

FARMAKOLOGI & Obat Tradisional



Dr. apt. Asih Triastuti, M.Pharm.

Sejarah, Definisi dan Ruang Lingkup Farmakognosi |
Arti Penting Bahan Alam dalam Pengembangan Obat |
Jalur Biosintesis Senyawa Bahan Alam |
Karbohidrat dan Senyawa Turunan Gula |
Lipid, Minyak, dan Lilin |
Glikosida |
Terpenoid |
Alkaloid |
Metode Ekstraksi Senyawa Bahan Alam |
Standarisasi Simplisia dan Ekstrak Bahan Alam |
Obat Tradisional Indonesia |
Adulterasi dan Kontaminasi pada Obat Tradisional |

FARMAKOLOGI DAN OBAT TRADISIONAL

Penulis:

Dr. apt. Asih Triastuti, M.Pharm.

Penerbit:



**UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA**

2021

FARMAKOGNOSI DAN OBAT TRADISIONAL

Penulis: Dr. apt. Asih Triastuti, M.Pharm.

©2021 Penulis

Hak cipta dilindungi Undang-Undang.

Dilarang memperbanyak atau memindahkan seluruh atau sebagian isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik ataupun mekanik termasuk memfotokopi, tanpa izin dari Penulis.

Ukuran : 16 cm x 23 cm

Jumlah Halaman: xii + 164

Cetakan I

Desember 2021 M / Jumadal Awwal 1443 H

ISBN : 978-602-450-696-4

E-ISBN : 978-602-450-697-1 (PDF)

Penerbit:



**UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA**

Kampus Terpadu UII

Jl. Kaliurang Km 14,5 Yogyakarta 55584

Tel. (0274) 898 444 Ext. 2301; Fax. (0274) 898 444 psw 2091

<http://gerai.uui.ac.id>; e-mail: penerbit@uui.ac.id

Anggota IKAPI, Yogyakarta

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?”

إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً وَمَا كَانَ أَكْثَرُهُمْ مُؤْمِنِينَ ﴿٨﴾

“Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah. Dan kebanyakan mereka tidak beriman.”

Al-Qur'an Surat Ash-Shu'araa ayat 7-8.

Kata Pengantar

Alhamdulillah penulis ucapkan kehadiran Allah yang telah memberikan kemudahan dalam penulisan dan penyelesaian buku ini. Buku ini penulis persembahkan bagi mahasiswa farmasi sebagai buku ajar dalam mempelajari farmakognosi dan kimia bahan alam.

Pengetahuan dan keahlian dalam penguasaan obat dari bahan alam merupakan hal yang harus dikuasai bagi seorang farmasis karena penggunaan dan perkembangan obat dari bahan alam selalu meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Seorang farmasis harus memahami arti penting bahan alam di dalam pengembangan obat dan juga dalam pelayanan kesehatan di masyarakat dengan mengetahui jenis simplisia, kandungan kimia, aktivitas farmakologi, maupun efek sampingnya.

Buku ini terdiri dari dua belas bab yang meliputi, pengantar farmakognosi, metabolit primer dan sekunder, metode ekstraksi bahan alam, obat tradisional dan persyaratan mutu, serta standarisasi bahan alam.

Kami berharap buku ini bisa menambah pengetahuan mahasiswa farmasi akan senyawa bahan alam (metabolit) dari tanaman obat dan mendukung keilmuan lain tentang bahan alam berkhasiat obat.

Yogyakarta, Agustus 2021

Penulis



Persembahan

Teruntuk sumber energi penulisan buku ini: Bustom, Abraham, dan
Chamomilla

DAFTAR ISI

Kata Pengantar.....	vi
Persembahan	vii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar	xiii
Bab 1. Sejarah, Definisi dan Ruang Lingkup Farmakognosi	1
1.1 Sejarah Farmakognosi	1
1.2 Ruang Lingkup Farmakognosi	6
1.3 Latihan Soal	7
Bab 2. Arti Penting Bahan Alam Dalam Pengembangan Obat.....	9
2.1 Pengantar	9
2.2 Bahan Alam Sebagai Bahan Baku Obat Tradisional dan Kosmetik	9
2.3 Sumber Produk Bahan Alam	16
2.4 Klasifikasi Obat Bahan Alam.....	16
2.5 Monografi Terkait.....	20
2.6 Latihan Soal	21
Bab 3. Jalur Biosintesis Senyawa Bahan Alam.....	23
3.1 Metabolisme dan Metabolit.....	23
3.2 Jalur Biosintesis Metabolit.	25
3.3 Enzim.....	26
3.4 Latihan Soal	27
Bab 4. Karbohidrat Dan Senyawa Turunan Gula.....	29
4.1 Pengantar	29
4.2 Klasifikasi	30
4.3 Polisakarida	34
4.4 Latihan soal.....	44
Bab 5. Lipid, Minyak, dan Lilin.....	45
5.1 Pengantar	45
5.2 Definisi dan Klasifikasi	45
5.3 Metode Analisis untuk Minyak dan Lemak	48
5.4 Lipid dalam Bidang Farmasi	50
5.5 Latihan Soal	57

Bab 6. Glikosida	59
6.1 Pengantar.....	59
6.2 Klasifikasi.....	60
6.3 Glikosida Antrakuinon	62
6.4 Glikosida Fenolik.....	66
6.5 Glikosida Flavonoid	71
6.6 Glikosida Kumarin.....	76
6.7 Glikosida Sianogen.....	79
6.8 Glikosida Tiosianat (Tioglikosida)	82
6.9 Glikosida Saponin.....	82
6.10 Glikosida Steviol	91
6.11 Glikosida Aldehid.....	94
6.12 Latihan Soal	95
Bab 7. Terpenoid	97
7.1 Definisi.....	97
7.2 Klasifikasi Terpenoid	98
7.3 Identifikasi.....	110
7.4 Kegunaan Terpenoid.....	110
7.5 Latihan Soal	110
Bab 8. Alkaloid	111
8.1 Definisi.....	111
8.2 Sifat Fisikokimia Alkaloid.....	112
8.3 Klasifikasi Alkaloid	113
8.4 Turunan Ornitin/Prolin.....	114
8.5 Alkaloid tropan.....	114
8.6 Alkaloid Turunan Tryptofan.....	116
8.7 Turunan Lisin.....	119
8.8 Turunan Asparaginat/Glutamat.....	121
8.9 Turunan Histidin.....	122
8.10 Alkaloid Lain-lain.....	122
8.11 Latihan Soal	123
Bab 9. Metode Ekstraksi Senyawa Bahan Alam.....	125
9.1 Pengantar.....	125
9.2 Tipe Ekstrak	126
9.3 Dasar-dasar Ekstraksi	126
9.4 Pelarut Untuk Ekstraksi	127
9.5 Jenis Metode Ekstraksi	130
9.6 Latihan soal.....	139

Bab 10. Standarisasi Simplisia Dan Ekstrak Bahan Alam	141
10.1 Pendahuluan	141
10.2 Hubungan Standarisasi dan GACP/CPOTB	142
10.3 Parameter Spesifik Ekstrak	143
10.4 Parameter Non Spesifik Ekstrak	147
10.5 Instrumen untuk Kontrol Kualitas Obat Herbal	149
10.6 Analisa Sidik Jari (<i>fingerprint</i>) dalam Standarisasi	151
10.7 Contoh Kasus Pemastian Mutu Minyak Atsiri	152
10.8 Latihan soal	154
Bab 11. Obat Tradisional Indonesia	155
11.1 Pengantar	155
11.2 Persyaratan dan Penandaan Obat Tradisional	155
11.3 Persyaratan Mutu Obat Tradisional	161
11.4 Bahan Tambahan pada Obat Tradisional	162
11.5 Latihan soal	164
Bab 12. Adulterasi dan Kontaminasi pada Obat Tradisional	165
12.1 Pengantar	165
12.2 Adulterasi	166
12.3 Kontaminasi	168
12.4 Kerusakan Obat Tradisional dalam Penyimpanan	169
12.5 Latihan Soal	172
Referensi	173
Lampiran	177
Glosari obat tradisional	209
Index	213

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi bahan alam berdasarkan aktivitas farmakologi.....	18
Tabel 2.2. Pembagian bahan alam berdasarkan jenis kandungan senyawa kimia	19
Tabel 4.1. Jenis amilum dan tanaman penghasilnya	35
Tabel 6.1. Bagian tanaman dan contoh kandungan flavonoid.....	73
Tabel 6.2. Klasifikasi senyawa golongan kumarin.....	77
Tabel 7.1. Klasifikasi terpenoid	98
Tabel 7.2. Struktur kimia senyawa monoterpen dan iridoid.....	100
Tabel 7.3. Struktur senyawa seskuiterpen	102
Tabel 7.4. Contoh struktur senyawa diterpen	104
Tabel 7.5. Contoh struktur senyawa sesterterpen	107
Tabel 7.6. Struktur senyawa triterpen.....	108
Tabel 7.7. Struktur senyawa tetraterpen.....	109
Tabel 9.1. Polaritas beberapa pelarut untuk ekstraksi	129
Tabel 9.2. Rangkuman metode ekstraksi dan karakteristiknya	137
Tabel 10.1. Profil kromatogram dari ekstrak <i>P. lanceolata</i> dan <i>P. major</i>	146
Tabel 10.2. Rendemen minyak atsiri daun sirih dari lima Kabupaten/Kodya di DIY	152
Tabel 10.3. Profil tiga senyawa terbesar dari sampel minyak atsiri di lima Kabupaten/Kodya di DIY	154
Tabel 11.1. Daftar sediaan obat herbal terstandar	158
Tabel 11.2. Daftar fitofarmaka	160
Tabel 11.3. Pemanis buatan pada obat tradisional	163
Tabel 11.4. Daftar pewarna buatan yang dibolehkan ditambahkan pada obat tradisional.....	163
Tabel 12.1. Jenis BKO yang ditambahkan pada obat tradisional	168

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Salah satu catatan medis dari bangsa Sumeria.....	1
Gambar 1.2. Salah satu nukilan <i>Papyrus Ebers</i> yang berisi pengobatan untuk asma menggunakan uap dari tanaman.	2
Gambar 1.3. Relief penggunaan jamu pada Candi Borobudur.....	5
Gambar 2.1. Pohon industri jamu.....	10
Gambar 2.2. Tahapan pengembangan obat dari bahan alam (tanaman)	11
Gambar 2.3. Beberapa obatan-obatan yang masih tergantung pada bahan alam dalam produksinya	12
Gambar 2.4. Struktur senyawa morfin dan turunannya.....	13
Gambar 2.5. Struktur senyawa salicin dan atropin beserta derivatnya	14
Gambar 2.6. Beberapa senyawa yang diproses secara semisinteis untuk menghasilkan senyawa yang poten	15
Gambar 3.1. Struktur sel tanaman dan jalur beberapa metabolit.....	24
Gambar 3.2. Jalur metabolisme pada tanaman dan kaitan antara metabolit primer dan sekunder.	25
Gambar 4.1. Penggolongan karbohidrat	30
Gambar 4.2. Struktur triosa dan tetrosa.....	31
Gambar 4.3. Struktur pentosa	31
Gambar 4.4. Struktur heksosa	32
Gambar 4.5. Struktur heptosa	32
Gambar 4.6. Struktur disakarida	33
Gambar 4.7. Struktur trisakarida dan tetrasakarida	33
Gambar 4.8. Struktur polisakarida	39
Gambar 4.9. Struktur pektin, asam alginat, dan kitin.....	41
Gambar 5.1. Struktur trigliserida dan asam lemak.....	46
Gambar 5.2. Pembagian lipid	48
Gambar 5.3. Pembagian asam lemak	51
Gambar 6.1. Struktur glikosida rutin yang terdiri atas kuersetin (aglikon/genin) dan rutinosa (glikon).....	60
Gambar 6.2. Jenis glikosida berdasarkan ikatan antara glikon-aglikon.....	61
Gambar 6.3. Tanaman dan buah <i>Cassia. angustifolia</i>	63

Gambar 6.4. Tanaman dan bunga <i>Rhamnus purshiana</i>	63
Gambar 6.5. Struktur beberapa senyawa antrakuinon	65
Gambar 6.6. Struktur salicin, asam salisilat, dan aspirin.	66
Gambar 6.7. Tanaman dan kulit batang <i>Salix alba</i>	67
Gambar 6.8. Tanaman <i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	67
Gambar 6.9. Reaksi hidrolisis arbutin menjadi hidrokuinon dan glukosa.....	68
Gambar 6.10. Struktur tanin	69
Gambar 6.11. Hidrolisis salicin menjadi saligenin dan glukosa	70
Gambar 6.12. Kerangka dasar senyawa flavonoid	71
Gambar 6.13. Struktur beberapa senyawa glikosida flavonoid dan aglikon	72
Gambar 6.14. Reaksi uji Shinoda	74
Gambar 6.15. Reaksi flavonoid dengan asam borat.....	74
Gambar 6.16. Reaksi flavonoid dengan NaOH.....	75
Gambar 6.17. Deteksi flavonoid dengan penambahan FeCl ₃	75
Gambar 6.18. Struktur kumarin dan warfarin.	76
Gambar 6.19. Contoh senyawa kumarin	78
Gambar 6.20. Contoh struktur senyawa glikosida sianogen	80
Gambar 6.21. Reaksi hidrolisis linamarin menjadi asam sianida.....	80
Gambar 6.22. <i>Brassica nigra</i> dan struktur senyawa sinigrin.....	82
Gambar 6.23. Struktur kerangka saponin steroid dan saponin triterpen	83
Gambar 6.24. Contoh struktur sapogenin senyawa steroid saponin ..	84
Gambar 6.25. Struktur kerangka kardenolida dan bufadienolida	85
Gambar 6.26. Struktur beberapa senyawa glikosida jantung	85
Gambar 6.27. <i>Digitalis purpurea</i> (a) dan <i>Digitalis lanata</i> (b).....	86
Gambar 6.28. Tanaman <i>Strophanthus hispidus</i> dan bijinya	86
Gambar 6.29. Struktur senyawa glikosida jantung dari <i>Strophanthus</i> sp.	87
Gambar 6.30. Contoh senyawa saponin triterpene pentasiklik	89
Gambar 6.31. Tanaman ginseng.....	90
Gambar 6.32. Tanaman <i>Glychiriza glabra</i> (licorice).....	91
Gambar 6.33. Struktur glikosida steviol	92
Gambar 6.34. Tanaman Stevia.....	93
Gambar 6.35. Struktur senyawa vanilin.....	94
Gambar 6.36. Tanaman <i>Vanilla planifolia</i>	94
Gambar 7.1. Struktur IPP dan DMAPP	97
Gambar 7.2. Mekanisme ikatan “kepala-ekor” antara IPP dan DMAPP	98

Gambar 7.3. Senyawa hemiterpen.....	99
Gambar 8.1. Penggolongan alkaloid berdasarkan derivatnya	113
Gambar 8.2. Struktur kerangka dasar senyawa alkaloid.....	114
Gambar 8.3. Contoh senyawa alkaloid tropan	115
Gambar 8.4. Contoh senyawa alkaloid indol.....	117
Gambar 8.5. Contoh senyawa alkaloid piridin dan piperidin.....	121
Gambar 8.6. Contoh senyawa alkaloid turunan purin	122
Gambar 9.1. Alat Soxhlet dan jenis kondensor (pendingin).....	134
Gambar 10.1. Prinsip standarisasi dalam GACP dan CPOTB.....	142
Gambar 10.2. Contoh profil kromatogram ekstrak <i>P. lanceolata</i> dan <i>P. major</i>	145
Gambar 10.3. Struktur senyawa kavikol, aseteugenol dan eugenol yang terdapat pada minyak atsiri sirih.....	153
Gambar 11.1. Logo obat tradisional: a. jamu, b. obat herbal terstandar, c. fitofarmaka	160

Bab 1

Sejarah, Definisi dan Ruang Lingkup Farmakognosi

Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 1 ini mahasiswa dapat :

- Menjelaskan tentang definisi farmakognosi
- Menjelaskan sejarah pengobatan
- Menjelaskan ruang lingkup farmakognosi

1.1 Sejarah Farmakognosi

1.1.1 Sejarah awal pengobatan

Sejak kapankah manusia memanfaatkan tanaman sebagai bahan obat? Kapan dan dimana pengetahuan tentang tanaman obat dimulai ? Pertanyaan-pertanyaan tersebut tidak dapat dilepaskan dari sejarah manusia itu sendiri. Penggunaan tanaman obat dimulai oleh bangsa Sumeria (3500-3100 tahun SM) yang terletak di antara sungai Efrat dan Tigris di kawasan Mesopotamia (kawasan Irak sekarang). Bangsa Sumeria mencetak tanah liat menjadi batu bata guna membangun rumah dan kuil, serta untuk membuat catatan sehari-hari yang ditulis dalam huruf paku atau kuneiform. Catatan kesehatan sudah ditulis dalam tanah liat tersebut dan disimpan dalam bentuk lempengan (tablet) (gambar 1.1) Mirip dengan tablet zaman sekarang, hanya lebih berat dan tidak bisa tersambung ke internet.



Gambar 1.1. Salah satu catatan medis dari bangsa Sumeria (Sumber Wikipedia).

Pada zaman itu terdapat dua macam pengobat, yaitu *asu* dan *ashipu*. *Asu* perannya mirip dengan dokter zaman sekarang yang mana mereka menggunakan tanaman obat untuk mengobati penyakit. Dalam salah satu prasasti dituliskan penggunaan minyak wijen untuk mengobati suatu luka oleh seorang *asu*. Sementara itu *ashipu* perannya lebih seperti penyihir, yang melakukan pengobatan dengan pendekatan yang lebih abstrak (Reece, 2004).

Pada waktu yang tidak terlalu lama dengan zaman Sumeria, di tepian Sungai Nil di Mesir peradaban baru telah dimulai sekitar 3100 SM. Selain mereka sudah sangat ahli dalam membangun bangunan rumit dan bersejarah seperti piramid dan Sfinks, pengetahuan mereka tentang tanaman obat pun sudah sangat maju. Bangsa Mesir menulis dalam tulisan hieroglif (yang berarti tanda-tanda suci) pada prasasti bersejarah mereka dan juga pada buku-buku yang berupa lembaran dari serat ilalang air yang tumbuh di sepanjang Sungai Nil, yaitu papyrus, dalam bahasa Indonesia ditulis papirus. Dari situlah lahir kata *papier* dalam bahasa Prancis atau Jerman dan *paper* dalam bahasa Inggris. Serat papirus diolah menjadi pita yang kemudian ditulisi dan digulung (Gombrich, 2004).



Gambar 1.2 Salah satu nukilan papyrus Ebers yang berisi pengobatan untuk asma menggunakan uap dari tanaman (Sumber gambar dari Britanica).

Salah satu naskah *papyrus* ditemukan oleh Georg Ebers, Ahli Mesir dari Jerman yang berisi 700 bahan alam dan resep untuk pengobatan. *Papyrus Ebers* diperkirakan ditulis sekitar tahun 1500 SM. Beberapa jenis penyakit seperti asma, dementia, bahkan kanker dan penggunaan kontrasepsi tertulis pada *papyrus*. *Papyrus Ebers* masih tersimpan dengan aman di Perpustakaan Universitas Leipzig. Dari catatan tersebut dapat disimpulkan bahwa bangsa Mesir pada saat itu sudah menemukan cara membuat anggur, memperoleh alkohol, mendestilasi minyak atsiri dari tanaman, bahkan mengawetkan mayat yang disebut dengan mumi, dengan cara membalsemnya menggunakan minyak dari tanaman dan lilin.

1.1.2 Sejarah pengobatan di Tiongkok

Pengobatan Tiongkok dapat dilestarikan hingga sekarang disebabkan adanya dokumen yang tersimpan dengan baik di negara tersebut. Sejarah pengobatan Tiongkok mungkin diawali dari Shen Nung (sekitar 2700 SM), kaisar yang mencari dan menyelidiki beberapa ratus tanaman herbal dan menuliskan ramuan 365 obat herbal. Beberapa tumbuhan yang tertulis dalam karya tersebut diantaranya, podophyllum, rhubarb (klembak), ginseng, stramonium (kecubung), kulit kayu manis, dan ephedra.

Prasasti pada tulang oracle dari Dinasti Shang (1766-1122 SM), ditemukan di Provinsi Honan, telah memberikan catatan penyakit, obat-obatan dan perawatan medis. Selanjutnya, sejumlah risalah medis pada spanduk sutra dan potongan bambu digali dari makam nomor tiga di Ma-Huang-Tui di Changsha, Provinsi Hunan. Risalah ini disalin dari buku-buku yang ditulis antara periode Chin dan Han (300 SM) dan merupakan risalah medis paling awal yang ada di Tiongkok.

