yang baik walaupun telah terinfeksi malaria. Mekanisme formula dalam menghambat perkembangan parasit tidak diketahui, kemungkinan ada persamaan dengan obat antimalaria lainnya seperti klorokuin yang bekerja pada vakuola makanan parasit. Pada kelompok kontrol positif (klorokuin) memperlihatkan penurunan angka parasitemia yang lebih tinggi dan parasit lebih cepat hilang dibandingkan kelompok dosis yang lain. Terdapat suatu kesamaan persepsi bahwa klorokuin berperan menghambat proses degradasi hemoglobin, suatu proses yang sangat penting bagi kelangsungan hidup parasit di dalam tubuh manusia⁽⁴⁴⁾.

Pengamatan terhadap keadaan fisik dan daya tahan hidup memperlihatkan penurunan berat badan, temperatur dan perubahan keadaan fisik mencit. Penurunan berat badan terjadi karena mencit kehilangan nafsu makan kemungkinan adanya gangguan pencernaan akibat terinfeksi *P.berghei*. Hal ini terlihat pada sikap tubuh kiposis pada hewan yang terinfeksi. Sikap tubuh kiposis merupakan indikasi atau gejala yang menunjukkan bahwa hewan mengalami rasa sakit di daerah abdomen. *P.berghei* dapat menyebabkan diare dan menyerang ginjal (glomerulonefritis akut). Pada manusia, salah satu gejala yang menonjol pada penderita malaria adalah mual dan gangguan pencernaan. Peningkatan temperatur pada awal infeksi terjadi karena hewan mengalami demam setelah terinfeksi, setelah itu diikuti dengan penurunan temperatur. Hal ini terjadi karena adanya gangguan pada susunan syaraf pusat terutama pada sistem termoregulator (pengatur suhu tubuh) yang tidak berfungsi dengan baik atau panas yang terbentuk akibat radang lebih banyak terbuang daripada menaikkan suhu tubuh, hal ini sesuai dengan penelitian lain bahwa mencit yang terinfeksi *P.berghei* tidak menunjukkan adanya demam melainkan penurunan temperatur. Penurunan terhadap temperatur diikuti perubahan keadaan fisik seperti pucat pada selaput mata, kaki dan ekor karena anemia berat, hal ini disebabkan banyaknya sel darah merah yang terserang dan kemudian pecah atau hilang pada saat pecahnya skizon⁽⁴²⁾. Banyaknya eritrosit yang terinfeksi menyebabkan banyak eritrosit yang hilang/pecah dan hal ini menyebabkan anemi yang berat. Kematian pada mencit yang terinfeksi *P.berghei* terutama karena anemi berat⁽⁴⁵⁾.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

1. Tablet yang dihasilkan memenuhi persyaratan kualitas tablet yang telah ditetapkan. Tablet yang dihasilkan memiliki kriteria: bobot tablet $550 \pm 5,37$ mg, kekerasan tablet: $5,2 \pm 0,16$ kg, kerapuhan tablet: $0,74 \pm 0,49\%$, waktu hancur tablet: $13,55 \pm 0,29$ menit.
2. Sediaan aman berdasarkan uji toksisitas akut
3. Pemberian formula dosis 64,48 mg/20 g bb sekali sehari selama 7 hari dapat membunuh *P.berghei*.

6.2. Saran

1. Desiminasi oleh program untuk daerah endemis malaria khususnya di Indonesia bagian timur tentang manfaat formula berbasis buah sirih sebagai obat malaria
2. Dilakukan pilot projek produksi formula berbahan baku buah sirih

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim. Survei Kesehatan Rumah Tangga. Depkes. RI., 2001.
2. Andries, L. Uji Efektifitas Formula Buah Sirih Terhadap Malaria Tanpa Komplikasi. Laporan Penelitian. FK. Univ. Sam Ratulangi. Keja sama dengan SP3T Manado.
3. Nugroho, YA. "Upaya Menurunkan angka kesakitan malaria di daerah terpencil menggunakan formula lokal". Observasi Klinis Pemakaian Formula Buah Sirih, Daun Miyana dan Madu Untuk Malaria. Laporan Penelitian. Badan Litbangkes. Depkes., 2006.
4. Prayogo, B. Pelayanan Sirih untuk Pelayanan Kesehatan Primer. Warta Tumbuhan Obat Indonesia. Vol.1. No.1., 1992
5. Suwondo, S., dkk. Aktivitas Antibakteri Daun Sirih (*Piper betle* L.) Terhadap Bakteri Gingivitis dan Bakteri Pembentuk Plak atau Karies Gigi (*Streptococcus mutans*). Warta Tumbuhan Obat Indonesia. Vol.1. No.1., 1992
6. Sundari,S., Koenseomarduah, Nusratini. Minyak Atsiri Daun sirih dalam Pasta Gigi: Stabilitas Fisis dan Daya Antibakteri. Warta Tumbuhan Obat Indonesia. Vol.1. No.1., 1992
7. Darwis. Potensi Sirih (*Piper betle* L.) Sebagai Tanaman Obat. Warta Tumbuhan Obat Indonesia. Vol.1. No.1., 1992
8. Januwati, M., Rosita, SM. Faktor-faktor Ekologi yang Mempengaruhi Peretumbuhan Tanaman Sirih Warta Tumbuhan Obat Indonesia. Vol.1. No.1., 1992
9. Nugroho,YA. Karakterisasi, Uji Toksisitas Akut Oral dan Uji Mukolitik Tanaman Miyana (*Plectranthus scutellarioides* (L)R.Br). Laporan Penelitian Badan Litbangkes., 2003.
10. Syamsuhidayat SS, Hutapea JR. Inventaris tanaman obat Indonesia. Jilid I. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 1991. hal. 168, 454.
11. Dalimartha S. Atlas tumbuhan obat Indonesia. Jilid 2. Jakarta: Trubus Agriwidya; 2002. hal. 65-7.
12. Winarno FG. Teknologi, khasiat dan analisa. Bogor: Departemen Teknologi Makanan Institut Pertanian Bogor; 1984. hal. 23-5, 51, 57.
13. Suranto A. Khasiat dan manfaat madu herbal. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2005. hal. 20-9, 37.
14. Sudaryani T. Kualitas telur. Jakarta: Penebar Swadaya; 2006. hal. 1, 8-10, 59.

15. Nuryati MP, Khamim M. Sukses menetas telur. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2005. hal. 25-7.
16. Sunkar S, Pribadi W. Resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap obat-obat malaria. *Majalah Kedokteran Indonesia* 1992. 42(3). hal 155-62.
17. Gandahusada S, Illahude DHD, Pribadi W. Parasitologi kedokteran. Edisi III. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2002. hal. 198, 173-80.
18. Ganiswara SG. Farmakologi dan terapi. Edisi IV. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1995. hal. 545-59.
19. Syamsudin. Mekanisme kerja obat antimalaria. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 2005; Volume 3: hal. 39-40.
20. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Taxonomy/wgetorgid= 5861](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Taxonomy/wgetorgid=5861). Klasifikasi *Plasmodium berghei*. Diakses pada 12 Agustus 2008.
21. Murdiani L. Uji identifikasi alkaloid secara kromatografi lapis tipis dan uji efek antimalaria ekstrak daun pepaya gantung (*Carica papaya* L.) pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* [skripsi]. Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Pancasila; 2000.
22. Hadianto T. Pengaruh ekstrak daun mimba (*Azadirachta indica*) terhadap *Plasmodium berghei* pada mencit [tesis]. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada; 1994. hal. 1-33.
23. Bruce Chat LJ. *Essensial malariology*. London: William Heine Mawon Medical Books Ltd; 1988.
24. Nobel ER, Nobel GA. *Parasitologi: Biologi parasit hewan*. Edisi 5. Diterjemahkan oleh Drh. Wardiarto. Yogyakarta: Gajah Mada University Press; 1989.
25. Ansel, C. H., *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, terjemahan Farida Ibrahim, edisi Ke-4, UI Press, Jakarta, 1994
26. Harbon, JB. *Metode Fitokimia. Penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*. ITB, Bandung. 1984
27. WHO. *Research Guidenlines For Evaluating The Safety and Efficacy Of Herbal Medicines*. Manila Philipppnes. 1993.
28. Vogel, HG. *Drug Discovery and Evaluation Pharmacological Assays*. Springer., 2002.
29. Armstrong, N. A., *Tableting, in Pharmaceutics the Science of Dosage Form Design* (Aulton, M.E., Ed), ELBS, Hong Kong, 1994., 647-668
30. Anonim. *Farmakope Indonesia Edisi III*, Dep Kes RI, Jakarta, 1979., 6-7, 782-784, 840