Dari Dinasti Sung (960–1276) pendirian sistem farmasi telah menjadi praktik standar di seluruh negara. Sebelum bahan-bahan obat dapat digunakan untuk memproduksi obat-obatan, bahan ini harus melalui proses persiapan, seperti mengeringkan, memanggang, atau merebus sesuai dengan kebutuhan pengobatan penyakitnya. Metode persiapan, metode produksi, dan teknologi terus-menerus ditingkatkan dari waktu ke waktu dan didokumentasikan dengan sangat baik.

Pada tahun 1552 selama Dinasti Ming, kemudian dilanjutkan Li Shi Zhen (1518-1593) mulai mengerjakan *Pen T'sao Kan Mu* (Herbal dengan Komentar). Setelah 27 tahun dan mengalami tiga kali revisi, *Pen T'sao Kan*

Mu selesai pada tahun 1578. Buku ini mencantumkan 1892 obat-obatan, dengan 376 bagian dilengkapi dengan penjelasan, 1160 gambar, dan lebih dari 11.000 resep (Kar, 2007).

1.1.3 Sejarah pengobatan di India

Di India pengetahuan tentang tanaman obat sudah sangat tua dan tertulis dalam Rgveda dan Atharvaveda (3500-1500 SM) dimana kemudian Ayurveda dikembangkan. Ayurveda adalah istilah untuk pengobatan tradisional India kuno. Ayur berarti kehidupan dan veda berarti ilmu yang merupakan asal usul istilah tersebut. Ayurveda memuat obat-obatan yang berasal dari tumbuhan dan hewan, seperti jarak, merica, valerian, dll.

1.1.4 Sejarah pengobatan di Indonesia

Sejarah pengobatan di Indonesia tidak termuat dalam dokumen yang disimpan dengan baik, yang membedakan dengan perkembangan pengobatan di Tiongkok dan India. Akses tentang pengobatan di Indonesia terutama di Jawa dibatasi di Keraton dan bangsawan tertentu. Akan tetapi, kalau kita menilik berbagai tulisan tentang pengobatan tradisional atau jamu, beberapa penemuan menarik tentang relief di beberapa candi di Indonesia menyiratkan bahwa tradisi penggunaan tanaman untuk obat telah lama dimulai. Sebagai contoh, pada candi Borobudur yang dibangun sekitar 750 M terdapat relief yang menggambarkan orang minum jamu (gambar 1.3). Terdapat relief pohon kalpataru atau yang disebut juga dengan *bodhi waringin*, sebagai lambang pohon kehidupan dan pohon kebijaksanaan. Nama ilmiah kalpataru adalah *Ficus religiosa* yang termasuk dalam famili Moraceae.

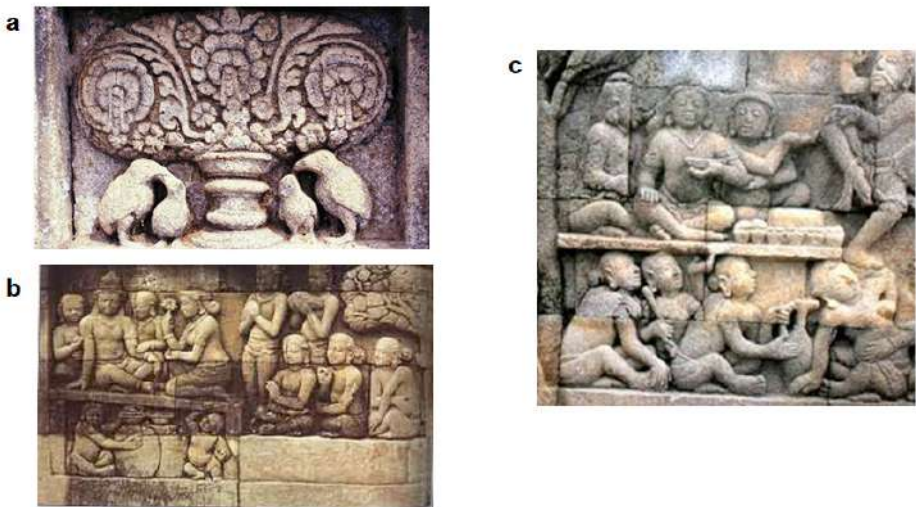
Terdapat beberapa dokumen terkait dengan pengobatan seperti Serat Primbon Jampi Jawi jilid I dan II yang ditulis sekitar abad ke-18 pada masa Hamengkubuwono II. Serat ini berisi berbagai macam herbal yang berguna untuk menjaga kesehatan dan mengobati penyakit. Beberapa tanaman yang disebutkan dalam serat tersebut diantaranya adalah rimpang jahe, kencur, lengkuas, temulawak, secang, kelembak, bawang, pegagan, dan dringo.

Sumber tertulis lainnya adalah Serat Centhini yang ditulis tahun 1814-1823 atas perintah putera mahkota kerajaan Surakarta, Adipati Anom Amangkunagara III yang kemudian menjadi raja Kasunanan Surakarta dan bergelar Sunan Pakubuwana V yang bertahta pada tahun 1820-1823.



Selain sebagai pemrakarsa beliau juga sebagai ketua tim penulisan Serat Centhini tersebut. Buku ini tidak hanya memuat tentang tanaman obat saja tapi juga memuat pengetahuan tentang alam, geografi, adat istiadat, seksologi, dll sehingga juga disebut ensiklopedi Jawa.

Serat Centhini menjelaskan beberapa sediaan yang sekarang masih dikenal seperti tapel (sediaan yang dioleskan pada perut), pilis (dioleskan pada dahi), parem (dibalurkan ke seluruh tubuh), rendhem (untuk berendam), dan ramuan seduhan. Jamu digunakan untuk mengobati berbagai penyakit dan untuk menjaga kebugaran serta kecantikan.



Gambar 1.3. Relief penggunaan jamu pada Candi Borobudur.

a. Relief pohon kalpataru; b, c, tradisi minum jamu

Pada jaman imperialisme Belanda awal 1900, nyonya Jans Kloppenburg-Versteegh yang tinggal di Semarang menulis buku *De Platen-Atlas* (atlas bergambar) dan *Indische Planten en haar Geneeskracht* (Tanaman asli dan kekuatan penyembuhan) yang berisi ramuan herbal. Terdapat 1.467 cara mempersiapkan ramuan herbal berikut manfaatnya (Beers, 2001). Untuk pembahasan obat tradisional secara lebih detail dapat dilihat pada bab 11 buku ini.

1.1.5 Sejarah pengobatan di Eropa

Istilah farmakognosi pertama kali dikemukakan oleh J. A. Schmidt (Wina) yang menggunakannya dalam karyanya "Lehrbuch der materia medica"

pada tahun 1811, untuk menjelaskan studi tentang tanaman obat dan khasiatnya. Kata farmakognosi berasal dari dua kata Latin 'pharmakon' yang berarti obat, dan 'gignoso' yang berarti untuk memperoleh pengetahuan tentang'. Jadi secara etimologi, farmakognosi dapat diartikan 'pengetahuan atau ilmu tentang obat-obatan'. Pada tahun 1815, C. A. Seydler, seorang mahasiswa kedokteran di Halle Jerman, juga menuliskan istilah farmakognosi dalam tesis doktoralnya yang berjudul 'Analectica Pharmacognostica' dan selanjutnya Seydler dianggap sebagai orang yang pertama kali mempopulerkan istilah farmakognosi, dan kita tahu sekarang secara historis Schmidt adalah yang pertama mengemukakan istilah tersebut.

Perkembangan farmakognosi di Eropa relatif lebih maju dalam hal pendokumentasian. Perkamen dan manuskrip herbal kuno masih disimpan di beberapa museum nasional di Inggris dan Perancis. Inggris juga mempelopori pembuatan farmakope seperti misalnya Farmakope London pertama dicetak tahun 1618 dan Farmakope Inggris pertama dicetak tahun 1864). Catatan serupa juga ada untuk dokumen tanaman obat Cina (teks dari abad ke-4 SM), pengobatan Ayurveda (Ayurveda 2500–600 SM) dan pengobatan Unani (Kitab-Al-Shifa, Magnum Opus dari Avicenna, 980–1037 M) (Trease, G. E., Evans, 2009).

Sampai akhir abad ke-20, subjek penelitian telah berkembang terutama di sisi botani, yang berkaitan dengan deskripsi dan identifikasi obat, perdagangan, pengumpulan, persiapan dan penyimpanan. Selanjutnya, definisi farmakognosi telah berubah dari waktu ke waktu, mencerminkan perubahan apa yang dilakukan oleh ahli farmakognosi, yang berkembang dari ilmu botani deskriptif menjadi ilmu yang berkaitan dengan kimia dan farmakologi, produk alami, atau senyawa murni yang diperoleh dari sumber alami dan turunan sintetisnya. Dalam perkembangan selanjutnya, farmakognosi didefinisikan sebagai ilmu interdisipliner antara kimia dan biologi, dengan menekankan penerapan penelitian produk alam untuk obat-obatan.

1.2 Ruang Lingkup Farmakognosi

Secara umum farmakognosi berkaitan dengan bahan tanaman, namun ada sejumlah kecil produk hewani yang secara tradisional tercakup dalam farmakognosi seperti minyak ikan, beeswax, spermaseti, gelatin, lanolin, vitamin, dll. Bahan alam yang diteliti pun bukan hanya berasal

dari daratan tetapi juga bahan alam bahari, seperti produk dari gamat (teripang), spons laut, produk rumput laut, dan produk lainnya yang semakin mendapat perhatian dalam pencarian obat baru. Bahan-bahan lain yang tidak memiliki aksi farmakologis namun berfungsi sebagai zat tambahan/eksipten dalam sediaan farmasi dan kosmetik juga dibahas seperti amilum, gula, lemak, dan zat pewarna atau pengaroma.

Simplisia adalah bagian atau seluruh bagian tumbuhan atau hewan, yang hanya mengalami proses pengeringan setelah dikumpulkan. Simplisia bisa berupa bagian utuh atau dibuat irisan melintang atau memanjang atau mengupasnya dalam beberapa kasus. Dalam beberapa kasus, seperti pada kulit lemon dan jeruk dan umbi *colchicum*, bahan tanaman digunakan dalam kondisi segar, dan sebagian besar obat dikeringkan setelah dikumpulkan. Obat mentah juga dapat diperoleh dengan proses fisik sederhana seperti pengeringan atau ekstraksi dengan air.

Referensi yang digunakan dalam mempelajari farmakognosi mengacu pada Farmakope Herbal Indonesia, *Materia Medika*, atau *British Pharmacopeia* dan *US Pharmacopoeia*. Beberapa formularium nasional juga dapat digunakan untuk mempelajari ramuan obat tradisional seperti Buku Acuan Sediaan Herbal (volume 1-7) dan Formularium Ramuan Obat Tradisional Indonesia - ramuan etnomedisin Volume 1 dan 2.

1.3 Latihan Soal

1. Apa yang dimaksud dengan farmakognosi?
2. Jelaskan pengembangan farmakognosi di Indonesia!
3. Jelaskan manfaat beberapa tanaman yang tertulis dalam serat Centhini seperti rimpang jahe, kencur, lengkuas, temulawak, secang, kelembak, bawang, pegagan, dan dringo!

Bab 2

Arti Penting Bahan Alam Dalam Pengembangan Obat

Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 2 ini mahasiswa dapat :

- Menjelaskan arti penting bahan dalam pengembangan obat
- Menjelaskan alur pengembangan obat dari bahan alam
- Menjelaskan sumber-sumber bahan alam
- Menyebutkan contoh-contoh senyawa dari bahan alam yang memiliki efek farmakologi
- Menyebutkan monograf/ buku panduan/ aturan terkait dengan bahan alam

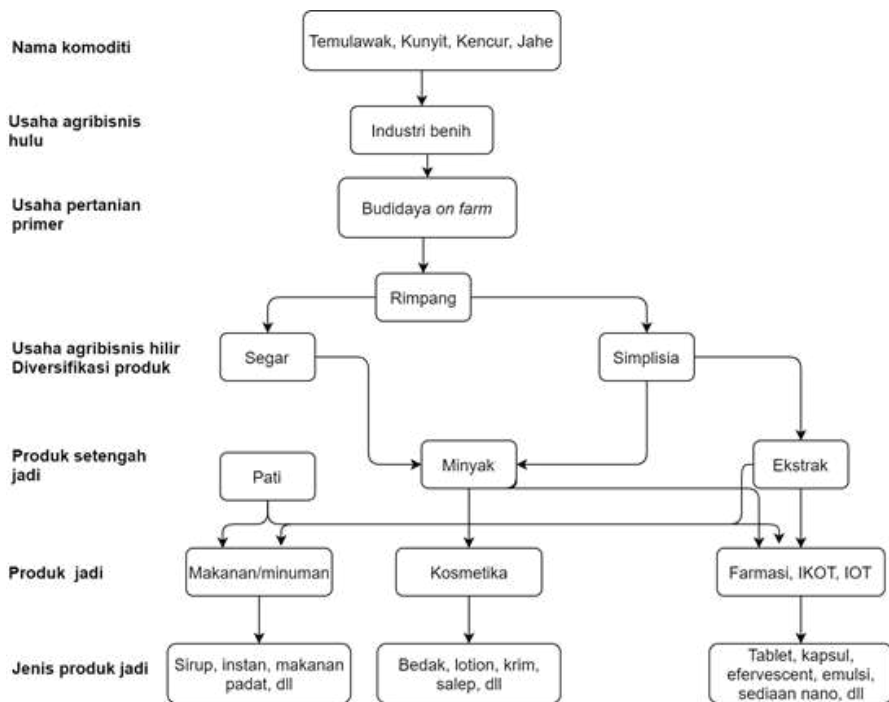
2.1 Pengantar

Tanaman telah digunakan sejak zaman kuno untuk menyembuhkan penyakit dan untuk meningkatkan kesehatan, serta kesejahteraan. Terlepas dari sifat pembuktian secara tradisional (empirik), menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tanaman obat masih menjadi dasar sistem kesehatan yang digunakan oleh sebagian besar populasi di sebagian besar negara berkembang (80%). WHO memperkirakan bahwa mayoritas penduduk di Afrika, Asia, dan Amerika Latin masih menggunakan obat tradisional untuk kebutuhan perawatan kesehatan primer mereka sementara di negara-negara maju, obat tradisional atau fitoterapi sering disebut pengobatan komplementer atau alternatif (CAM), dan penggunaannya terus meningkat (Newman & Cragg, 2016). Pengembangan tanaman obat menjadi produk pengobatan tidak hanya penting untuk meningkatkan kesehatan tetapi di satu sisi, tanaman obat berperan penting dalam meningkatkan pertumbuhan ekonomi suatu negara karena menjadi komoditas ekspor yang bernilai tinggi.

2.2 Bahan Alam Sebagai Bahan Baku Obat Tradisional dan Kosmetik

Tanaman obat dan tanaman aromatik juga memainkan peran besar dalam suplemen makanan untuk perawatan kesehatan serta dalam

perawatan tubuh. Industri nutrasetikal (menggabungkan nutrisi dan obat) dan kosmesetikal (kosmetik dan obat) berbasis tanaman obat adalah sektor yang menjanjikan dengan potensi pertumbuhan ekonomi yang sangat besar. Hal ini dapat digambarkan pada pohon industri tanaman obat (gambar 2.1). Pada setiap tahapan pengembangan tanaman obat menjadi suatu produk jadi, banyak tingkatan industri yang bisa berperan serta. Berdasarkan data statistik yang diperoleh dari Kementerian Perindustrian, industri produk obat tradisional Indonesia telah berkembang pesat selama beberapa tahun terakhir. Data pada tahun 2010 mencatat industri obat tradisional Indonesia hanya sebesar Rp 1,5 triliun, kemudian meningkat sebesar 23,3% menjadi Rp 2,8 triliun pada tahun 2013 .



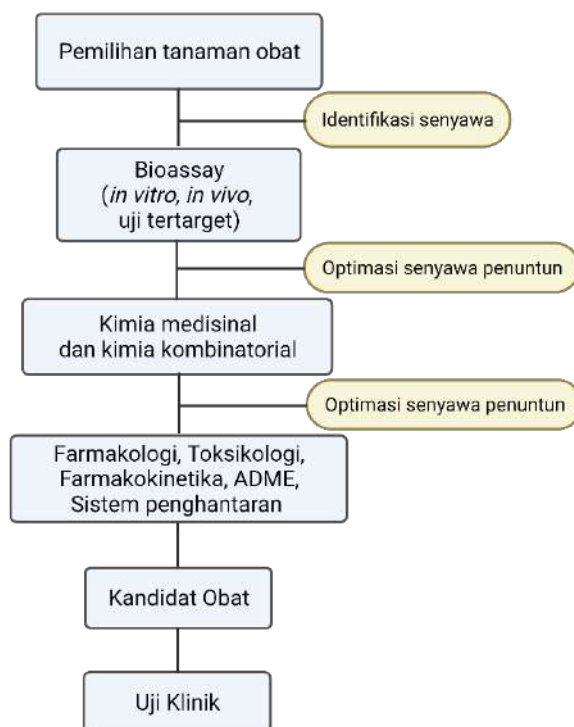
Gambar 2.1. Pohon industri jamu

Gambar diadaptasi dari info komoditi tanaman obat (Zamroni & Ernawati, 2017)

2.2.1 Arti penting bahan alam dalam pengembangan obat

Pengembangan obat baru adalah proses yang kompleks, memakan waktu, dan biaya yang mahal (Gambar 2.2). Waktu yang dibutuhkan dari penemuan obat baru hingga mencapai klinik adalah sekitar 12 tahun, yang melibatkan lebih dari 1 miliar dolar AS investasi dalam konteks saat ini. Sumber entitas senyawa kimia baru (*new chemical entity*/

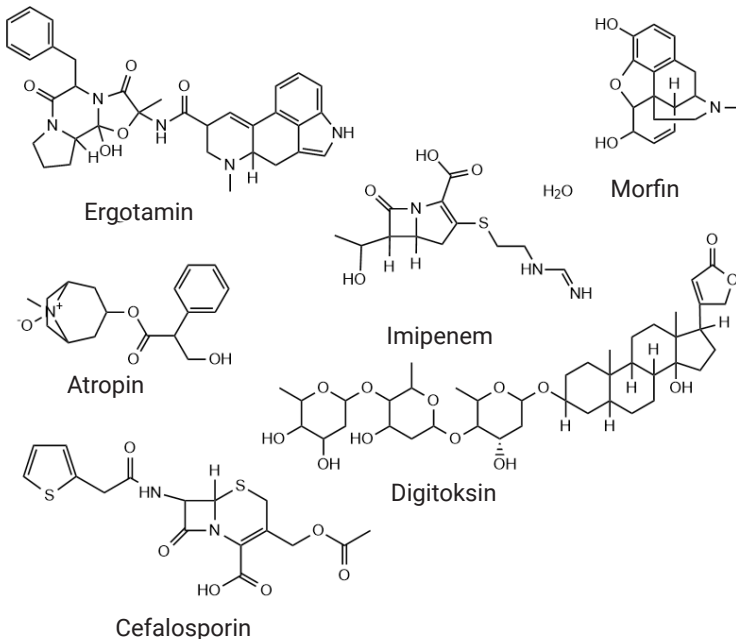
NCE) kedua sebagai molekul obat adalah produk bahan alam. Sebelum berkembangnya teknik *High-throughput screening*/HTS dan era pasca genomik, lebih dari 80% senyawa obat adalah produk bahan alam atau terinspirasi oleh molekul yang berasal dari sumber alami (termasuk analog semisintetik). Ada berbagai contoh pengembangan obat baru dari sumber tanaman. Morfin diisolasi dari opium yang dihasilkan dari potongan polong biji tanaman poppy (*Papaver somniferum*) sekitar 200 tahun yang lalu. Setelah Perang Dunia Kedua, skrining besar-besaran dilakukan terhadap mikroorganisme untuk menemukan antibiotik baru, terinspirasi oleh penemuan penisilin. Beberapa obat yang dikembangkan dari sumber alami tidak diragukan lagi telah merevolusi pengobatan seperti antibiotik (misalnya, penisilin, tetrasiklin, eritromisin), antiparasit (misalnya, avermectin), antimalaria (misalnya, kina, artemisinin), senyawa pengontrol lipid (misalnya, lovastatin dan analog), supresan untuk transplantasi organ (misalnya, siklosporin, rapamycins), dan obat antikanker (misalnya, paclitaxel, irinotecan). Berikut secara lebih detail dijelaskan arti penting bahan alam dalam pengembangan obat.