31. Parrot E, L. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Ed III, Burgers Publishing Company Minneapolis, 1971., 73-82.
32. Banker, G.S., Anderson, N.R and Fonner, D.E. Granulation & Tablet Characteristics, dalam Lieberman, H.A., and Lachman, L., 1981, *Pharmaceutical Dosage Form: Tablet*, Vol.2, Marcel Deker, New York
33. Anonim, KepMenKes RI No: 661/MENKES/SK/VII/1994 Tentang Persyaratan Obat Tradisional. 1994.
34. Rowe, S.J, Sheskey,P.J, Quinn,M.E. *Handbook of Pharmaceutical Excipient* 6th Ed, Pharmaceutical Press. London, 2009., 129-133; 663-666; 651-653
35. Kottke, M.K., and Rudnig, E, M. *Tablet Dosage Form*, in Banker,G, dan Rhodes, *Modern Pharmaceutics* 4th, Marcell Dekker, USA, 2002.
36. Anonim. *Farmakope Indonesia Ed.IV*, Dep Kes RI, Jakarta, 1995., hal 999-1000; 1083-1087
37. Martin, A., Swarbrick,J., Cammarata, A.. *Physical Pharmacy*, Lea & Febiger, 1983., 324-341
38. Siregar, C.J.P. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-dasar Praktis*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta., 2010.
39. Bolhuis, G.K and Chowhan, Z.T. *Material for Direct Compaction*, dalam Alderborn, G and Nystrom, C., 1996, *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcek deker, Ney York, 1996., 419-447.
40. Dewi RM. Pengaruh pasase terhadap gejala klinis pada mencit strain "swiss derived" yang diinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA. *Cermin Dunia Kedokteran* 1996; 106: hal. 34-6.
41. Sadikin M. Peningkatan daya tahan tubuh oleh kenaikan suhu tubuh pada mencit terinfeksi dengan *Plasmodium berghei* ANKA. *Cermin Dunia Kedokteran* 1989; 55: hal. 32-7.
42. Lisdawati V, Mutiatikum D, Alegantina S, Nugroho YA. Karakterisasi daun miana (*Plectranthus scutellarioides* (L.) Bth.) dan buah sirih (*Piper betle* L.) secara fisikokimia dari formula lokal antimalaria daerah Sulawesi utara. *Media Litbang Kesehatan* 2008; XVIII:4. hal. 214.
43. Iaconelli S, Simmen B. Taste thresholds and suprathreshold responses to tannin-rich plant extracts and quinine in a primate species (*Microcebus murinus*). *J Chem Ecol* 2002; 28(11).
44. Dewi RM. Angka kegagalan pengobatan klorokuin pada penderita malaria falsiparum ringan di daerah dengan beda endemisitas : Kajian dengan teknik PCR dan konvensional [tesis]. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada; 2004. hal. 28-29.

45. Dewi RM. Keadaan hematologis mencit yang diinfeksi dengan *Plasmodium berghei*. Cermin Dunia Kedokteran 1996: hal. 37-9.



KEMENTERIAN KESEHATAN
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560 Kotak Pos 1226

Telepon: (021) 4261088 Faksimile: (021) 4243933

E-mail: sesban@litbang.depkes.go.id, Website: <http://www.litbang.depkes.go.id>

PERSETUJUAN ETIK (ETHICAL APPROVAL)

Nomor : LB.03.02/KE/7204/2010

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan Litbang Kesehatan, setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian, dengan ini memutuskan protokol penelitian yang berjudul :

"Pembuatan Formula dan Uji Aktivitas Obat Anti Malaria Berbasis Buah Sirih Menggunakan Teknologi Vacuum drying"

yang mengikutsertakan hewan percobaan sebagai subyek penelitian, dengan Ketua Pelaksana / Peneliti Utama :

Dra. Yun Astuti Nugroho, M.Kes.

dapat disetujui pelaksanaannya. Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian seperti tertera dalam protokol.

Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan kepada KEPK-BPPK. Jika ada perubahan protokol dan / atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Jakarta, 27 Oktober 2010

Ketua
Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Badan Litbang Kesehatan,

Prof. Dr. M. Sudomo

**LAPORAN HASIL PENELITIAN dan
PENGEMBANGAN, KEKAYAAN INTELEKTUAL, dan HASIL PENGELOLAANNYA**

(Laporan Ringkas Hasil Litbang sesuai PP No. 20 TH 2005)

Identitas Perguruan Tinggi/Lembaga Penelitian dan Pengembangan

| | | |
|---|---|--|
| Nama Perguruan Tinggi/Lembaga Penelitian dan Pengembangan | : | Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Farmasi Badan Litbangkes. Kementerian Kesehatan RI. |
| Pimpinan | : | Drs. Ondri Dwi Sampurno, MSi., Apt |
| Alamat | : | Jl. Percetakan Negara No. 29. Jakarta 10560. Kotak Pos 1226. Jakarta 10012. Telp. (021) 4244375; 4259860. Fax : (021) 4245386; 4244693 |

Identitas Kegiatan

| | | |
|-----------|---|---|
| Judul | : | Pembuatan Formula dan Uji Aktifitas Obat Antimalaria Berbasis Buah Sirih Menggunakan Teknologi <i>Vacuum Drying</i> |
| Abstraksi | : | <p>Latar Belakang</p> <p>Di Indonesia malaria merupakan salah satu penyakit menular yang masih memerlukan perhatian, terutama di daerah luar Jawa-Bali. Target angka kesakitan malaria secara nasional yang ingin dicapai pada tahun 2010 sebesar 5 per 1.000 penduduk. Beban terbesar dari penyakit malaria ada di provinsi-provinsi bagian timur Indonesia di mana malaria merupakan penyakit endemik.</p> <p>Peran obat tradisional/herbal dalam pembangunan nasional semakin nyata, seperti Formula lokal di Sulawesi Utara yang terdiri dari buah sirih, daun mayana, madu dan telur untuk antimalaria. Formula yang terbukti bahwa ramuan tersebut aman dan berkhasiat tidak dapat dipatenkan karena dianggap sebagai publik domain. Ramuan tersebut hanya dapat dilindungi sebagai pengetahuan tradisional (<i>Traditional Knowledge</i>). Hal ini sangat merugikan bangsa Indonesia. Berdasarkan hal tersebut akan dilakukan penelitian dan pengembangan Tahap I: Pengembangan formula anti malaria dengan komposisi buah sirih, daun mayana, madu dan telur menggunakan metoda <i>vacuum drying</i>; uji toksisitas akut, imunomodulator dan khasiat antimalaria <i>invivo</i>.</p> <p>Metode penelitian</p> <p>Uji toksisitas akut, imunomodulator dan khasiat antimalaria <i>invivo</i></p> <p>Hasil penelitian</p> <p>Observasi klinis ramuan yang mengandung sirih efektif menghilangkan parasit malaria dalam darah (91,4% tidak menunjukkan adanya parasit malaria pada minggu I). Uji</p> |