Gambar 2.2. Tahapan pengembangan obat dari bahan alam (tanaman)

Bahan alam memegang peranan penting dalam penemuan dan pengembangan obat yang meliputi:

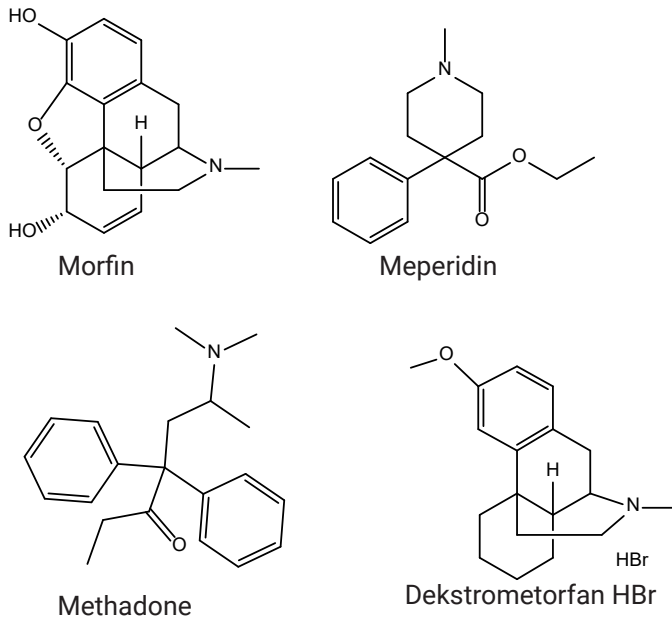
1. Bahan alam menyediakan senyawa obat-obatan penting yang sulit atau tidak mungkin dibuat secara sintetis di laboratorium. Isolat dari bahan alam selanjutnya dapat dilakukan proses semi-sintesis atau proses pemurnian. Contoh senyawanya adalah alkaloid dari opium seperti morfin, alkaloid ergot, dan alkaloid dari golongan Solanaceae, glikosida jantung, senyawa antibiotik, serum, dan vaksin.



Gambar 2.3. Beberapa obat-obatan yang masih tergantung pada bahan alam dalam produksinya

2. Bahan alam menyediakan struktur kerangka dasar obat yang nantinya dapat dimodifikasi di laboratorium untuk menghasilkan senyawa yang lebih aktif dan kurang toksik. Sebagai contoh, senyawa morfin yang diisolasi dari opium (*Papaver somniferum*) memiliki aktivitas analgetik yang sangat kuat namun memiliki efek samping yang cukup besar seperti menurunkan fungsi pernapasan, muntah, mual, dan tekanan darah rendah. Selain itu, morfin bersifat adiktif dan rentan untuk disalahgunakan. Di laboratorium, morfin dapat dimodifikasi strukturnya sehingga menjadi kurang toksik. Morfin dapat dimodifikasi menjadi meperidin, methadone, yang

ketoksikannya berkurang dibandingkan dengan morfin, atau dirubah menjadi dekstrometorfan HBr yang tidak lagi memiliki aktivitas analgetik tetapi memiliki aktivitas antitusif (obat batuk).

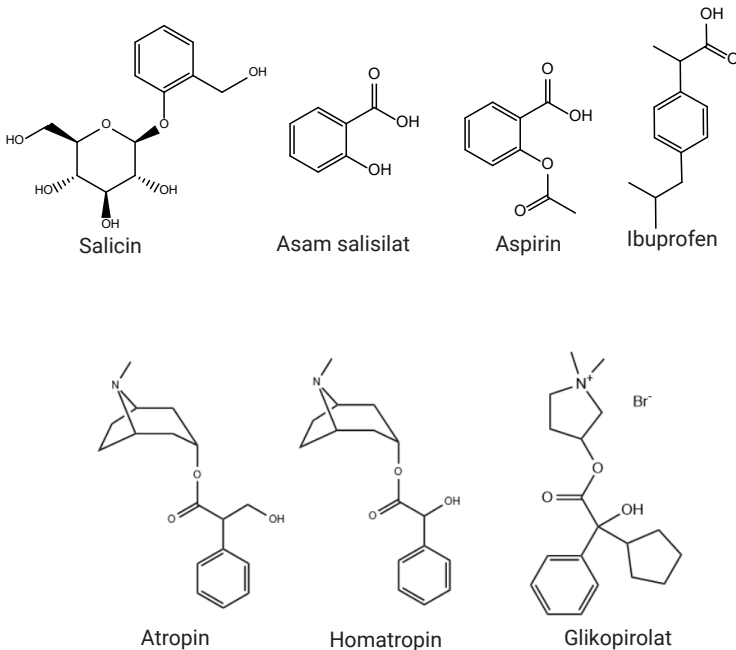


Gambar 2.4. Struktur senyawa morfin dan turunannya

3. Bahan alam sebagai dasar pembuatan struktur obat merupakan prototipe atau model untuk sintesis obat dengan aktivitas yang mirip dengan bahan alam tersebut. Sebagai contoh, senyawa salicin diisolasi dari tanaman Willow (*Salix alba*) yang memiliki efek antiinflamasi dan antipiretik. Senyawa salicin dalam metabolisme lebih lanjut akan menjadi asam salisilat yang kemudian dijadikan sebagai model untuk penemuan aspirin dan juga ibuprofen. Aspirin dan ibuprofen juga memiliki aktivitas sebagai analgetik dan antipiretik tetapi aktivitasnya lebih baik dibandingkan dengan asam salisilat.

Contoh yang lain yaitu atropin, suatu alkaloid tropan yang diisolasi dari *Atropa belladonna* dan beberapa golongan Solanaceae seperti kecubung (*Datura* sp.). Atropin merupakan senyawa yang bersifat antikolinergik yang digunakan untuk mengobati beberapa kelainan saraf, keracunan pestisida, kadang digunakan untuk mengobati jenis detak jantung yang lambat, dan untuk mengurangi produksi air liur selama operasi. Reaksi efek samping dari atropin pada jantung diantaranya fibrilasi ventrikel, dan takikardia supraventrikular atau

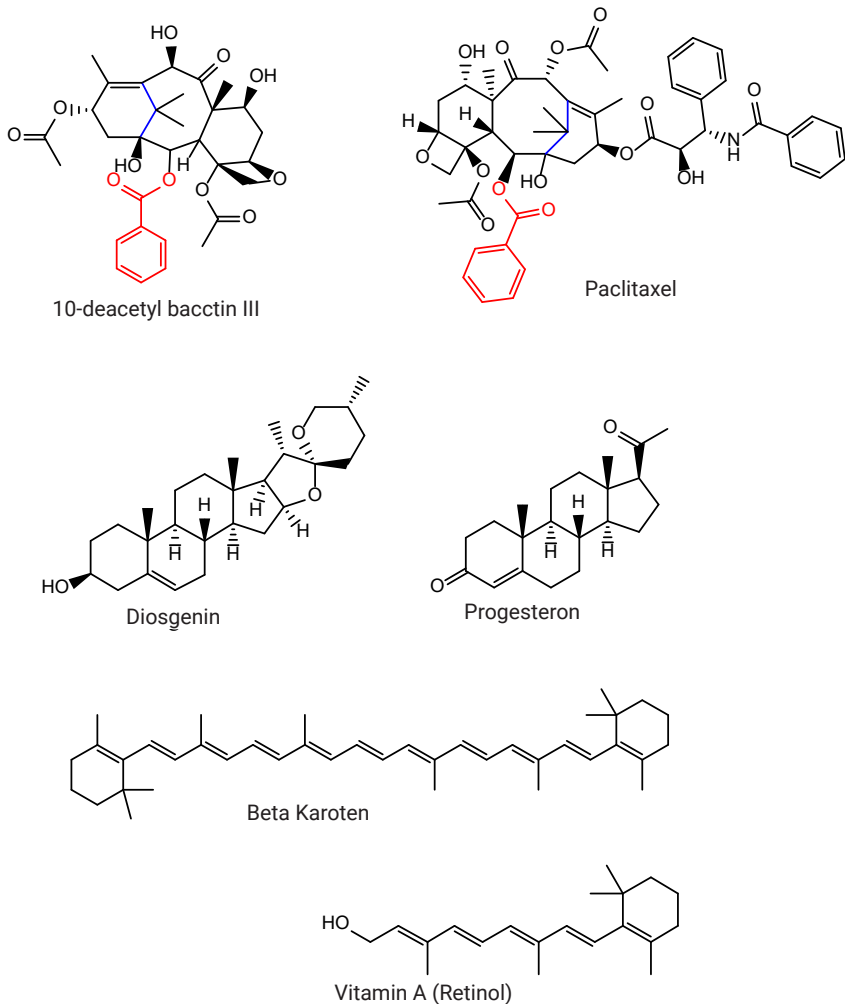
ventrikel. Selain itu atropin juga mengakibatkan pusing, mual, penglihatan kabur, kehilangan keseimbangan, pupil melebar, fotofobia, mulut kering dan berpotensi menyebabkan kebingungan ekstrem dan mengigau. Hal ini karena atropin mampu melewati sawar darah-otak. Karena sifat halusinogen inilah beberapa orang menggunakan tanaman penghasil atropin seperti kecuubng untuk disalahgunakan. Modifikasi atropin menghasilkan homatropin dan glikopirolat. Homatropin kurang poten dibandingkan atropin dan memiliki durasi kerja yang lebih pendek. Golongan glikopirolat seperti glikopironium bromida digunakan sebelum operasi untuk mengurangi sekresi saliva, trakeobronkial, dan faring. Sediaan inhalasi glikopironium digunakan untuk mengobati penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Baik homatropin dan glikopironium tidak menembus sawar otak sehingga toksisitasnya lebih rendah dibandingkan dengan atropin.



Gambar 2.5. Struktur senyawa salicin dan atropin beserta derivatnya

- Beberapa bahan alam sebagai kerangka dasar penyusun obat baru (*building blocks*). Apabila bahan alam menunjukkan aktivitas farmakologi yang lemah atau tidak aktif, tetapi sulit untuk disintesis, dapat dimodifikasi secara semisintesis menjadi senyawa yang lebih

poten (Shah & Seth, 2010). Sebagai contoh, produksi alami paclitaxel/taxol (obat anti kanker) dari *Taxus* sp. terbukti tidak ramah lingkungan dan tidak layak secara ekonomi. Dalam biosintesisnya, taxol dibentuk dari prekursornya yaitu 10-deacetylbaccatin III (10-DAB) dan asetil CoA sebagai substrat alami, untuk membentuk baccatin III. Sekarang, produksi paclitaxel dilakukan secara semisintesis dan sintesis dengan menggunakan 10-DAB di laboratorium (Lin *et al.*, 2018). Contoh senyawa yang lain adalah diosgenin sebagai sumber progesteron (untuk kontrasepsi) dan juga beta karoten sebagai sumber retinol.



Gambar 2.6. Beberapa senyawa yang diproses secara semisintesis untuk menghasilkan senyawa yang poten

2.3 Sumber Produk Bahan Alam

Bahan alam tidak hanya diperoleh dari tanaman saja melainkan dari spesies lain seperti jamur, bakteri, hewan, atau bisa berupa mineral yang dapat dieksplorasi dari daratan ataupun dari laut (bahari). Golongan jamur dan bakteri menghasilkan senyawa-senyawa penting seperti antibiotik, anti-inflamasi, antikolesterol, dan obat anti kanker. Hewan dapat digunakan sebagai sumber hormon seperti hormon pertumbuhan, insulin, ataupun sebagai sumber serum untuk pengembangan penelitian sistem imun. Mineral seperti sulfur, besi, dan kalsium yang diperoleh dari alam digunakan untuk mengobati penyakit kulit, meningkatkan fungsi pencernaan, dan meningkatkan kekuatan tulang. Selain itu, mineral digunakan juga dalam pengembangan obat salah satunya sebagai katalis maupun reagen dalam identifikasi senyawa tumbuhan obat.

2.4 Klasifikasi Obat Bahan Alam

Diperkirakan terdapat 390.800 spesies tanaman di dunia yang terdiri dari 300 famili dan 10.500 genus. Sementara itu untuk hewan, terdapat sekitar 80.500 vertebrata dan 6.755.830 invertebrata. Tanpa adanya teknik penggolongan akan sulit sekali untuk mempelajari, mengamati, dan juga meneliti spesies tersebut, terutama spesies untuk pengembangan bahan baku obat. Berikut diuraikan beberapa teknik klasifikasi dalam mempelajari produk bahan alam.

2.4.1 Klasifikasi alfabetik

Klasifikasi ini biasanya digunakan dalam penulisan monografi obat bahan alam, seperti dalam Monografi WHO, British Pharmacopoeia, USP, Farmakope Herbal, dan Materia Medika yang umumnya berupa simplisia dari tanaman. Pemerian tanaman obat disusun berdasarkan abjad untuk memudahkan dalam pencarian referensi.

Kelebihan

Metode ini memberikan kemudahan dalam mencari referensi untuk mempelajari tanaman obat.

Kekurangan

Metode yang dipakai dalam mengurutkan nama biasanya mengacu pada nama umum atau nama daerah sehingga kadang membingungkan

terutama ketika kita tidak familiar dengan nama daerah suatu tanaman. Selain itu, metode ini tidak memberikan gambaran hubungan antara obat satu dengan obat yang lain.

2.4.2 Klasifikasi taksonomi

Dalam metode ini, obat dikelompokkan berdasarkan asalnya, spesies penghasil, genus, famili, orde, dan kelasnya. Metode ini memberikan klasifikasi secara tepat karena memberikan gambaran tanaman dengan detail, bagian yang digunakan, kandungan kimia, dan aktivitas biologinya.

Kelebihan

Perincian tanaman bisa dilakukan dengan tepat sesuai kaidah taksonomi sehingga tidak ada kesalahan dalam identifikasi tanaman.

Kekurangan

Metode klasifikasi ini melibatkan pengetahuan botani dasar yang mulai jarang dipelajari oleh mahasiswa farmasi sehingga sistem ini tidak populer. Selain itu, deskripsi taksonomi yang menggunakan Bahasa latin menjadi kurang praktis dalam pengenalan bahan baku obat.

2.4.3 Klasifikasi morfologi

Pada sistem ini, obat dikelompokkan berdasarkan morfologi atau karakteristik luar dari tanaman atau hewan yang digunakan sebagai sumber simplisia. Contoh penggolongannya sebagai berikut;

Daun: digitalis, eucalyptus, mint, hyocyamus, belladonna, teh.

Kulit batang : cascara, cassia, chincona, cinnamon.

Bunga: cengkeh, kenikir (pyrethrum), saffron, dan chamomille

Buah: anis, adas, kulit buah jeruk, mengkudu, buah sena, asam jawa, merica

Biji: almon, kedawung, *linseed* (rami), *fenugreek* (kelabet)

Akar dan rhizoma: dioscorea (gadung), calamus, bawang, jahe, kunyit

Tanaman dan herba: ergot, sambiloto, meniran, thymi

Latex: opium, papain

gel: aloe

ekstrak kering: agar, alginat, pektin

Wax (lilin): Beeswax, Spermaceti, *Carnauba wax*

Gom: akasia, gom guar (guaran), sterculia, tragakan

Minyak menguap: turpentin, anis, coriander, peppermint, rosemary, sandalwood , cinnamon, lemon, caraway (jintan), minyak cengkeh, minyak eukaliptus, *nutmeg* (pala), camphor.

Minyak dan lemak: arachis (minyak kacang), castor (jarak), kelapa, biji kapas, olive (zaitun) sesame (wijen), almon, teobroma (minyak biji coklat), *cod liver* (hati ikan kod)

Produk hewani: beeswax, *cod-liver oil*, gelatin, madu (mel), *Shark liver oil*, spermaceti wax, *wool fat*, musk

Minerals: bentonite, kaolin, kiesslguhr, talk.

Kelebihan

Klasifikasi secara morfologi berguna untuk membantu identifikasi simplisia dan mendeteksi pemalsuan. Metode ini lebih praktis terutama untuk mempelajari bahan yang secara kimiawi belum jelas.

Kekurangan

Klasifikasi secara morfologi tidak memberikan hubungan yang jelas antara kandungan kimia simplisia dan aktivitas terapetiknya. Selain itu, sering terjadi pengulangan dalam pengelompokan simplisia.

2.4.4 Klasifikasi berdasarkan aktivitas farmakologi

Metode ini menggolongkan obat berdasarkan aktivitas farmakologi atau menggolongkan senyawa berdasarkan aktivitas biologinya. Metode ini merupakan metode yang paling relevan dan paling banyak dipakai dalam mempelajari bahan alam.

Tabel 2.1. Klasifikasi bahan alam berdasarkan aktivitas farmakologi

No	Aktivitas farmakologi	Contoh
1	Obat untuk gangguan saluran pernapasan atas Ekspektoran Antitusif Bronkodilator	licorice, ivy opium (kodein) ephedra, teh
2	Obat untuk gangguan pencernaan Antiflatulen Laksativ Obat cacing Antiamoeba	jahe sena delima ipekak



3	Obat untuk gangguan saluran saraf pusat Analgetik pusat Analgetik Depresan Stimulant	opium (morphin) lobelia, camphor belladonna, opium, hyocyamus teh, kopi, cokelat
4	Antimalaria	kina, artemisia
5	Antireumatik	jahe, daun sendok
6	Antikanker	taxus, vinca, mahkota dewa

Kelebihan

Sistem ini dapat memberikan gambaran obat pengganti apabila obat lain dalam golongan aktivitas yang sama tidak tersedia.

Kekurangan

Beberapa obat memiliki aktivitas yang berbeda pada organ tubuh. Sebagai contoh kinidin yang bersifat antimalaria tetapi juga memiliki aktivitas antiaritmia. Tanaman tapak dara (vinca) memiliki aktivitas menurunkan gula darah tetapi juga memiliki aktivitas menurunkan jumlah leukosit.

2.4.5 Klasifikasi berdasarkan jenis golongan kimia

Tanaman memiliki kandungan kimia yang beragam seperti karbohidrat, lipid, alkaloid, minyak atsiri, alkaloid, dan flavonoid. Simplisia yang memiliki golongan kandungan kimia yang sama dikelompokkan menjadi satu meskipun mereka berasal dari famili berbeda yang memiliki morfologi dan anatomi yang berbeda (Tabel 2.2).

Tabel 2.2. Pembagian bahan alam berdasarkan jenis kandungan senyawa kimia

No	Golongan kimia	Contoh
1	Flavonoid	Seledri, kedelai, sambiloto, mahkota dewa
2	Alkaloid	Vinca, ipekak, cinchona, mahkota dewa
3	Terpenoid	Lavender, mint, kemangi
4	Karbohidrat	Amilum, inulin, agar
5	Minyak atsiri	Minyak cengkeh, minyak kayu putih, minyak lavender
6	Minyak dan Lemak	Zaitun, almond, minyak ikan

Kelebihan

Metode ini merupakan pendekatan yang umum dan populer dalam penelitian terkait bahan alam

Kekurangan

Beberapa tanaman/simplisia memiliki lebih dari satu jenis golongan kimia sehingga harus dimasukkan dalam beberapa kelompok berkali-kali untuk dipelajari. Sebagai contoh, ginsenosida akan dibahas pada golongan terpenoid dan juga golongan saponin.

2.5 Monografi Terkait

Beberapa monografi dan buku standar dijadikan acuan dalam mempelajari dan mengembangkan produk bahan alam. Buku-buku tersebut diantaranya adalah:

1. Monografi WHO
Ada dua monografi tanaman obat yang diterbitkan oleh WHO, yaitu *Monographs on Selected Medicinal Plants* pada tahun 1999 dan 2002. Monografi ini berisi panduan dalam standarisasi obat alam yang dilengkapi dengan penjelasan mengenai kandungan kimia dan aktivitas farmakologinya.
2. Farmakope Herbal Indonesia (FHI)
FHI berisi daftar tanaman obat pilihan Indonesia, yang diterbitkan pada tahun 2008 dan 2011. Selain berisi daftar simplisia obat dan pemerianya, FHI juga berisi standar ekstrak dari simplisia tersebut beserta analisisnya. FHI sangat penting terutama dalam pengembangan produk berupa ekstrak yang nantinya akan diformulasikan ke dalam bentuk sediaan farmasi.
3. Materia Medika Indonesia (MMI)
MMI terdiri dari enam jilid, memuat persyaratan resmi tanaman obat dan simplisia yang dilengkapi dengan gambar tanaman dan simplisia beserta pemeriksaan mikroskopik dan kandungan kimia tanaman.
4. Aturan yang diterbitkan oleh BPOM atau DinKes terkait regulasi obat dari bahan alam
Beberapa referensi terkait diantaranya adalah: PerKa BPOM RI No: HK.00.05.41.1384 mengenai kriteria dan tata laksana pendaftaran obat tradisional, obat herbal terstandar, dan fitofarmaka; PerKa BPOM



RI No 12 tahun 2014 tentang persyaratan mutu bahan baku obat, dan PerMenKes RI No 88 Tahun 2013 tentang Rencana Induk Pengembangan Bahan Baku Obat Tradisional.