| | | |
|------------------------------------|---|---|
| | | <p>toksisitas akut sediaan granul sampai dengan dosis 3100mg/200 g bb tidak menimbulkan efek toksik. Uji khasiat sebagai antimalaria secara preklinik dosis 64,48 mg/200 g bb parasit mulai hilang pada hari pertamapengobatan terjadi pada 2 ekor mencit, pada hari kedua diketahui bahwa sudah 4 ekor mencit bebas dari parasit. Pada hari ketiga semua mencit (9 ekor) sudah bebas dari parasit. Sehingga hasil penelitian dapat memberikan sumbangan obat antimalaria dari kekayaan lokal yang berkasiat dan aman. Dan Indonesian dapat mengurangi ketergantungan obat malaria.</p> <p>Kesimpulan Sediaan dalam bentuk granul aman dan berkhasiat sebagai obat antimalaria.</p> |
| Tim Peneliti | | |
| 1. Nama Koordinator/Peneliti Utama | : | Dra. Yun Astuti Nugroho, MKes |
| 2. Alamat Koordinator/PU | : | Jl. Percetakan Negara No. 29. Jakarta 10560. Kotak Pos 1226. Jakarta 10012.Telp. (021) 4244375; 4259860.Fax : (021) 4245386; 4244693 |
| 3. Nama Anggota Peneliti | : | Drh. Rita Marleta Dewi, MKes Dra. Awal P Budi Nuratmi, BSc |
| Waktu Pelaksanaan | | Maret-Desember 2010 |
| Publikasi | | Jurnal Badan Litbangkes |

Identitas Kekayaan Intelektual dan Hasil Litbang Ringkasan Kekayaan Intelektual

A. Perlindungan Kekayaan Intelektual

- | | |
|--------------------------------------|--|
| 1. Paten | Waktu Pendaftaran: Tahun 2010 No.Pendaftaran:P00201000437 |
| 2. Hak Cipta | Waktu Pendaftaran: |
| 3. Merek | Waktu Pendaftaran: Proses pembuatan desain |
| 4. Disain Industri | Waktu Pendaftaran: |
| 5. Disain Tata Letak Sirkuit Terpadu | Waktu Pendaftaran: |
| 6. Varietas Tanaman | Waktu Pendaftaran: |

B. Nama Penemuan Baru

Penemuan ini merupakan pengembangan dari kekayaan local berupa ramuan yang terdiri dari buah sirih, daun miana, madu dan telur yang dipakai secara tradisional untuk obat malaria, Pengembangan obat malaria ini adalah pembuatan sediaan menjadi komposit dalam bentuk granul dan tablet. Hasil ini untuk untuk

menunjukkan kemandirian bangsa yang dikenal sebagai megacenter dari tanaman obat dunia. ACT adalah produk negara lain, kami sebagai peneliti mempunyai kewajiban dan tanggungjawab yang besar untuk memberikan landasan ilmiah yang terkait dengan keamanan dan khasiat dari kearifan lokal yang secara tradisional sudah dipakai sebagai obat malaria. Dapat dipakai sebagai Program kesehatan masyarakat yang bersumber dari kekayaan lokal.

C. Nama Penemuan Baru Non Komersial

(Uraikan dengan ringkas nama penemuan-penemuan baru, pengembangan dari suatu kekayaan intelektual, dan/atau hasil penelitian dan pengembangan lainnya yang tidak dimintakan perlindungan kekayaan intelektual)

D. Cara Alih Teknologi

1. Kerjasama,
2. Pelayanan Jasa Iptek,
3. Publikasi.

(Pilihlah cara alih teknologi kekayaan intelektual dan hasil litbang yang telah dilakukan)

Ringkasan Hasil Penelitian dan Pengembangan

1. Hasil Penelitian dan Pengembangan

Dari hasil penelitian dan pengembangan ramuan lokal yang terdiri dari buah sirih, daun miana, madu dan telur berupa prototip sebagai obat malaria. Hasil konsultasi pakar ramuan lokal yang berupa jus (cair) dapat dikembangkan menjadi bentuk sediaan yang praktis dan tahan lama dengan membuat sediaan komposit menggunakan vacuum drying.

2. Produk berupa sediaan komposit dari buah sirih, daun miana dan madu yang bermanfaat secara preklinik mematikan parasit malaria secara invitro dan invivo, meningkatkan kadar IgG. Hasil observasi klinik pada penderita malarial di daerah Manado dapat mematikan parasit malaria pada minggu pertama.

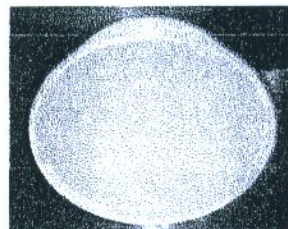
Sediaan komposit dari ramuan yang terdiri dari buah sirih, daun miana, madu dan telur dapat menjadi obat malaria dengan bahan baku asli Indonesia

3. Gambar/Photo Produk Hasil Penelitian dan Pengembangan

Ramuan Tradisional



Sediaan Komposit berupa Granul



Pengelolaan

1. Sumber Pembiayaan Penelitian dan Mitra Kerja

| | | |
|----------------------|-------|-------------|
| a. APBN | : Rp | 200.000.000 |
| b. APBD | : Rp | - |
| c. Mitra Kerja | : Rp | - |
| - Mitra Dalam Negeri | : Rp. | - |

- Mitra Luar Negeri : Rp. -

(Uraikan dengan ringkas mengenai besar pembiayaan, dan mitra kerja penelitian)

2. Pemanfaatan Sarana dan Prasarana Penelitian

a. Sarana : Laboratorium hewan coba, , laboratorium kimia, laboratoium gizi dan makanan

b. Prasarana: Hewan coba, alat operasi untuk hewan coba, bahan kimia, mesin cetak tablet, peralatan analisa kualitas tablet, *vacuum drying*,

3. Pendokumentasian :Rencana dokumentasi berupa CD

Jakarta, 20 – November - 2010

Kepala Puslitbang Biomedis dan Farmasi



Drs. Ondri Dwi Sampurno, MSi.,Apt
NIP. 196211191988031001

Judul

Pembuatan Formula Dan Uji Aktivitas Obat Anti Malaria Berbasis Buah Sirih Menggunakan Teknologi *Vacuum Drying*

Peneliti Utama : Dra. Yun Astuti Nugroho, MKes

Anggaran : Rp. 200.000.000

Bentuk Luaran : Produk

Status : Prototipe

: Paten



KEMENTERIAN KESEHATAN
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

Jalan Percetakan Negara No. 29 Jakarta 10560 Kotak Pos 1226

Telepon: (021) 4261088 Faksimile: (021) 4243933

E-mail: sesban@litbang.depkes.go.id, Website: <http://www.litbang.depkes.go.id>

PERSETUJUAN ETIK (ETHICAL APPROVAL)

Nomor : LB.03.02/KE/7204/2010

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Badan Litbang Kesehatan, setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian, dengan ini memutuskan protokol penelitian yang berjudul :

"Pembuatan Formula dan Uji Aktivitas Obat Anti Malaria Berbasis Buah Sirih Menggunakan Teknologi Vacuum drying"

yang mengikutsertakan hewan percobaan sebagai subyek penelitian, dengan Ketua Pelaksana / Peneliti Utama :

Dra. Yun Astuti Nugroho, M.Kes.

dapat disetujui pelaksanaannya. Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian seperti tertera dalam protokol.

Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan kepada KEPK-BPPK. Jika ada perubahan protokol dan / atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Jakarta, 27 Oktober 2010

Ketua
Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Badan Litbang Kesehatan,

Prof. Dr. M. Sudomo