2.6 Latihan Soal

1. Jelaskan arti penting tanaman dalam penemuan dan pengembangan obat!
2. Sebutkan sumber bahan obat dari alam!
3. Dalam mempelajari obat dari alam, sebutkan jenis-jenis penggolongan bahan alam!
4. Sebutkan monografi yang digunakan untuk mempelajari dan mengembangkan produk bahan alam!

Bab 3

Jalur Biosintesis Senyawa Bahan Alam

Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 3 ini mahasiswa dapat :

- Menjelaskan definisi dari metabolit primer dan sekunder
- Membedakan antara metabolit primer dan sekunder
- Memberikan contoh metabolit primer dan sekunder
- Memahami keterkaitan biosintesis metabolit primer dan sekunder

3.1 Metabolisme dan Metabolit

Semua organisme melakukan proses metabolisme, yaitu suatu transformasi (perubahan) kimia yang terjadi dalam sel-sel yang sangat penting bagi kelangsungan organisme tersebut. Proses ini meliputi dua hal, yaitu anabolisme, proses pembentukan (sintesis) senyawa kompleks dari senyawa yang lebih kecil/lebih sederhana, dan katabolisme suatu proses degradasi (penguraian) atau pemecahan suatu senyawa yang kompleks menjadi lebih sederhana. Senyawa yang dihasilkan atau senyawa antara yang terbentuk selama proses metabolisme disebut sebagai metabolit. Tujuan utama metabolisme adalah untuk mengkonversi makanan menjadi energi untuk menjalankan proses seluler; mengkonversi makanan/bahan bakar menjadi bahan penyusun protein, lipid, asam nukleat, dan beberapa karbohidrat; dan untuk pembuangan sisa metabolisme. Proses metabolisme difasilitasi oleh enzim yang spesifik sesuai dengan substratnya. Proses metabolisme berlangsung di dalam organela sel umumnya suatu metabolisme berhubungan dengan metabolisme yang lain.

Metabolit pada tumbuhan dapat dibagi menjadi metabolit primer dan metabolit sekunder berdasarkan pada kisaran berat molekul, distribusi spesies, dan perannya bagi tanaman. Metabolit primer adalah senyawa yang dihasilkan oleh semua jenis tanaman, diproduksi untuk pertumbuhan dan perkembangan tanaman. Sebaliknya, metabolit sekunder adalah metabolit yang dihasilkan oleh jenis tanaman tertentu (berarti tidak semua tanaman menghasilkan metabolit sekunder), dan tidak

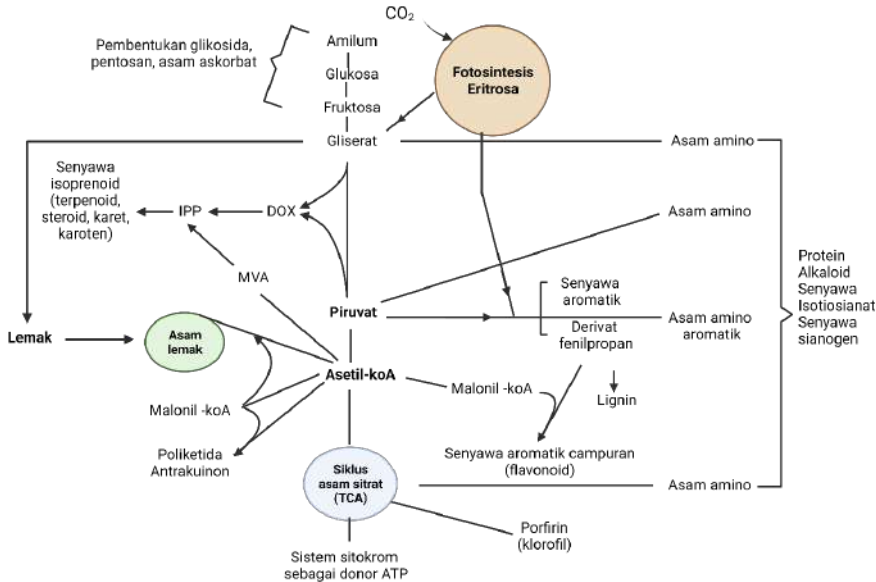
24



Pada gambar 3.1. diperlihatkan organela yang terdapat pada tumbuhan dan beberapa proses metabolisme. Terlihat kloroplas sebagai tempat terjadinya fotosintesis dengan mengubah karbondioksida dan air dengan bantuan cahaya matahari menghasilkan glukosa (heksosa). Glukosa selanjutnya akan masuk ke siklus asam sitrat di mitokondria. Glukosa selanjutnya dapat mengalami polimerisasi, misalnya menjadi amilum atau selulosa. Sementara itu, biosintesis protein terjadi pada ribosom di retikulum endoplasma. Protein dan asam amino berfungsi sebagai protein dan struktur molekuler sebagai unsur pembangun sel. Produk metabolisme disimpan di dalam vakuola atau di dalam apoplas (ruangan di luar membran sel, biasanya untuk transpor air dari akar ke xilem) (Shitan, 2016).

3.2 Jalur Biosintesis Metabolit.

Apabila sel tumbuhan diibaratkan sebagai pabrik yang menghasilkan bermacam-macam produk, maka sel tumbuhan memiliki jalur produksi untuk setiap jenis metabolit yang dihasilkan (Gambar 3.2). Proses metabolisme dibantu oleh adanya enzim spesifik dan seringkali satu jalur biosintesis dapat terhubung dengan jalur biosintesis yang lain.



Gambar 3.2. Jalur metabolisme pada tanaman dan kaitan antara metabolit primer dan sekunder. DOX=deoksisilulose ; IPP= isopentenil pirofosfat ; MVA=asam mevalonat (gambar dimodifikasi dari Trease & Evans 2009)

Pada metabolit primer, gula (glukosa) merupakan produk metabolit pertama yang dibentuk dalam proses fotosintesis. Glukosa selanjutnya akan digabungkan dengan produk metabolit sekunder untuk membentuk glikosida. Dalam rekasi glikolisis, glukosa akan diubah menjadi piruvat yang dalam proses lebih lanjut akan masuk ke jalur metabolit untuk membentuk isopentenil pirofosfat (IPP) dan dimetilalil pirofosfat (DMAPP) untuk membentuk senyawa terpenoid.

Jika tersedia banyak oksigen, maka piruvat akan masuk siklus Krebs dan diubah menjadi asetil ko-A. Asetil ko-A juga dapat dihasilkan dari hasil metabolisme asam lemak melalui siklus asam sitrat. Asam lemak selanjutnya dapat mengalami anabolisme menjadi lipid (minyak atau lemak). Sementara itu, piruvat dalam metabolisme lebih lanjut dengan keterbatasan oksigen akan masuk ke biosintesis asam amino. Asam amino tertentu akan dimetabolisme lebih lanjut untuk membentuk protein, alkaloid, dan senyawa lain.

3.3 Enzim

Metabolisme tanaman membutuhkan berbagai jenis enzim, seperti pepsin, prunase, diastase dan campuran enzim, seperti emulsin dan zymase. Keberadaan enzim dalam pembuatan bahan baku obat dari tanaman harus diperhatikan karena enzim masih bisa bekerja (aktif) walaupun bahan tanaman telah dipanen. Langkah sederhana untuk menginaktivasi enzim setelah pemanenan bahan baku tanaman adalah dengan mengeringkannya. Pengurangan kadar air sampai maksimal 10% cukup untuk menginaktivasi enzim tersebut.

Enzim pada tanaman yang penting diantaranya adalah oksidase, hidrolase, lipase, liase, esterase, dan isomerase. Oksidase (yaitu enzim yang memanfaatkan oksigen molekuler sebagai akseptor) mengubah zat fenolik menjadi kuinon. Oksalat oksidase, flavoprotein yang ada di lumut dan daun tumbuhan tingkat tinggi, mengoksidasi asam oksalat menjadi karbon dioksida dan hidrogen peroksida. Sementara itu, hidrolase berfungsi menghidrolisis gula dan glikosida. Enzim hidrolase diantaranya fructofuranosidase (sukrase atau invertase), laktase, maltase, gentiobiase dan trehalase. Enzim polisakarida diwakili oleh amilase, selulase, lichenase, dan inulase. Di antara enzim penghidrolisis glikosida ada glukosidase atau α -D-glukosida glukohidrolase yang memiliki spesi-

fisitas untuk α -D-glukopiranosida. Enzim penghidrolisis glukosida yang lebih spesifik lainnya adalah yang bekerja pada beberapa glikosida seperti salisin, amigdalin, sinigrin, dan glikosida jantung.

Enzim lain bekerja pada ikatan peptida. Dalam kelompok ini termasuk enzim hewan seperti pepsin, renin, tripsin, trombin, dan plasmin, serta enzim nabati yaitu papain (dari *Carica papaya*) dan ficin (dari *Ficus* sp.). Contoh enzim yang lain adalah: asparaginase yang bekerja pada amida linier yang ditemukan pada akar manis dan banyak tanaman lain; penisilinase yang bekerja pada senyawa amida siklik; enzim dekarboksilase yang berperan dalam biosintesis alkaloid indol monoterpenoid dan alkaloid benzyloquinoline seperti L-triptofan-dekarboksilase dan l-tirosin/l-dopadekarboksilase; IPP isomerase yang penting dalam jalur biosintesis terpenoid; dan kalkon isomerase yang mengkatalisis isomerisasi kalkon menjadi flavanon yang sesuai.

3.4 Latihan Soal

1. Jelaskan definisi dan perbedaan metabolit primer dan metabolit sekunder!
2. Sebutkan contoh metabolit primer dan metabolit sekunder!
3. Sebutkan jenis-jenis enzim pada tanaman berikut substratnya !
4. Apa yang dimaksud dengan jalur biosintesis ?
5. Dari jalur biosintesis manakah senyawa terpenoid dibentuk?

Bab 4

Karbohidrat Dan Senyawa Turunan Gula

Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 4 ini mahasiswa dapat :

- Mengklasifikasikan senyawa golongan karbohidrat
- Menyebutkan contoh monosakarida dan polisakarida
- Menyebutkan contoh-contoh senyawa karbohidrat dan fungsinya dalam bidang farmasi

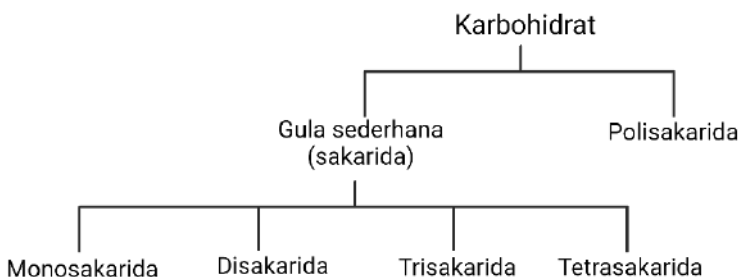
4.1 Pengantar

Sesuai dengan namanya, karbohidrat didefinisikan sebagai sekelompok senyawa yang terdiri dari karbon, hidrogen, dan oksigen di mana dua elemen terakhir dalam proporsi yang sama seperti dalam air dan dinyatakan dengan rumus $(\text{CH}_2\text{O})_n$. Istilah 'karbohidrat' muncul dari kepercayaan yang keliru bahwa zat semacam ini adalah hidrat dari karbon, karena beberapa rumus molekul dari karbohidrat dapat dinyatakan dalam bentuk $\text{C}_x(\text{H}_2\text{O})_y$, misalnya glukosa ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$), sukrosa ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$), dll. Dalam contoh ini, hidrogen dan oksigen memiliki rasio yang sama seperti di air. Tetapi definisi ini memiliki kelemahan tertentu seperti berikut: Pertama, perlu diingat bahwa tidak semua senyawa organik yang mengandung hidrogen dan oksigen dalam proporsi seperti dalam air bukanlah karbohidrat. Misalnya, formaldehid HCHO yang ditulis sebagai $\text{C}(\text{H}_2\text{O})$; asam asetat CH_3COOH ditulis sebagai $\text{C}_2(\text{H}_2\text{O})_2$; dan asam laktat $\text{CH}_3\text{CHOHCOOH}$ ditulis sebagai $\text{C}_3(\text{H}_2\text{O})_3$ bukanlah suatu karbohidrat. Kedua, sejumlah besar karbohidrat seperti ramnosa ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5$), simarosa ($\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$), digitoksosa ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4$), dll, diketahui tidak mengandung proporsi hidrogen terhadap oksigen yang biasa. Terakhir, diketahui juga karbohidrat tertentu yang mengandung nitrogen atau belerang selain karbon, hidrogen dan oksigen, atau gugus kimia lain. Misalnya, karbohidrat bisa mengandung gugus kimia seperti *N*-asetil (misalnya kitin), sulfat (misalnya glikosaminoglikan), asam karboksilat (misalnya asam sialat), dan modifikasi deoksi (misalnya fukosa dan asam sialat).

Karbohidrat adalah salah satu produk pertama yang muncul sebagai hasil fotosintesis. Karbohidrat merupakan komponen utama dari biomassa tanaman dan memiliki fungsi yang bervariasi pada tanaman. Misalnya selulosa merupakan komponen utama dinding sel sehingga memberikan struktur kerangka seluler yang kaku dan amilum (pati) berguna sebagai cadangan makanan yang penting. Karbohidrat dengan berat molekul rendah berbentuk kristal, larut dalam air dan rasanya manis, misalnya glukosa, fruktosa, sukrosa, dll sementara karbohidrat dengan berat molekul tinggi (polimer) bersifat amorf, tidak berasa, dan relatif kurang larut dalam air, misalnya pati, selulosa, dan inulin. Pembahasan mengenai karbohidrat dimulai dengan klasifikasi, dilanjutkan dengan jenis, sumber, dan kegunaannya.

4.2 Klasifikasi

Karbohidrat dapat dibagi menjadi dua kelompok utama, yaitu gula sederhana (sakarida), dan polisakarida yang tersusun dari molekul sakarida menjadi rantai panjang. Gula sederhana dapat dibagi menjadi monosakarida, disakarida, trisakarida, dan tetrasakarida seperti digambarkan pada skema berikut.



Gambar 4.1. Penggolongan karbohidrat

4.2.1 Monosakarida

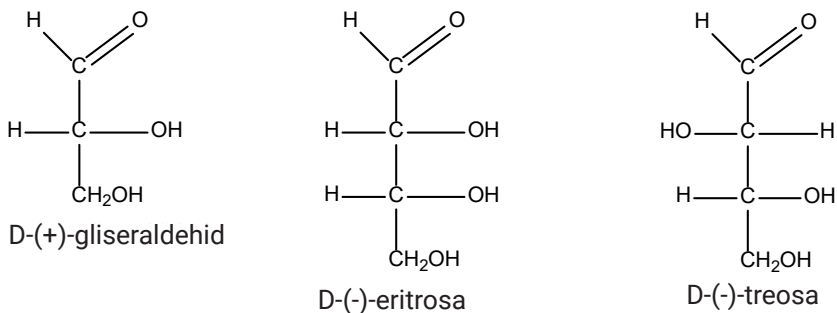
Monosakarida adalah jenis gula yang pada reaksi hidrolisis tidak menghasilkan gula yang lebih rendah lagi. Rumus umum monosakarida adalah $C_nH_{2n}O_n$. Monosakarida dibagi lagi menjadi triosa, tetrosa, pentosa, heksosa, heptosa, tergantung pada jumlah atom karbon yang mereka miliki.

a. Triosa

Triosa mengandung tiga atom karbon, tetapi dalam bentuk fosfat ester, misalnya, gliseraldehid.

b. Tetrosa

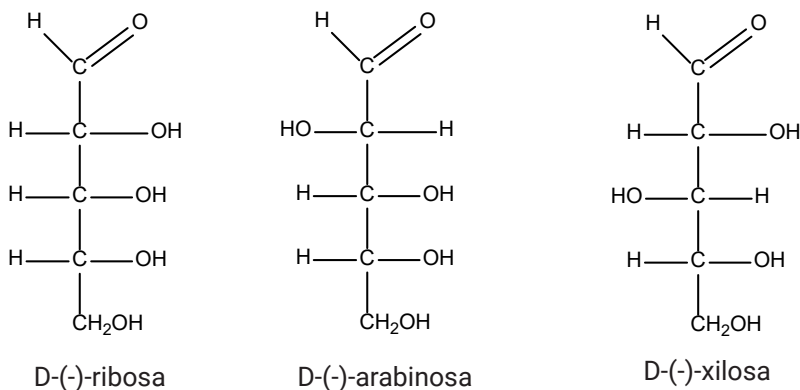
Tetrosa mengandung empat atom karbon, misalnya, eritrosa, dan treosa.



Gambar 4.2. Struktur triosa dan tetrosa

c. Pentosa

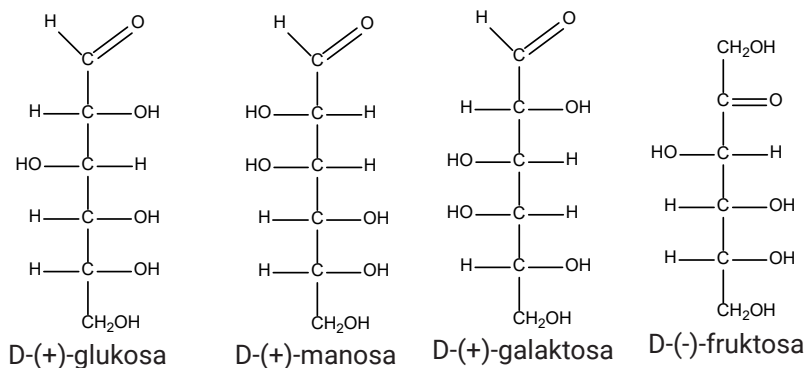
Pentosa sangat umum dijumpai pada tumbuhan dan merupakan produk hidrolisis polisakarida seperti hamiselulosa, lendir dan gom, misalnya, ribosa, arabinosa, dan xilosa.



Gambar 4.3. Struktur pentosa

d. Heksosa

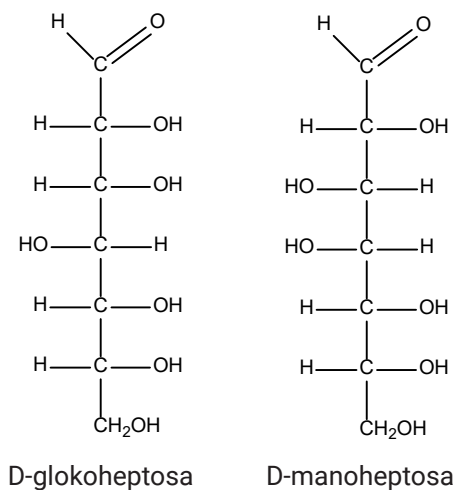
Heksosa adalah monosakarida yang mengandung enam atom karbon dan merupakan karbohidrat yang melimpah pada tumbuhan. Heksosa selanjutnya dibagi menjadi dua jenis yaitu aldosa dan ketosa. Contoh aldosa adalah glukosa, manosa, dan galaktosa sementara contoh ketosa adalah fruktosa dan sorbosa. Heksosa dapat diperoleh dengan hidrolisis polisakarida seperti pati, inulin, dll.



Gambar 4.4. Struktur heksosa

e. Heptosa

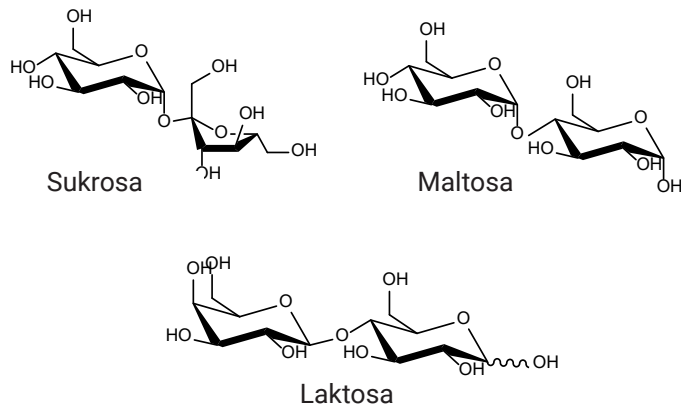
Heptosa mengandung tujuh atom karbon (gambar 4.5). Heptosa sangat penting dalam fotosintesis tumbuhan dan metabolisme glukosa pada hewan. Heptosa jarang diakumulasi pada tumbuhan. Contoh heptosa misalnya glukheptosa dan manheptosa.



Gambar 4.5. Struktur heptosa

4.2.2 Disakarida

Disakarida adalah karbohidrat, yang pada reaksi hidrolisis menghasilkan dua molekul monosakarida. Yang termasuk disakarida adalah sukrosa, maltosa, dan laktosa. Sukrosa apabila dihidrolisis akan menghasilkan glukosa dan fruktosa; maltosa dihidrolisis akan menghasilkan dua molekul glukosa; dan laktosa apabila dihidrolisis menghasilkan glukosa dan galaktosa. Struktur disakarida dapat dilihat pada gambar 4.6.



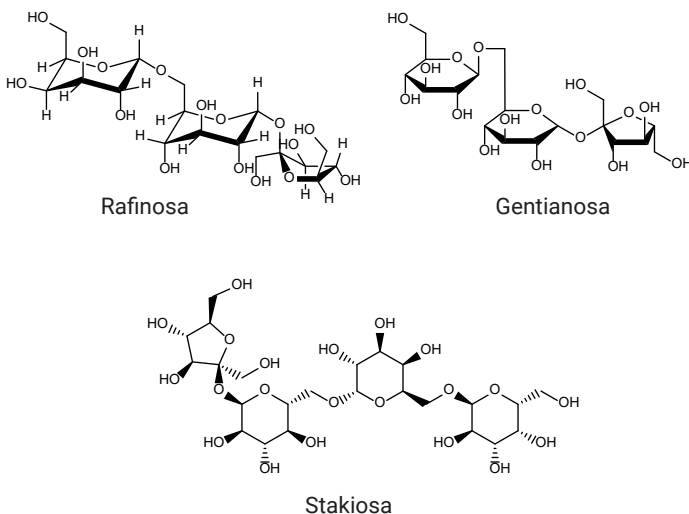
Gambar 4.6. Struktur disakarida

4.2.3 Trisakarida

Seperti namanya, trisakarida akan membebaskan tiga molekul monosakarida pada reaksi hidrolisis. Sebagai contoh, hidrolisis rafinosa akan menghasilkan glukosa + fruktosa + galaktosa dan hidrolisis gentianosa menghasilkan molekul glukosa + glukosa + fruktosa. Struktur rafinosa dan gentianosa dapat dilihat pada gambar 4.7.

4.2.4 Tetrasakarida

Tetrasakarida akan menghasilkan empat molekul monosakarida pada reaksi hidrolisis. Contoh tetrasakarida adalah stakiosa (Gambar 4.7).



Gambar 4.7. Struktur trisakarida dan tetrasakarida

4.3 Polisakarida

Senyawa polisakarida (poli=banyak) merupakan sakarida yang pada proses hidrolisis menghasilkan jumlah monosakarida yang tidak terbatas. Polisakarida terbentuk melalui kondensasi dari monosakarida. Berdasarkan pada jenis produk hidrolisisnya, polisakarida selanjutnya dapat diklasifikasikan sebagai pentosan dan heksosan. Xilan adalah pentosan, sedangkan pati, insulin dan selulosa adalah contoh heksosan. Selulosa tersusun atas unit-unit glukosa yang dihubungkan oleh ikatan α -1,4, sedangkan pati mengandung unit glukosa yang dihubungkan dengan unit α -1,4 dan α -1,6. Poliuronida, gom, dan lendir adalah turunan polisakarida lainnya yang penting dalam pembuatan sediaan farmasi.

4.3.1 Amilum

Amilum (pati) tersusun atas amilosa dan amilopektin. Amilosa terdapat pada amilum hingga 20%, tetapi terkadang tidak ada. Pada dasarnya amilum terdiri dari rantai linier residu glukosa yang terikat melalui ikatan α -1,4. Beberapa ribu unit glukosa membentuk rantai amilosa. Sementara itu, amilopektin merupakan konstituen utama dari sebagian besar pati (lebih dari 80%). Molekul tersebut memiliki rantai bercabang yang masing-masing terdiri dari 20-26 residu glukosa yang terikat melalui ikatan α -1,4. Beberapa ratus rantai amilopektin dihubungkan oleh ikatan α -1,6 glikosidik ke rantai struktur lain yang menghasilkan molekul yang mengandung sekitar 50.000 unit glikosil. Pola percabangan amilopektin di seluruh molekul tidak seragam, sehingga menghasilkan beberapa area yang tampaknya amorf (percabangan tingkat tinggi) dan yang lain mungkin kristal (rantai linier lebih mendominasi dengan sedikit percabangan (gambar 4.8).

Pati diproduksi pada tanaman hijau selama proses fotosintesis dan disimpan dalam berbagai jaringan khusus di dalam tumbuhan seperti akar (*Manihot utilissima*), batang/umbi (spesies *Dioscorea* dan *Solanum tuberosum*), dan biji/biji-bijian (*Zea mays*, *Triticum aestivum*, dan *Oryza sativa*) (Tabel 4.1).

Tabel 4.1. Jenis amilum dan tanaman penghasilnya

Famili	Tanaman penghasil	Jenis amilum
Gramineae	<i>Oryza sativa</i> (padi)	Pati beras
	<i>Zea mays</i> (jagung)	Pati jagung
	<i>Triticum aestivum</i> (gandum/wheat)	Pati gandum
	<i>Hordeum sp.</i> (barley)	Pati barley
	<i>Avena sativa</i> (oat)	Pati oat
	<i>Secale cereale</i> (gandum hitam/rye)	Pati rye
Palmae	<i>Metroxylon rumphii</i> (sagu)	Pati sagu
Musaceae	<i>Musa sp.</i> (pisang)	Pati pisang
Zingiberaceae	<i>Zingiber officinalis</i>	Pati jahe
Cannaceae	<i>Canna edulis</i>	Pati garut
Polygonaceae	<i>Polygonum fagopyrum</i>	Pati soba
Euphorbiaceae	<i>Manihot utilissima</i>	Pati singkong
Solanaceae	<i>Solanum tuberosum</i>	Pati kentang
Convolvulaceae	<i>Ipomoea batatas</i>	Pati ubi manis
Leguminosae	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Pati kacang
	<i>Ervum lens</i>	Pati lentil
	<i>Pisum sativum</i>	Pati kacang polong

Pati tidak larut dalam air dingin dan sebagian besar pelarut organik seperti aseton, alkohol, dan eter. Pati menjadi larut dalam air ketika dispersinya dipanaskan sampai suhu kritis tertentu yang disebut sebagai suhu gelatinisasi. Gelatinisasi merupakan sifat dasar pati yang ditandai dengan perubahan sifat fisika dan kimia. Proses gelatinisasi ditandai dengan pembengkakan yang sangat besar, peningkatan viskositas, dan kelarutan.

Perubahan ini sering disebabkan oleh putusnya ikatan hidrogen di dalam granula pati yang memungkinkan air masuk butiran untuk membuatnya membengkak saat dispersi dipanaskan. Proses gelatinisasi ini sangat penting dalam formulasi sediaan farmasi dan kosmetik (Kunle, 2020).

Dalam sediaan farmasi, pati digunakan sebagai bahan penghancur (*disintegrant*), pengikat (*binder*), pengisi (*filler*), penyerap (*absorbent*), dan pelicin (*glidant*). Sebagai bahan pengikat, pati membantu terbentuknya serbuk massa obat dalam proses granulasi basah yang merupakan langkah penting dalam produksi tablet, kapsul, dan bentuk sediaan padat lainnya. Ukuran dan sifat aliran granul sangat penting untuk menjaga konsistensi berat bentuk sediaan dalam peralatan manufaktur berkecepatan tinggi seperti pada mesin pengempa tablet. Selain itu, fungsi bahan pengikat dalam granul juga berfungsi untuk menghindari variasi dosis yang dapat dihasilkan dari aliran tidak teratur dan segregasi yang buruk. Dalam proses ini, pati digunakan sebagai pengikat cair untuk membuat aglomerat dengan sifat aliran yang baik.

Sebagai bahan penghancur, pati membantu dalam formulasi farmasi untuk mencapai pemecahan bentuk sediaan padat seperti tablet atau granul menjadi partikel yang lebih kecil. Disintegrasi adalah langkah penting dalam proses pelepasan dan penyerapan obat karena memaparkan area permukaan yang lebih besar agar obat lebih mudah dan cepat masuk ke dalam larutan/cairan tubuh. Proses penghancuran dari pati diakibatkan dari sifat mengembang partikelnya dengan adanya air yang menyebabkan terganggunya jembatan padat dan kekuatan pengikat lainnya yang ada dalam bentuk sediaan. Luasnya pembengkakan merupakan fungsi dari sumber atau jenis pati yang mencerminkan proporsi relatif dan konformasi amilosa dan amilopektin dalam pati sehingga pemilihan jenis pati untuk suatu formulasi sangat penting.

Beberapa obat digunakan pada dosis yang sangat rendah sehingga sangat sulit untuk diproses dan dikempa menjadi tablet atau bentuk sediaan lain. Dalam kasus seperti ini, bahan *inert* yang tidak memberikan efek farmakologis dapat dimasukkan ke dalam formulasi untuk menambah bobot sehingga mudah dikempa. Pati berfungsi sebagai pengisi dalam hal ini karena *inert*, tidak berbau, dan mudah dicerna. Pati bersifat higroskopis dan dapat menyerap kelembaban hingga 10-17% pada kondisi atmosfer normal oleh karena itu dapat digunakan sebagai penyerap dalam formulasi obat untuk menjaga serbuk obat tetap kering dan memastikan stabilitas obat karena adanya reaksi hidrolisis dan reaksi kimia serupa



lainnya. Pati juga digunakan sebagai pelicin/glidan karena sifatnya yang licin dan kemampuannya untuk melekat pada permukaan. Aplikasi pati sebagai glidan digunakan dalam formulasi tablet (Kunle, 2020).

Dalam bentuk musilago, pati digunakan sebagai emolien kulit, sebagai basis untuk beberapa enema, dan sebagai penangkal pada pengobatan keracunan yodium. Pada industri makanan dan minuman, sejumlah besar pati jagung diubah menjadi sirup jagung fruktosa melalui proses yang melibatkan hidrolisis dan isomerisasi. Pati juga digunakan untuk membuat plastik yang terdegradasi seperti polivinilklorida dan plastik polietilen yang dapat terurai secara alami. Tepung jagung yang disterilkan digunakan sebagai pelumas untuk sarung tangan ahli bedah. Tepung tersebut telah melalui serangkaian proses fisik dan kimia sehingga tidak menjadi gelatin dengan adanya paparan uap air saat sterilisasi.

Ukuran granula pati juga memiliki pengaruh penting formulasi. Butir pati beras adalah salah satu butir pati terkecil berukuran yang umumnya berukuran 7-9 mm. Hal ini membuat pati beras dipilih untuk produksi bubuk kosmetik dan obat untuk aplikasi topikal. Kecilnya ukuran partikel akan memberikan sensasi sentuhan lembut di kulit, dan saat dioleskan ke kulit, tepung beras menghasilkan efek *mattifying* yang lembut yang juga membantu meminimalkan munculnya garis-garis halus, kerutan, dan noda. Selain itu, tepung beras juga digunakan sebagai bahan untuk sampo kering karena dapat menyerap minyak di rambut dan juga menambah volume rambut dan membuat rambut lebih mudah disikat. Sekitar 1,0 g pati beras memiliki luas permukaan 1,6 m² yang menghasilkan karakteristik adsorpsi dan penyerapan yang sangat besar. Beberapa penelitian juga mengungkapkan potensi penggunaan amilum lain seperti amilum sagu yang potensial untuk digunakan sebagai bedak dan pelumas dalam bahan bedah (Builders & Arhewoh, 2016).

4.3.2 Selulosa

Selulosa merupakan komponen utama dinding sel tumbuhan. Selulosa terbentuk dari polimerisasi glukosa melalui ikatan β -1,4. Kapas penyerap adalah bentuk selulosa yang sangat murni dan telah digunakan sebagai komponen perban atau serat baju. Selulosa dapat dikembangkan menjadi rayon atau lebih umum disebut *viscose*. Serat yang dijadikan benang rayon berasal dari polimer organik, sehingga disebut serat semi sintetis

karena tidak bisa digolongkan sebagai serat sintetis atau serat alami yang sesungguhnya. Bahan awalnya adalah selulosa yang dibuat dari kayu, terutama cemara, atau linter kapas yang digosok dan diputihkan.

4.3.3 Inulin

Inulin ditemukan secara melimpah pada famili Compositae. Inulin tersusun atas rantai linier hingga 50 unit fruktofuranosa dengan ikatan β -1,2 diakhiri oleh satu unit glukosa. Inulin sesuai British Pharmacopoeia diperoleh dari umbi *Dahlia variabilis*, *Helianthus tuberosus*, dan genus lain dari Compositae. Inulin sedikit larut dalam air dingin tetapi mudah larut pada sekitar 70°C tanpa gelatinisasi. Inulin tidak bereaksi dengan larutan yodium dan tidak dihidrolisis oleh enzim mamalia. Sistem cincin furanosa membuat molekul inulin jauh lebih kaku daripada selulosa atau pati. Karena inulin tidak dimetabolisme oleh tubuh dan diekskresikan tidak berubah, injeksi inulin digunakan untuk pengukuran laju filtrasi glomerulus untuk mendeteksi kelainan ginjal. Selain itu, inulin juga banyak digunakan sebagai sumber serat dan sumber prebiotik (prebiotik adalah senyawa dalam makanan yang menginduksi pertumbuhan atau aktivitas mikroorganisme yang menguntungkan seperti bakteri dan jamur dalam usus kita).

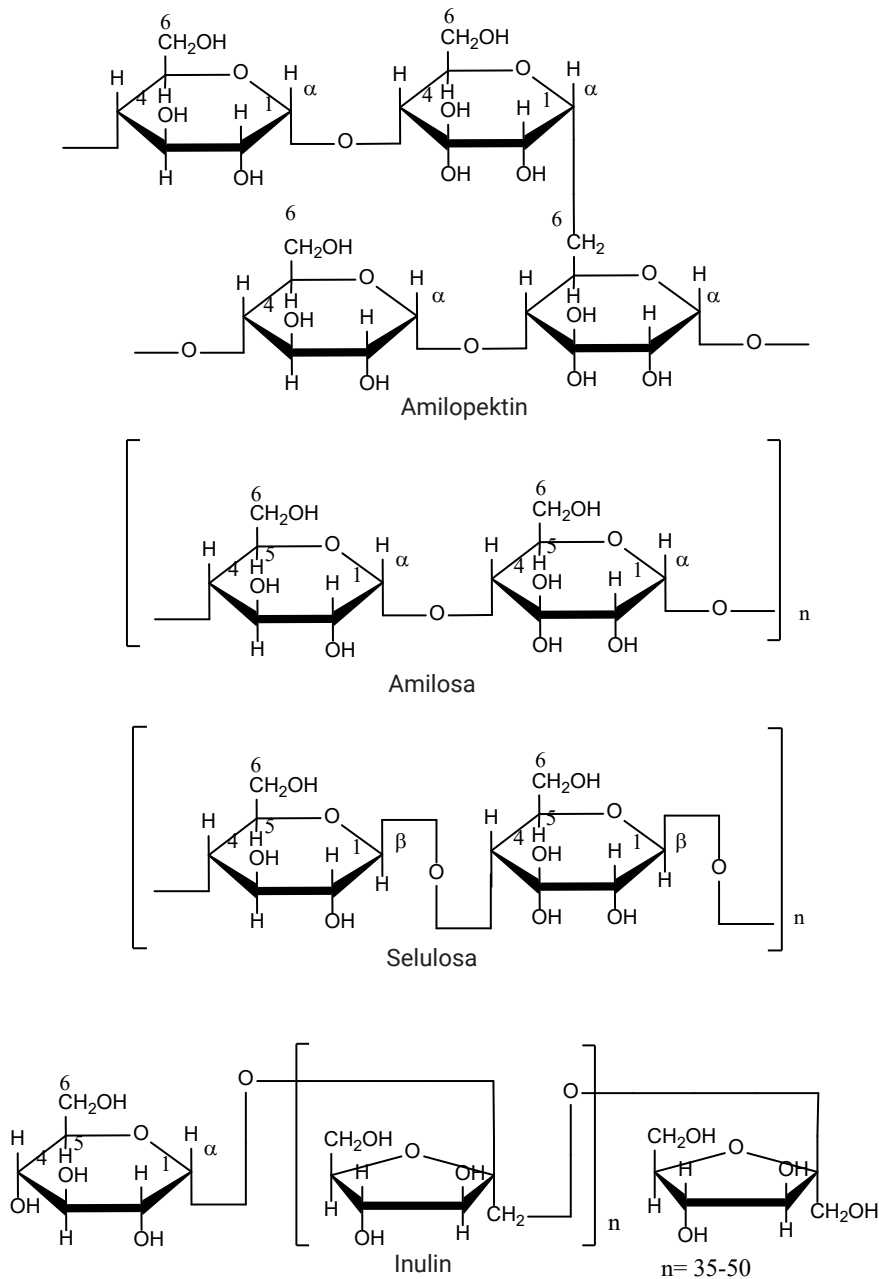
4.3.4 Hemiselulosa (xilan, mannan, dan galaktan)

Nama hemiselulosa sebenarnya kurang tepat karena hemiselulosa bukan komponen selulosa tetapi terbentuk dari unit heksosa dan pentosa. Hemiselulosa bervariasi menurut sumbernya dan dapat diklasifikasikan sebagai xilan, mannan, dan galaktan menurut komponen utamanya.

Ketiga polisakarida ini sulit untuk diisolasi dalam bentuk murni. Pada hidrolisis masing-masing akan menghasilkan xilosa, manosa dan galaktosa. Xilan merupakan komponen utama dinding sel sekunder pada tanaman. Xilan digunakan sebagai sumber serat dan prebiotik. Kandungan utama xilan dapat diubah menjadi xilitol (turunan xilosa) yang digunakan sebagai pemanis alami, membantu mencegah gigi berlubang, dan sebagai pengganti gula pada penderita diabetes.

Dalam industri makanan, mannan memiliki berbagai aplikasi seperti untuk membuat *edible film/coating*, pembentukan gel, agen pengaku, pengubah viskositas, penstabil, peningkat tekstur, penyerap air, sebagai prebiotik dalam produk susu dan roti, bumbu, makanan diet, dan pemutih kopi (Singh *et al.*, 2018).

Galaktan diperoleh dari ekosistem laut (utamanya dari rumput laut merah) dan darat (dari biji *Lupinus polyphyllus* atau biji *Strychnos nux-vomica*). Galaktan memiliki banyak aplikasi sebagai stabiliser, pengatur viskositas, pembentuk gel, dan agen pengemulsi (Delattre, et al., 2011).



Gambar 4.8. Struktur polisakarida

4.3.5 Pektin

Pektin ditemukan berlimpah dalam buah-buahan (misalnya apel, jeruk) dan akar (bit dan gentian) yang disimpan pada lamela tengah dinding sel. Zat induk protopektin tidak larut dalam air tetapi mudah diubah dengan hidrolisis terbatas menjadi asam pektinat (pektin). Pektin dari sumber yang berbeda bervariasi dalam konstitusi kompleksnya, komponen utamanya adalah blok residu asam D-galakturonat yang dihubungkan oleh ikatan α -1,4-glikosidik dan diselingi dengan unit rhamnosa dimana beberapa gugus karboksil mengalami metilasi. Molekul-molekul ini disertai dengan sejumlah kecil senyawa arabinan netral (polimer bercabang dari unit L-arabofuranose terkait α -1,5) dan galaktan (sebagian besar rantai linier unit D-galaktopiranososa terkait β -1,4) (gambar 4.9). Pektin digunakan sebagai agen pengental, stabiliser, dan senyawa pembentuk gel pada produk makanan terutama pada selai.

4.3.6 Asam alginat

Asam alginat adalah heteropoliuronida yang terdiri dari rantai unit asam D-mannuronat terikat pada β -1,4 diselingi dengan unit asam L-guluronat terikat pada α -1,4 bersama dengan bagian yang diselingi oleh dua unit monouronida secara teratur. Dalam asam alginat dari sumber yang berbeda, rasio kedua asam uronat bervariasi dari 2:1 hingga 1:2. Komposisinya dapat bervariasi tergantung sumber biologis (gambar 4.9).

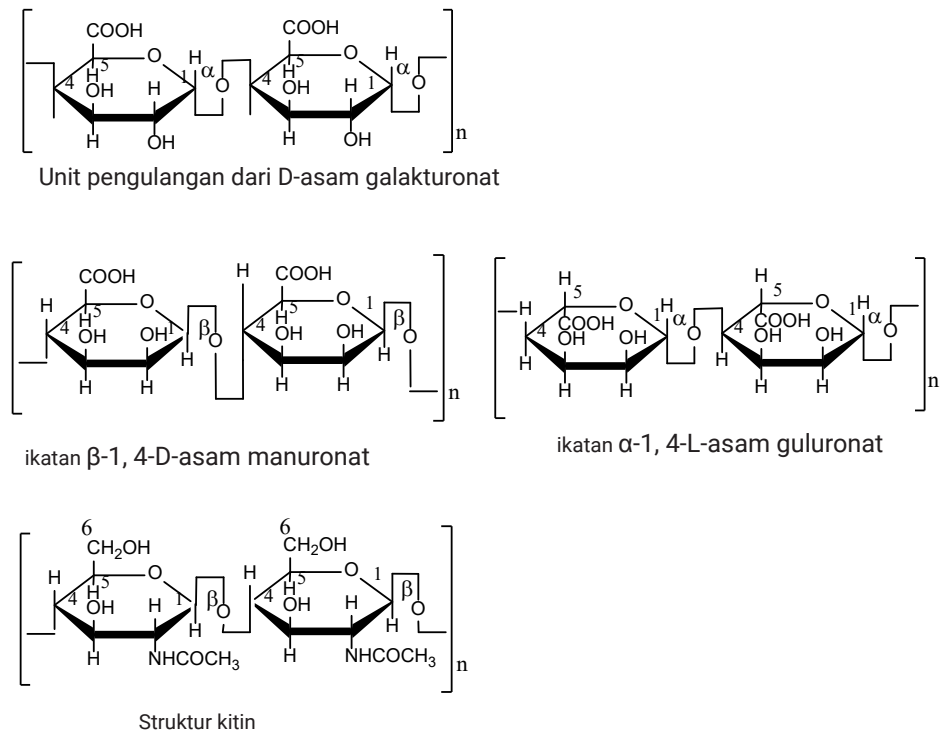
Asam alginat diaplikasikan dalam alat medis berupa kasa/pembalut bedah yang dapat diserap, tidak beracun, dan tidak mengiritasi. Pembalut ini memiliki keunggulan dibandingkan selulosa teroksidasi, karena memiliki tingkat penyerapan yang tinggi, dapat disterilisasi (dan disterilisasi ulang) dengan autoklaf atau panas kering dan memiliki kompatibilitas yang baik dengan antibiotik seperti penisilin. Alginat dapat digunakan secara internal dalam bedah saraf, endaural dan operasi gigi untuk selanjutnya diserap. Lapisan pelindung kalsium alginat juga dapat digunakan dengan mengecat permukaan yang terluka dengan larutan natrium alginat dan kemudian menyempurnanya dengan larutan kalsium klorida. Contoh pembalut hemostatik komersial adalah Kalostat (BritCair Limited) dan Sorbsan (Sterisea - Pharmaplast Limited). Kalostat berasal dari rumput laut *Laminaria hyperborea* dan menghasilkan alginat dengan rasio guluronat:mannuronat 2:1; sementara Sorbsan dibuat dari *Laminaria* dan *Ascophyllum* dengan rasio asam guluronat:manuronat sekitar 1:2 (Trease & Evans, 2009).



Dalam sediaan farmasi dan kosmetik, alginat digunakan sebagai zat penstabil, pengental, pengemulsi, deflokulasi, pembentuk gel dan film. Asam alginat juga digunakan dalam sediaan tablet dan cairan untuk mengontrol refluks gastro-esofagus.

4.3.7 Kitin dan kitosan

Kitin merupakan polimer rantai lurus yang berat molekulnya lebih dari satu juta dan dibentuk sebagai komponen utama eksoskeleton Crustacea seperti udang dan kepiting. Kitosan adalah polisakarida D-glukosamin dipolimerisasi dengan ikatan β -1,4 yang mudah diperoleh dengan deasetilasi kitin (gambar 4.9). Kitin dan kitosan adalah salah satunya polisakarida paling melimpah di alam, kedua setelah selulosa. Turunannya dapat terurai secara hayati, biokompatibel, dan kurang beracun sehingga turunan kitin dan kitosan digunakan sebagai bahan biomedis atau farmasi. Kitin digunakan dalam formulasi sediaan tablet, kapsul, dan sediaan mikro/nanopartikel (Kato *et al.*, 2005).



4.3.8 Gom

Gom seperti akasia dan tragakan, seperti yang ditemukan dalam biji rami, biji psyllium, dan akar marshmallow, ditemukan juga di banyak tanaman, yang biasanya terbentuk dari dinding sel. Gom pada dasarnya adalah poliuronida yang terdiri dari unit gula dan asam uronat.

a. Tragakan

Tragakan adalah eksudat gom kering yang diperoleh dengan menoreh/melukai batang *Astragalus gummifer* dan spesies *Astragalus* lain. Tragakan memiliki kemampuan untuk membentuk gel sehingga tragakan lebih baik kemampuannya sebagai pengental dibandingkan dengan akasia. Pemerian dari tragakan yaitu tidak berbau, memiliki rasa yang tawar dan seperti lendir. Kelarutan dari tragakan yaitu praktis tidak larut dalam air, etanol 95% dan pelarut organik lain. Meskipun tidak larut dalam air tetapi tragakan dapat mengembang dengan kecepatan 10 kali dari masing-masing berat air panas atau dingin menghasilkan koloidal yang kental atau berbentuk semi gel.

Tragakan digunakan dalam bentuk serbuk atau musilago atau campuran serbuk tragakan BP untuk mensuspensikan serbuk yang sukar berdifusi. Bentuk serbuk dan bentuk tetesan tragakan stabil jika disimpan dalam wadah kedap udara. Gel tragakan dapat disterilkan dengan autoklaf. Tragakan yang tidak larut terhidratasi cukup lambat sehingga lebih baik jika didiamkan selama beberapa hari sebelum digunakan untuk meningkatkan viskositasnya. Tragakan memiliki kelebihan yaitu musilago yang dihasilkan tidak terlalu lengket dibandingkan dengan akasia sehingga tragakan ini cocok digunakan untuk sediaan topikal seperti lotion, pasta, dan krim.

Tragakan membentuk larutan yang kental atau gel dengan adanya air. Kekentalan yang diperoleh bergantung pada konsentrasi yang digunakan. Dalam bentuk terdispersi, bubuk tragakan akan terdispersi dalam “*distributing agent*” seperti alkohol, minyak atau gliserol. Jika tragakan digunakan dengan campuran akasia, maka pembawa yang digunakan hanya boleh air atau air-klorofom.

Untuk mengembangkan tragakan dapat dilakukan dengan cara menggerus serbuk tragakan dengan air sebanyak 20 kali jumlah terbuks hingga diperoleh suatu massa yang homogen, kemudian mengencerkannya dengan sisa air. Serbuk getah tragakan cenderung untuk membentuk gumpalan ketika ditambahkan ke dalam air sehingga perlu dilakukan

pengadukan dengan mixer berkecepatan tinggi. Akan tetapi, dispersi dalam air akan lebih baik jika tragakan dibasahi terlebih dahulu dengan zat pembasah seperti etanol (95%), gliserin, atau propilen glikol, sehingga dispersi akan terbentuk secara utuh setelah 1 jam.

b. Gom akasia

Disebut juga dengan gom arab, akasia adalah gom kering yang diperoleh dari batang dan cabang *Acacia senegal* (Leguminosae). Gom akasia berfungsi sebagai penstabil dalam emulsi dan sebagai zat tambahan dalam tablet hisap. Sifat penenangannya digunakan dalam berbagai obat batuk, diare dan tenggorokan tetapi tidak sesuai dengan bahan yang mudah teroksidasi seperti fenol, dan vitamin A dari minyak ikan cod. Gom akasia juga digunakan secara luas dalam produk makanan dan minuman.

4.3.9 Agar

Agar adalah konsentrat koloid kering dari rebusan berbagai ganggang merah, terutama spesies *Gelidium*, *Pterocladia*, dan *Gracilaria*. Produsen utama agar adalah Jepang, Korea, Afrika Selatan, Chili, Spanyol dan Portugal. Sekitar 6500 ton diproduksi setiap tahun, yang sekitar sepertiganya berasal dari Jepang. Genus *Gelidium* menyediakan sekitar 35% dari total sumber bahan.

Dua konstituen utama agar adalah agarosa dan agaropektin. Agarosa adalah polimer galaktosa netral (bebas dari sulfat) yang pada prinsipnya bertanggung jawab atas kekuatan gel agar-agar. agarosa terdiri dari residu alternatif 3,6-anhydro-l-galaktosa dan -d-galaktosa (disakarida yang dikenal sebagai agarobiose). Struktur agaropektin, yang bertanggung jawab atas kekentalan larutan agar-agar, kurang terbentuk, tetapi tampaknya merupakan polisakarida tersulfonasi di mana unit galaktosa dan asam uronat sebagian diesterifikasi dengan asam sulfat. Agarosa murni tersedia secara komersial dan gelnya direkomendasikan untuk elektroforesis, misalnya, protein. Agar digunakan dalam persiapan media kultur bakteri dan jamur, sebagai pengemulsi, dan dapat digunakan untuk mengobati sembelit kronis. Baik agar maupun agarosa banyak digunakan dalam teknik kromatografi afinitas.

4.3.10 Karagenan

Karagenan diperoleh dari alga merah *Chondrus crispus* dan *Gigartina stellata* (Gigartinaceae). Karagenan kaya akan garam halogen, dan

berbeda dari agar karena memiliki kandungan sulfat dan abu yang lebih tinggi. Karagenan digunakan sebagai agen pengemulsi untuk minyak ikan cod dan minyak lainnya, sebagai agen pembentuk sediaan gel, dan sebagai pengikat dalam pasta gigi. Selain itu, karagenan banyak diaplikasikan dalam industri makanan seperti industri kue, es krim, susu, dan saus. Indonesia dan Filipina merupakan negara dengan produksi karagenan terbaik di dunia.

4.3.11 Madu

Madu adalah zat gula yang disimpan oleh *Apis mellifera* dan spesies *Apis* lainnya, di dalam sel-sel sarang lebah. Madu, ketika baru dipanen berupa cairan bening seperti sirup berwarna kuning pucat atau coklat kemerahan. Saat disimpan, madu cenderung mengkristal dan menjadi buram dan granular. Bau dan rasanya sangat tergantung pada bunga yang digunakan dalam persiapannya. Madu terutama digunakan sebagai komponen sirup dan campuran obat batuk. Madu yang diperoleh melalui pengepresan sarang lebah dapat terkontaminasi dengan lilin. Nektar bunga tertentu (misalnya spesies *Eucalyptus*) dapat memberi madu bau dan rasa yang agak tidak enak. Nektar dari *Datura stramonium* dan *Rhododendron* spp. diketahui memberikan madu yang beracun. Langkah-langkah budidaya yang tepat harus diterapkan untuk mencegah penumpukan residu pestisida dan herbisida dalam jumlah yang tidak semestinya dalam madu. Madu digunakan dalam industri makanan seperti permen, kue, dan produk minuman. Beberapa jamu tradisional juga sering dicampur dengan madu untuk memberikan rasa yang manis dan juga mengambil manfaat madu seperti sebagai obat batuk. Madu juga telah diformulasikan sebagai salah satu komponen dalam pembuatan krim untuk penyembuhan luka atau diaplikasikan dalam sediaan kosmetik sebagai masker.

4.4 Latihan soal

1. Sebutkan penggolongan karbohidrat beserta contohnya
2. Apa saja kegunaan amilum dalam bidang farmasi?
3. Sebutkan aplikasi kitin dan kitosand alam sediaan farmasi!
4. Apa manfaat karagenan dan agar dalam bidang farmasi?

Bab 5

Lipid, Minyak, dan Lilin

Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 5 ini mahasiswa dapat :

- Menjelaskan tentang definisi lipid, minyak, dan lilin
- Membedakan antara minyak dan lemak
- Menyebutkan jenis minyak dan lemak yang digunakan dalam bidang farmasi dan kosmetik

5.1 Pengantar

Kata “lipid” berasal dari kata Yunani *lipos*, yang berarti terasa berminyak saat disentuh. Lipid adalah berbagai kelompok senyawa organik yang terdapat pada tumbuhan, hewan, dan mikroorganisme. Lipid adalah kelompok besar senyawa organik yang beragam, larut dalam pelarut organik nonpolar (misalnya eter, kloroform, aseton, dan benzena) dan umumnya tidak larut dalam air. Lipid secara fisiologis memiliki fungsi utama bagi manusia sebagai berikut:

1. Berfungsi sebagai komponen struktural membran biologis.
2. Berfungsi sebagai cadangan energi, terutama dalam bentuk triasilgliserol.
3. Baik lipid dan turunan lipid berfungsi sebagai vitamin dan hormon.

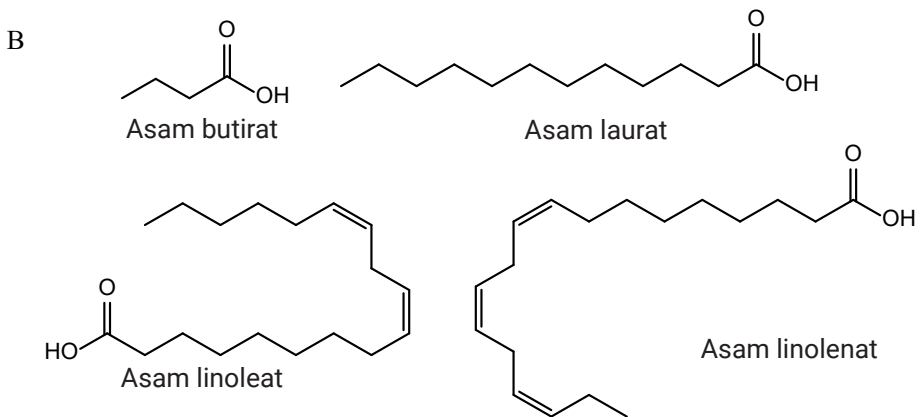
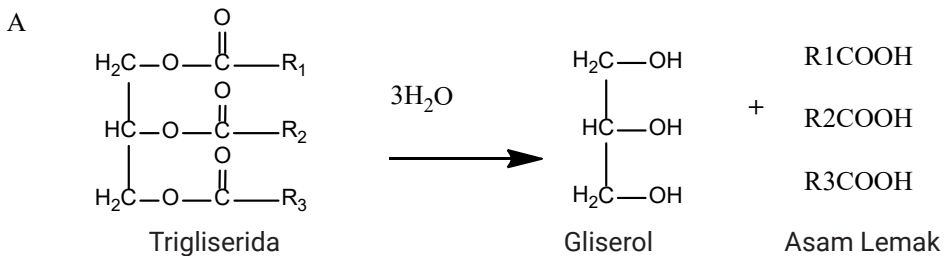
Pada bagian ini, akan dijelaskan zat lipid yang banyak digunakan sebagai eksipien dalam sediaan farmasi dan kosmetik.

5.2 Definisi dan Klasifikasi

Lipid dapat diklasifikasikan berdasarkan komposisi, sifat, dan asalnya yang berbeda. Lipid dapat dikelompokkan ke dalam minyak lemak (untuk membedakan penyebutan dengan minyak atsiri), lemak, dan lilin. Struktur lipid sederhana berupa molekul seperti rantai yang terdiri dari hidrogen, karbon dan oksigen alkohol yang dikenal sebagai gliserol (gliserin) dan asam lemak. Lipid majemuk menghasilkan “zat lain” pada hidrolisis selain

alkohol dan asam lemak, termasuk di dalamnya adalah steroid, vitamin larut dalam lemak, prostaglandin, dll.

Lipid tersusun dari dua jenis molekul, yaitu gliserol (sejenis alkohol dengan gugus hidroksil pada masing-masing dari tiga karbonnya) dan tiga asam lemak yang bergabung dengan sintesis dehidrasi. Karena ada tiga asam lemak yang melekat, lipid disebut juga sebagai trigliserida. Asam lemak ini dapat berupa asam lemak jenuh, asam lemak tak jenuh tunggal atau tak jenuh ganda. Istilah jenuh, tak jenuh tunggal, dan tak jenuh ganda mengacu pada jumlah hidrogen yang terikat pada rantai hidrokarbon asam lemak dibandingkan dengan jumlah ikatan rangkap antara atom karbon (gambar 5.1).

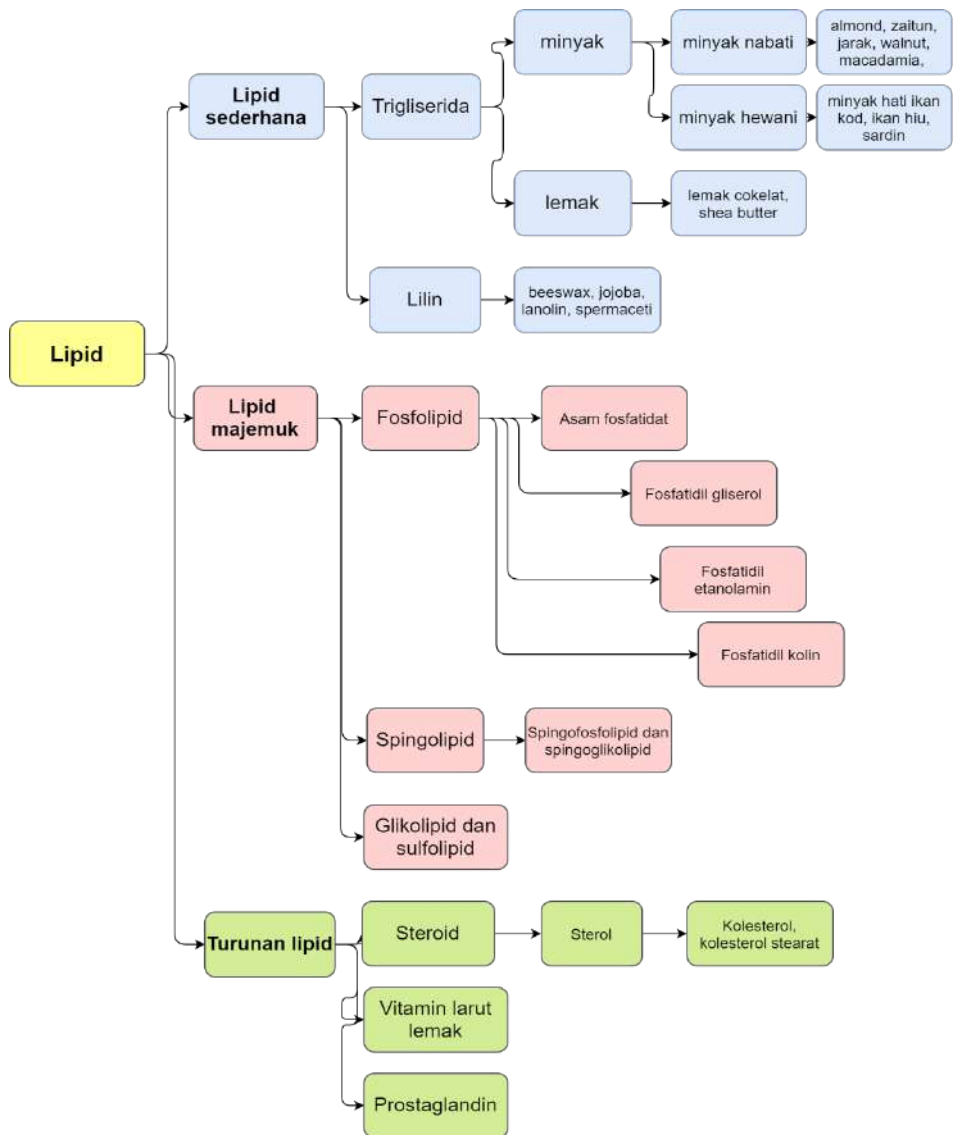


Gambar 5.1. Struktur trigliserida dan asam lemak

A. Struktur trigliserida yang tersusuna atas gliserol dan asam lemak; B. Contoh struktur asam lemak jenuh dan asam lemak tidak jenuh.

Minyak dan lemak dapat diperoleh dari tumbuhan atau hewan. Pada tumbuhan, minyak dan lemak umumnya diperoleh dari biji sedangkan pada hewan diperoleh dari jaringan subkutan (di bawah kulit) dan retro-peritoneal (rongga perut). Minyak dan lemak secara kimiawi sama, yang membedakan adalah wujud fisik dan titik lelehnya. Jika suatu lipid pada suhu 15,5°-16,5°C berupa zat cair disebut minyak, dan jika pada suhu di atas temperatur tersebut berupa padat atau semipadat disebut dengan lemak. Lemak, yang sebagian besar berasal dari sumber hewani, memiliki semua ikatan tunggal antara karbon di ekor asam lemaknya, sehingga semua karbon juga terikat pada jumlah hidrogen maksimum yang mungkin. Karena asam lemak dalam trigliserida ini mengandung jumlah hidrogen maksimum yang mungkin (lemak jenuh), rantai hidrokarbon dalam asam lemak ini, dengan demikian cukup lurus dan dapat tersusun rapat, membuat lemak ini padat pada suhu kamar. Minyak, sebagian besar dari sumber tumbuhan, memiliki beberapa ikatan rangkap antara beberapa karbon di ekor hidrokarbon (lemak tak jenuh) sehingga strukturnya tidak bisa menyatu rapat, membuatnya cair pada suhu kamar.

Secara umum, lipid dapat dikelompokkan menjadi; lipid sederhana (asam lemak), lipid majemuk, dan senyawa turunan lipid (Gambar 5.2). Lipid sederhana berupa molekul seperti rantai yang terdiri dari hidrogen, karbon, dan oksigen alkohol yang dikenal sebagai gliserol (gliserin) dan asam lemak. Asam lemak melepaskan lebih banyak energi ketika dibakar di dalam sel daripada zat lain di dalam sel, namun tidak mudah dibakar seperti halnya gula, oleh karena itu asam lemak disimpan dalam sel sebagai sumber energi cadangan. Lipid majemuk menghasilkan zat lain pada hidrolisis selain alkohol dan asam lemak. Senyawa turunan lipid diantaranya steroid, vitamin larut dalam lemak, prostaglandin, dll.



Gambar 5.2. Pembagian lipid

5.3 Metode Analisis untuk Minyak dan Lemak

Berikut ini adalah parameter yang digunakan untuk menganalisis minyak dan lemak.

1). Bilangan yodium

Bilangan yodium adalah massa yodium dalam gram yang dikonsumsi oleh 100 g lemak atau minyak. Suatu larutan yodium berwarna ungu dan

setiap senyawa kimia yang bereaksi dengan yodium akan mengakibatkan hilangnya warna ungu pada konsentrasi yang tepat. Penentuan bilangan yodium dilakukan dengan teknik Iodometri. Semakin tinggi bilangan yodium menandakan makin banyak ikatan $C=C$ pada lemak/ minyak tersebut, atau minyak tersebut semakin tidak jenuh. Semakin tinggi nilai yodium, semakin besar kemungkinan minyak menjadi tengik.

2). Bilangan penyabunan

Bilangan penyabunan adalah jumlah miligram kalium hidroksida (KOH) yang diperlukan untuk menyabunkan 1 g lemak di bawah kondisi yang ditentukan. Angka ini menunjukkan ukuran berat molekul rata-rata dari semua asam lemak yang ada. Besarnya angka penyabunan tergantung dari massa molekul minyak, yang mana semakin besar massa molekul semakin rendah angka penyabunannya

3). Nilai hidroksil

Bilangan hidroksil adalah jumlah mg kalium hidroksida (KOH) yang diperlukan untuk menetralkan asam asetat yang digabungkan dengan gugus hidroksil, ketika 1 g sampel diasetilasi. Metode yang digunakan untuk menentukan nilai hidroksil menggunakan metode titrasi asam basa.

4). Bilangan ester

Bilangan ester adalah jumlah mg kalium hidroksida (KOH) yang diperlukan untuk menyabunkan ester yang terkandung dalam 1 g sampel minyak/lemak. Metode yang digunakan untuk analisa adalah metode volumetri. Bilangan ester berhubungan dengan bilangan asam dan bilangan penyabunan dimana bilangan ester bisa dihitung sebagai selisih antara bilangan penyabunan dengan bilangan asam.

5). Materi yang tidak dapat disabunkan

Prinsip dalam penentuan materi yang tidak tersabunkan (*unsaponifiable matter*) adalah penyabunan lemak atau minyak dengan cara direbus dengan metode refluks dengan larutan kalium hidroksida dalam etanol. Materi yang tidak dapat disabunkan kemudian diekstraksi dari larutan sabun dengan dietil eter. Pelarut diuapkan kemudian residu dikeringkan dan ditimbang.

6). Bilangan asam

Bilangan asam adalah jumlah asam bebas yang ada dalam lemak yang diukur dengan miligram kalium hidroksida yang dibutuhkan untuk menetralkannya. Ketika gliserida dalam lemak terurai perlahan, nilai bilangan asamnya akan meningkat.

7). Bilangan peroksida

Bilangan peroksida digunakan untuk mengukur ketengikan minyak/ lemak karena proses oksidasi/hidrolisis. Bilangan peroksida adalah ukuran konsentrasi peroksida dan hidroperoksida yang terbentuk pada tahap awal oksidasi lipid. Miliekivalen peroksida per kg lemak diukur dengan titrasi dengan ion iodida. Nilai peroksida tidak statis dan harus berhati-hati dalam menangani dan menguji sampel. Sulit untuk memberikan pedoman khusus yang berhubungan dengan bilangan peroksida dengan ketengikan. Nilai peroksida yang tinggi merupakan indikasi pasti dari lemak tengik, tetapi nilai sedang kemungkinan juga bisa diakibatkan dari pengurangan jumlah peroksida setelah mencapai konsentrasi yang tinggi.

5.4 Lipid dalam Bidang Farmasi

5.4.1 Asam lemak

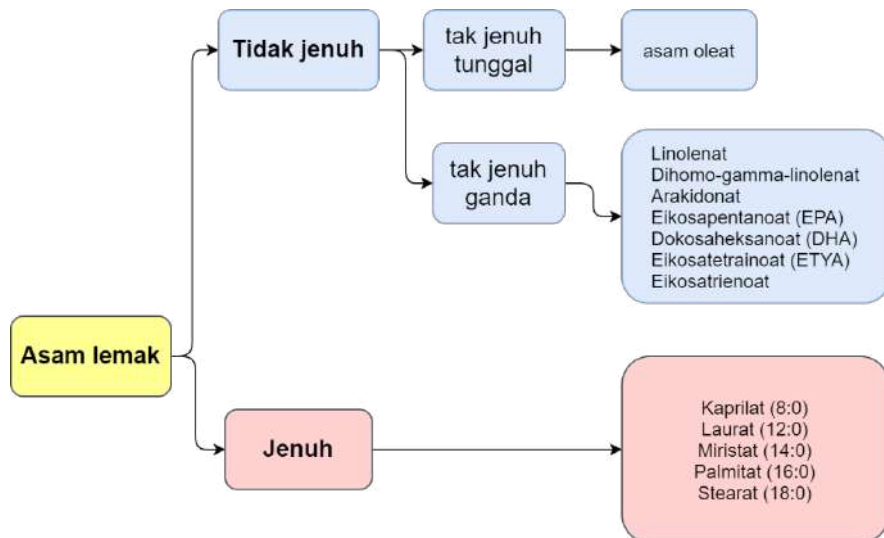
Asam lemak dapat diklasifikasikan menjadi asam lemak jenuh dan asam lemak tidak jenuh (Gambar 5.3). Asam lemak yang hanya mengandung satu ikatan tak jenuh disebut “tak jenuh tunggal” dan yang memiliki lebih dari satu ikatan tak jenuh disebut “tak jenuh ganda” (gambar 5.3).

a. Asam oleat

Asam oleat digunakan dalam formulasi kosmetik dan farmasi sebagai eksipien dalam formulasi topikal dan parenteral. Selain itu asam oleat juga digunakan sebagai agen penambah penetrasi (*penetration enhancer*) dalam formulasi transdermal untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang sukar larut dalam air dalam formulasi tablet, dan sebagai bahan baku untuk salep, krim, dll.

b. Linoleat dan linolenat

Kedua asam lemak ini banyak digunakan dalam produk kosmetik terutama dalam sediaan krim, emulsi, atau emulgel. Keduanya mempengaruhi proses metabolisme di kulit, meningkatkan aktivitas vitamin A dan E dan meningkatkan kelembaban kulit.



Gambar 5.3. Pembagian asam lemak

5.4.2 Minyak

a. Minyak zaitun

Minyak zaitun adalah minyak yang diperoleh dengan teknik pengepresan dari buah matang *Olea europaea* atau buah zaitun dari famili Oleaceae. Zaitun adalah tanaman asli Palestina dan diproduksi secara luas di negara-negara yang berbatasan dengan Laut Mediterania. Spanyol merupakan produsen terbesar minyak zaitun di dunia. Minyak zaitun mengandung gliserida campuran asam oleat (56–85%), palmitat (7–20%), linoleat (3–20%), stearat (1–5%), arakidat (0,9%), palmitoleat (3%), linolenat, eikosanoat, gadoleat, dan asam lignocerat. Konstituen minornya adalah squalene hingga 0,7%, dan fitosterol dan tokoferol sekitar 0,2%.

Terdapat dua jenis minyak zaitun yaitu minyak zaitun biasa (*refined*) dan *virgin olive oil (unrefined)*. Tidak seperti minyak zaitun biasa, *virgin olive oil* diperoleh dengan pengepresan buah zaitun matang lalu minyak yang keluar ditampung. Sementara pada minyak zaitun biasa, minyak telah mengalami proses pemurnian melalui pemanasan atau penambahan zat kimia. Minyak zaitun digunakan sebagai eksipien maupun zat aktif terutama dalam sediaan kosmetik. Minyak zaitun direkomendasikan terutama untuk mencegah beberapa gangguan seperti penuaan tulang, penyakit saluran cerna dan kardiovaskular, arteriosklerosis, diabetes, obesitas, hipertensi, rheumatoid arthritis, kehilangan memori, dan beberapa jenis kanker (Gorini *et al.*, 2019).

Minyak zaitun sebagai eksipien digunakan sebagai pelarut dan pembawa pada sediaan farmasi dan kosmetik seperti sampo dan kondisioner rambut, produk pembersih, krim topikal, lotion, dan produk tabir surya. Minyak zaitun juga digunakan sebagai penambah penetrasi sediaan topikal. Selain itu, kandungan squalene yang serupa dalam sebum manusia dan minyak zaitun menjadikannya bahan alami yang sangat baik dari produk biokosmetik. *Virgin olive oil* mengandung jumlah vitamin E yang tinggi sehingga menghasilkan efek antioksidan dan membantu melawan radikal bebas, yang merupakan penyebab penuaan rambut dan kulit. Minyak zaitun diakui dalam dermatologi sebagai obat yang berguna untuk melawan keriput dan juga digunakan dalam perawatan ibu hamil untuk mencegah *stretch mark*.

b. Minyak jarak

Minyak jarak diperoleh dari biji *Ricinum communis* dan mengandung 80% trigliserida asam risinoleat. Minyak jarak diaplikasikan secara luas dalam bidang industri dan sediaan farmasi. Minyak ini memiliki efek pencakar ringan, fungistatik, digunakan sebagai dasar salep, sebagai *plasticizer*, agen pembasah (*wetting agent*), dan sebagai agen pelumas. Asam risinoleat digunakan dalam krim dan gel untuk kontrasepsi, emolien dalam lipstik, dan sebagai bahan dalam minyak rambut.

Penggunaan utama minyak jarak adalah untuk produksi industri pelapis dan digunakan untuk membuat obat-obatan dan kosmetik di industri tekstil dan kulit, serta untuk pembuatan plastik dan serat. Pada kosmetik, minyak jarak digunakan sebagai kondisioner dan pelarut dalam produk seperti lipstik, riasan mata dan wajah, serta cat kuku. Beberapa kasus adanya dermatitis dari penggunaan lipstik yang berhubungan dengan minyak jarak telah dilaporkan.

Dalam bidang farmasi, minyak ini berfungsi sebagai pembawa (*carrier oil*) dan berguna dalam formulasi sediaan topikal, injeksi intramuskular, dan bentuk sediaan oral padat. Viskositasnya yang tinggi menyulitkan penggunaannya dalam beberapa kosmetik, tetapi melalui etoksilasi dapat diubah menjadi surfaktan non ionik yang memiliki sifat pelarut yang baik untuk minyak. Minyak jarak polietoksilasi digunakan dalam kosmetik sebagai parfum, dalam pembawa beralkohol sebagai pelarut minyak atsiri, dan lotion tangan sebagai pengganti minyak jarak. Minyak jarak terhidrogenasi PEG digunakan dalam *lotion aftershave*, produk pembersih, penyegar kulit, *cologne*, tonik rambut, dan kosmetik lainnya dengan pembawa alkohol. Minyak jarak polietoksilasi (Cremophor®) digunakan sebagai pengemulsi

dan pelarut dalam obat-obatan yang mengandung minyak atsiri, vitamin yang larut dalam lemak, dan zat hidrofobik lainnya. Minyak jarak terhidrogenasi digunakan dalam beberapa bentuk sediaan oral padat dan krim topikal (Azadmard-Damirchi et al., 2018).

c. Minyak almon

Minyak kacang almon manis adalah minyak yang diperoleh dengan pengepresan dari buah matang *Prunus dulcis*. Minyak yang diperoleh berwarna kuning pucat, bening, dengan aroma dan rasa yang sangat ringan, manis, seperti kacang. Minyak almon merupakan minyak pembawa terbaik pada sediaan aromaterapi. Dalam sediaan kosmetik, minyak almon digunakan sebagai pelembab terutama untuk jenis kulit yang terlalu kering dan terbakar sinar matahari, selain berfungsi sebagai antioksidan. Minyak ini merupakan emolien yang baik karena distribusi asam lemak tak jenuhnya yang tinggi namun seringkali menyebabkan masalah ketidakstabilan dalam sediaan kosmetik. Minyak almon banyak digunakan dalam formulasi kosmetik bayi, *lip balm*, krim, dan sabun. Dalam sediaan farmasi, minyak almon digunakan sebagai bahan untuk pembuatan mikrokapsul.

d. Minyak alpukat

Minyak alpukat diperoleh dengan cara mengekstraksi dari buah alpukat (*Persea americana*). Minyak alpukat memiliki karakteristik cairan bening, ringan, dan tidak lengket. Komposisinya didominasi asam lemak tak jenuh tunggal yang memberikan efek stabilitas tinggi terhadap oksidasi. Minyak alpukat memiliki sifat penetrasi cepat ke dalam lapisan kulit dan digunakan sebagai emolien, pelindung kulit, dan memacu regenerasinya. Sediaan kosmetik banyak menggunakan minyak alpukat dalam formulasinya terutama krim dan lotion sabun bayi, dan sabun cukur.

e. Minyak ikan

Minyak ikan laut dihasilkan dari tubuh atau hati ikan. Minyak ikan menyediakan sumber asam lemak omega-3 yaitu asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang ditandai dengan adanya ikatan rangkap, yang posisinya berada pada tiga atom dari gugus metil terminal dalam struktur kimianya. Yang termasuk asam lemak ω -3 adalah ALA (α -linolenic acid), EPA (*eicosapentaenoic acid*), dan DHA (*docosahexaenoic acid*) dimana ALA dihasilkan dari minyak tanaman sementara DHA dan EPA diperoleh dari minyak ikan. Selain itu, minyak ikan juga mengandung DPA (*docosapentaenoic acid*). Minyak ikan diformulasikan ke dalam bentuk sediaan kapsul lunak.

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa asam lemak omega-3 membantu menurunkan kolesterol dan trigliserida darah sehingga membantu mencegah penyumbatan di arteri yang dapat menyebabkan stroke, serangan jantung, dan trombosis. EPA digunakan sebagai obat, karena efektivitasnya dalam mengurangi kolesterol dan lipid netral dalam aliran darah serta meningkatkan sirkulasi darah. DHA merupakan asam lemak esensial untuk otak dan jaringan saraf lainnya sehingga ditambahkan pada sediaan susu formula bayi. Komposisi asam lemak minyak ikan dipengaruhi oleh jenis spesies ikan yang digunakan dan juga musim pemanenan ikan. Ikan yang digunakan untuk sumber minyak ikan diantaranya adalah ikan sarden (*Sardinops sagax*), *dogfish* Laut Hitam (*Squalus acanthias*), atau ikan cod (*Gadus morrhua*) dan spesies *Gadus* lainnya, yang termasuk dalam famili Gadidae.

f. Minyak hati ikan hiu

Minyak hati ikan hiu diperoleh dari hati segar ikan *Hypoprion brevirostris*. Senyawa aktif minyak hati ikan hiu adalah vitamin A yang bervariasi dari 15.000 hingga 30.000 I.U. per gram minyak. Minyak ini juga mengandung gliserida asam lemak jenuh dan tak jenuh. Minyak hati ikan hiu digunakan untuk mengobati xerophthalmia (kekeringan abnormal pada permukaan konjungtiva) yang terjadi karena kekurangan vitamin A dan digunakan sebagai tonik.

5.4.3 Lemak

a. Lemak cokelat

Lemak cokelat atau yang disebut juga dengan mentega kakao adalah padatan putih kekuningan, dengan bau yang menyerupai kakao, rasanya hambar dan menyenangkan, yang umumnya diekstraksi dengan pengepresan dari biji *Theobroma cacao*.

Lemak cokelat memiliki sifat emolien yang sangat baik sehingga digunakan dalam sediaan kosmetik untuk melembutkan dan melindungi tangan serta bibir pecah-pecah. Lemak cokelat digunakan sebagai eksipien dalam salep, bahan *coating* untuk melapisi tablet, dan sebagai basis untuk supositoria.

b. Shea butter

Dikenal juga sebagai mentega karite Afrika, *shea butter* diperoleh dari biji *Butyrospermum parkii* yang tumbuh di daerah Afrika Tengah. *Shea butter* memiliki bentuk seperti pasta lunak atau lemak cair, dengan warna

kehijauan, kekuningan, atau keputihan dengan aroma yang khas. *Shea butter* mentah memiliki sifat antioksidan alami karena mengandung tokoferol. Kandungan lemak tak tersabunkan dalam *shea butter* cukup signifikan dibandingkan dengan minyak lainnya. Senyawa tak tersabunkan ini membantu menjaga kulit tetap muda dengan merangsang jaringan, memiliki efek restrukturisasi pada epidermis, melembabkan rambut kering dan rapuh, serta bersifat antielastase untuk melawan *stretch mark*. *Shea butter* juga memiliki aktivitas pada regenerasi sel dan sirkulasi kapiler untuk membantu penyembuhan luka kecil, kulit pecah-pecah, dan bekas luka pada kulit. *Shea butter* juga dapat mencegah alergi paparan matahari karena berperan sebagai pelindung terhadap sinar UV.

5.4.4 Lilin

Lilin adalah ester yang dibentuk oleh kombinasi asam lemak dengan senyawa monohidroksi alkohol dengan berat molekul tinggi. Di alam, lilin meminimalkan kehilangan air pada tanaman, dan bertindak sebagai *water-proofing* pada hewan. Lilin adalah zat yang keras dan rapuh dengan titik leleh tinggi. Ester lilin yang berasal dari biji jojoba dan minyak ikan paus sperma digunakan dalam beragam produk komersial sebagai pelumas, kosmetik, pelapis lilin padat, dan zat tambahan pada biofuel.

a. *Beeswax*

Lilin lebah adalah lilin murni yang diperoleh dari sarang lebah *Apis mellifera*. Lilin ini memiliki aroma manis yang sama seperti madu. Lilin lebah mengandung mirisin, asam serotat bebas ($C_{26}H_{52}O_2$), mirisil alkohol ($C_{30}H_{61}OH$) yang dibebaskan ketika mirisil palmitat disaponifikasi, asam melisat, beberapa asam tak jenuh dari oleat, seril alkohol, dan hidrokarbon dengan berat molekul tinggi sebesar 12 hingga 13%. Lilin lebah digunakan sebagai eksipien dalam formulasi dengan tujuan meningkatkan viskositas dan konsistensi (kepadatan) sediaan.

b. *Spermaseti*

Spermaseti adalah lilin yang diperoleh dari kepala paus sperma (*Physeter macrocephalus*) yang komposisinya terdiri atas setil palmitat, setil alkohol, dan ester lain yang mengandung alkohol lemak dan asam lemak. Spermaseti berwarna putih, agak tembus cahaya, sedikit tidak beraturan, dan bebas dari ketengikan. Dalam sediaan farmasi dan kosmetika, spermaseti digunakan untuk menambah konsistensi dan tekstur pada sediaan yang mengandung lilin dan salep. Spermaseti banyak digantikan

oleh ester sintetis dengan karakteristik serupa dengan alasan keberlanjutan keanekaragaman hayati.

c. Minyak jojoba

Minyak jojoba merupakan campuran rantai panjang, ester lilin cair yang diekstraksi dari biji semak gurun *Simmondsia chinensis*. Ester cair jojoba memberikan stabilitas oksidatif yang unggul, emolien yang sangat baik dan pelembab yang efektif untuk rambut dan kulit. Sebum manusia dan minyak jojoba hampir identik. Sebum berfungsi melindungi dan melembabkan kulit dan rambut, tetapi dapat berkurang / hilang oleh penggunaan bahan kimia, polutan, paparan sinar matahari, dan proses penuaan, yang mengakibatkan kulit dan rambut kering. Minyak jojoba dapat mengurangi kerutan, mengobati psoriasis, jerawat, dan neurodermatitis, dan mengembalikan vitalitas kulit agar kembali normal dan sehat. Minyak jojoba memiliki kemiripan dengan spermaseti. Akan tetapi, dermatitis kontak dari minyak jojoba telah dilaporkan sehingga penggunaannya harus berhati-hati.

d. Lanolin

Lanolin dikenal juga dengan lemak wol; *Oesipos*; *Agnin*; alapurin; lanolin anhidrat; *Adeps lanae*; dan Laniol. Lanolin adalah campuran kompleks ester asam lemak dan alkohol berbobot molekul tinggi, termasuk alkohol alifatik atau steroid. Lanolin diperoleh dengan menyaring senyawa hasil sekresi jaringan sebaseous (lemak wol) domba. Komponen lipid dari lanolin dapat diekstraksi untuk digunakan secara terpisah dalam banyak formulasi. Alkohol lanolin diekstraksi dengan hidrolisis lanolin yang digunakan untuk membuat emulsi air dalam minyak dengan kemampuan absorpsi hingga 2000 kali beratnya sendiri. Lanolin digunakan sebagai bahan pengikat, penstabil emulsi, kondisioner kulit, kondisioner rambut, dan zat penambah viskositas dalam produk seperti lipstik, *make-up*, produk mata, krim, dan lotion.

Lanolin cair diperoleh dengan fraksinasi lanolin. Lanolin cair tidak berbau, tidak berasa, dan larut dalam minyak mineral, membuatnya berguna dalam produk mandi. Lanolin terhidrogenasi bersifat lebih jenuh dan digunakan sebagai pelarut dalam tabir surya, parfum, obat-obatan, produk rambut, sampo, sabun, deterjen pencuci piring, *lotion aftershave*, *lotion preshave*, lotion astringen dan *cologne*. Lemak wol mudah diserap melalui kulit dan membantu dalam meningkatkan penyerapan bahan aktif namun hal ini dapat memacu alergi kontak pada orang yang hipersensitif (Trease & Evans, 2009).

5.5 Latihan Soal

1. Sebutkan uji untuk menentukan kualitas suatu minyak lemak
2. Sebutkan lipid tumbuhan dan lipid hewani serta aplikasinya dalam bidang farmasi
3. Apa keuntungan menggunakan minyak yang mengandung asam lemak tidak jenuh dalam produk kosmetika?
4. Bagaimanakah mencegah ketengikan dari suatu minyak lemak yang akan diaplikasikan dalam sediaan topikal?

Bab 6

Glikosida

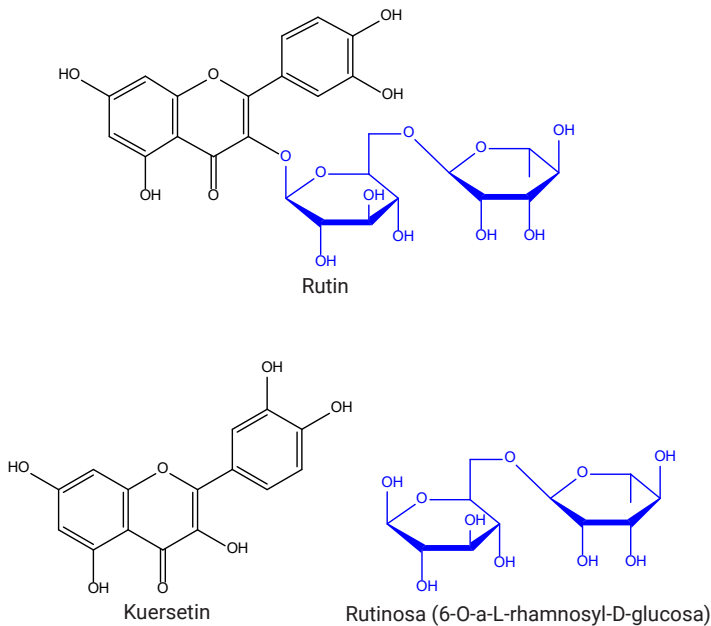
Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 6 ini mahasiswa dapat :

- Menjelaskan tentang definisi glikosida
- Mengklasifikasikan glikosida
- Menyebutkan jenis glikosida berdasarkan jenis aglikon
- Menjelaskan sumber penghasil dan aktivitas farmakologi dari glikosida
- Menjelaskan metode identifikasi glikosida

6.1 Pengantar

Glikosida adalah senyawa yang menghasilkan satu atau lebih gula (glikon) diantara produk hidrolisisnya dan sisanya berupa senyawa bukan gula (aglikon). Gugus gula dikenal sebagai glikon dan gugus non gula sebagai aglikon atau bagian genin dari glikosida. Glikon dapat terdiri dari satu kelompok gula (monosakarida) atau beberapa kelompok gula (oligosakarida). Gula yang ditemukan dalam glikosida mungkin glukosa dan rhamnosa (monosakarida) atau, lebih jarang, gula deoksi seperti cymarosa yang ditemukan dalam glikosida jantung. Ikatan antara glikon dan aglikon disebut ikatan glikosidik, yang bisa dihidrolisis dengan asam encer atau enzim β -glikosidase. Hidrolisis dapat menyebabkan penurunan aktivitas farmakologi dari suatu tanaman obat sehingga reaksi hidrolisis harus dicegah. Metode sederhana untuk mencegah hidrolisis dapat dilakukan dengan cara pengeringan simplisia secara cepat pada suhu rendah.



Gambar 6.1. Struktur glikosida rutin yang terdiri atas kuersetin (aglikon/genin) dan rutinosa (glikon)

Glikosida umumnya berbentuk kristal atau amorf yang larut dalam air atau alkohol dan tidak larut dalam pelarut organik seperti benzena dan eter. Bagian aglikon larut dalam pelarut organik seperti benzena atau eter. Glikosida dapat dihidrolisis oleh air, enzim dan asam mineral. Glikosida umumnya memiliki sifat optis aktif.

Sementara glikosida sendiri tidak mereduksi larutan Fehling, gula sederhana hasil hidrolisis akan bereaksi positif dengan pengendapan tembaga oksida berwarna merah. Gula yang ada dalam glikosida terdiri dari dua bentuk isomer, yaitu bentuk α dan bentuk β , tetapi semua glikosida alami mengandung gula jenis β . Hal ini didukung oleh kenyataan bahwa emulsin dan enzim alami lain hanya mampu menghidrolisis glikosida yang ada pada bentuk beta (Shah & Seth, 2010).

6.2 Klasifikasi

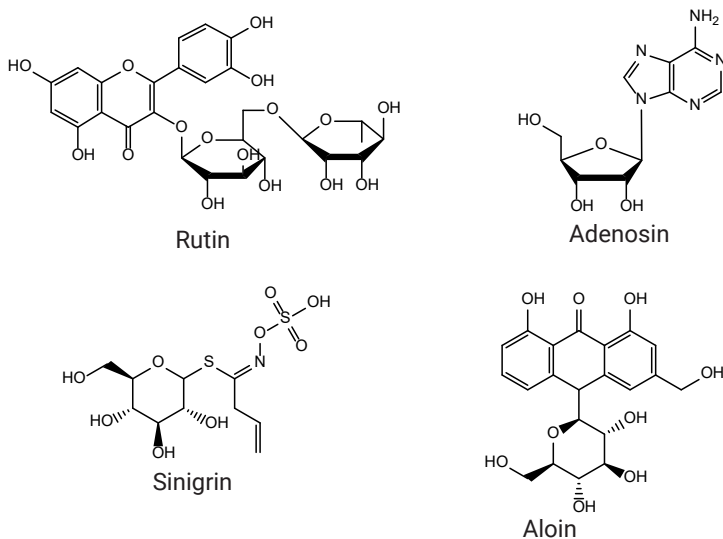
Glikosida bisa dipelajari dengan mengklasifikasikannya berdasarkan beberapa metode.

6.2.1 Berdasarkan gugus glikon

Molekul gula dalam glikosida dapat terdiri dari hanya sebuah glukosa (monosakarida) sampai oligosakarida. Jika gugus gulanya adalah glukosa maka glikosida tersebut disebut glukosida, namun jika bukan glukosa maka tetap disebut glikosida. Sebagai contoh, glukosida adalah glikosida yang memiliki glukosa sebagai satu-satunya komponen gula; pentosida menghasilkan gula seperti arabinosa; rhamnosida menghasilkan metil-pentosa rhamnosa; dan rhamnoglucosida menghasilkan rhamnosa dan glukosa.

6.2.2 Berdasarkan ikatan glikon-aglikon (O, N, C, S glikosida)

Ikatan antara glikon dan aglikon dapat digunakan untuk menggolongkan jenis glikosida. O glikosida adalah glikosida yang ikatan glikon dan aglikonnya diperantarai oleh atom O. N, C, dan S glikosida adalah glikosida yang ikatan antara glikon dan aglikonnya berturut-turut diperantarai oleh atom N, C, dan S. Beberapa contoh glikosida berdasarkan jenis ikatan glikon – aglikon dapat dilihat pada gambar 6.2.



Gambar 6.2. Jenis glikosida berdasarkan ikatan antara glikon-aglikon

6.2.3 Berdasarkan gugus aglikon

Glikosida dapat dikelompokkan berdasarkan jenis kerangka aglikon yang diikat oleh gula. Pembagiannya adalah sebagai berikut:

- a. Glikosida antrakuinon
- b. Glikosida fenolik
- c. Glikosida steroid
- d. Glikosida flavonoid
- e. Glikosida kumarin
- f. Glikosida sianogenik
- g. Glikosida tiosianat
- h. Glikosida saponin
- i. Glikosida steviol
- j. Glikosida aldehyd

Klasifikasi berdasarkan jenis kerangka aglikon merupakan klasifikasi yang paling banyak digunakan karena lebih sistematis dibandingkan dengan dua klasifikasi sebelumnya. Selanjutnya akan dibahas jenis-jenis glikosida berdasarkan kerangka dasar aglikon.

6.3 Glikosida Antrakuinon

Glikosida antrasena banyak ditemukan di berbagai keluarga tanaman dikotil, seperti: Ericaceae, Euphorbiaceae, Leguminosae, Lythreaceae, Polygonaceae, Rhamnaceae, Rubiaceae, dan Verbenaceae. Menariknya, beberapa monokotil famili Liliaceae juga menunjukkan adanya glikosida antrasena. Selain itu, glikosida ini juga hadir dalam varietas jamur dan lumut tertentu. Sejumlah besar glikosida yang memiliki bagian aglikon yang terkait erat dengan antrasena terdapat dalam jumlah yang nyata dalam berbagai zat obat, misalnya: lidah buaya, cascara, frangula, sagrada dan senna. Obat-obatan ini selalu digunakan sebagai katarsis

6.3.1 Contoh senyawa

Senyawa antrakinon dan turunannya seringkali berwarna kuning sampai merah oranye, larut dalam air panas, atau alkohol encer. Antrakinon yang mengandung gugus karboksilat dapat diekstraksi dengan penambahan basa (natrium bikarbonat). Hasil reduksi antrakinon adalah antron dan antranol. Diantron merupakan senyawa dimer tunggal atau campuran molekul antron, suatu aglikon penting pada *Cassia*, *Rheum*, dan *Rhamnus*. Antrakinon tidak hanya memiliki efek stimulan katartika namun dapat juga bersifat sebagai antibakteri, antifungi, dan antitusif.



6.3.2 Simplisia penghasil

a. *Sennae folium, sennae pods (Cassia angustifolia)*

Senna pertama kali digunakan dalam pengobatan Eropa pada awal abad ke-9 atau ke-10 oleh orang-orang Arab. Seorang penduduk asli Mesir Issae Judaeus (850 hingga 900 M) dilaporkan sebagai pelopor dalam membawa dan memperkenalkan obat tersebut ke Mesir dari Mekah. Kandungan terbesar daun senna adalah senosida A dan B. Simplisia *sennae folium* merupakan salah satu komposisi dari beberapa teh pelangsing seperti Herbalax® dan Slimming tea®.



Gambar 6.3. Tanaman dan buah *Cassia angustifolia*

b. *Cascara sagrada*

Cascara sagrada berasal dari bahasa Spanyol yang berarti “kulit kayu suci” merujuk pada tanaman *Rhamnus purshiana* (gambar 6.4). *Rhamnus* adalah nama klasik kuno untuk buckthorn, dan *Purshianus* diambil dari nama seorang ahli botani Jerman, Friedrich Pursh. *Rhamni purshianae Cortex-kaskara* mengandung kaskarosida A,B,C,dan D (O dan C glikosida), aloe emodin, dan krisofanol. Biasanya kulit kayu dikumpulkan dari tanaman yang telah berusia 8–9 tahun.



Gambar 6.4. Tanaman dan bunga *Rhamnus purshiana*

c. *Rhei radix* (Rhubarb)

Simplisia ini diperoleh dari rhizoma dan akar tanaman *Rheum palmatum*, *Rheum officinale*, *Rheum emodi* dan *R. webbianum* (Polygonaceae). Simplisia mengandung krisofanol, aloe-emodin, rhein, emodin, dalam bentuk bebas dan glikosida.

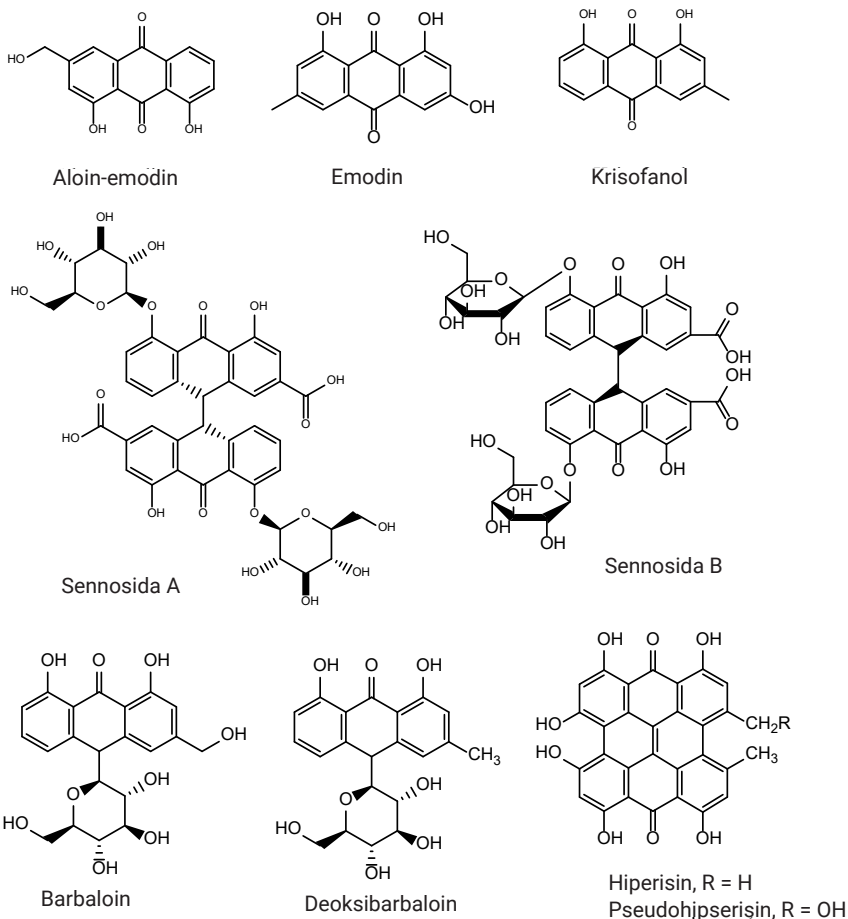
d. Aloe

Aloe merupakan getah yang dikeringkan dari daun beberapa spesies Aloe seperti *A. barbadensis* (Aloe curacao), dan *Aloe ferox* (Aloe cape). Aloe mengandung barbaloin (aloe-emodin C-10 glukosida antron). Aloe sendiri bersifat drastik yang kuat sehingga tidak direkomendasikan sebagai pencahar. Aktivitas dari *Aloe vera* selain sebagai pencahar adalah sebagai anti inflamasi, anti arthritis, anti bakteri, dan hipoglemik.

e. *Hypericum* – *St. John's Wort*

Hypericum terdiri dari herba kering *Hypericum perforatum*, famili Hypericaceae. Simplisia biasanya dikumpulkan pada saat berbunga atau sesaat sebelumnya. Ekstrak komersial dari tanaman ini distandarisasi berdasarkan kandungan senyawa naphthodianthrone, hiperisin. Hiperisin digunakna untuk mengobati depresi ringan dan menengah. *St John's wort* telah dilaporkan memiliki interaksi dengan beberapa obat, dengan mekanisme peningkatan aktivitas enzim sitokrom P450 di hati. Di antara obat-obatan umum yang terpengaruh adalah antikoagulan seperti warfarin, digoxin, agen antidepresan trisiklik, simvastatin dan lain-lain (Crupi et al., 2013). Struktur senyawa glikosida antrakuinon dapat dilihat pada gambar 6.5.





Gambar 6.5. Struktur beberapa senyawa antrakuinon

6.3.3 Identifikasi

Senyawa antrakinon dan turunannya seringkali berwarna kuning sampai merah oranye, larut dalam air panas atau alkohol encer. Antrakinon yang mengandung gugus karboksilat dapat diekstraksi dengan penambahan basa (natrium bikarbonat). Terdapat dua metode untuk mengidentifikasi glikosida antrakuinon dalam sampel:

1. Tes Borntrager

Untuk uji ini, satu gram sampel ditambahkan 5-10 ml HCl encer, lalu dididihkan di atas penangas air selama 10 menit dan selanjutnya disaring. Filtrat diekstraksi dengan CCl_4 /benzena/diklorometana dan ditambahkan larutan amonia dalam jumlah yang sama ke dalam

filtrat dan dikocok. Terbentuknya warna merah muda atau merah pada lapisan amonia menunjukkan adanya gugus antrakuinon.

2. Tes Borntrager yang dimodifikasi.

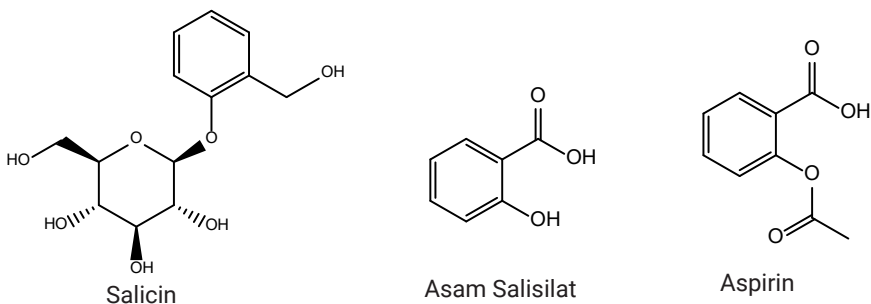
Untuk satu gram sampel, ditambahkan 5 ml HCl encer diikuti dengan 5 ml besi klorida (5% b/v). Campuran dididihkan selama 10 menit pada penangas air, didinginkan, dan disaring. Filtrat selanjutnya diekstraksi dengan karbon tetraklorida (diklorometana) atau benzena dan ditambahkan larutan amonia dengan volume yang sama. Pembentukan warna merah muda hingga merah pada lapisan non polar disebabkan karena adanya antrakuinon. Metode ini digunakan untuk menguji C-glikosida antrakuinon.

6.4 Glikosida Fenolik

Berbagai glikosida fenolik tersebar luas di alam. Telah ditemukan bahwa beberapa glikosida fenol sederhana memiliki bagian aglikon dengan gugus fenolik atau lebih sering dengan gugus alkohol atau gugus asam karboksilat. Kulit pohon willow (mengandung salicin) sebagai antipiretik dan daun bearberry (mengandung arbutin) sebagai antiseptik kemih dan sebagai diuretik telah dikenal dalam dunia pengobatan sejak lama.

6.4.1 Contoh senyawa

Beberapa glikosida fenol yang sering digunakan yang biasa ditemukan dalam tumbuhan seperti: arbutin, gaultherin, salisin, populin, dan glukovanilin. Salicin dirubah menjadi asam salisilat, yang mirip aspirin dengan aktivitas analgetik, antipiretik, dan anti inflamasi.



Gambar 6.6. Struktur salicin, asam salisilat, dan aspirin.

6.4.2 Simplisia penghasil

a. Genus *salix*

Salicin diperoleh dari kulit batang tanaman Willow (*Salix alba*) (gambar 6.7). Salicin adalah glikosida fenolik yang sekarang jarang digunakan tetapi umumnya dianggap sebagai cikal bakal aspirin alami. Komposisi campuran glikosida dalam kulit kayu wilow bervariasi tergantung pada spesies, usia kulit kayu, dan waktu pengumpulan. Glikosida fenolik lain dari wilow adalah salicortin (suatu ester dari salisin) dan salicin yang dietilisasi (fragilin).



Gambar 6.7. Tanaman dan kulit batang *Salix alba*

b. *Arctostaphylos uva-ursi* (bearberry)

Tanaman ini merupakan sumber arbutin, yang mana aglikonnya berupa fenol sederhana yaitu arbutin. Selain digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih, arbutin banyak diaplikasikan sebagai pemutih kulit pada produk kosmetika (Özer *et al.*, 2007). Arbutin digunakan sebagai standar dalam uji antihiperpigmentasi di laboratorium.



Gambar 6.8. Tanaman *Arctostaphylos uva-ursi*

Oc1ccc(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)cc1.O>>Oc1ccc(O)cc1.O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O

Arbutin

Hidrolisis

+ H₂O

hidrokuinon

glukosa

c. Tanin

1. Tannin terhidrolisis

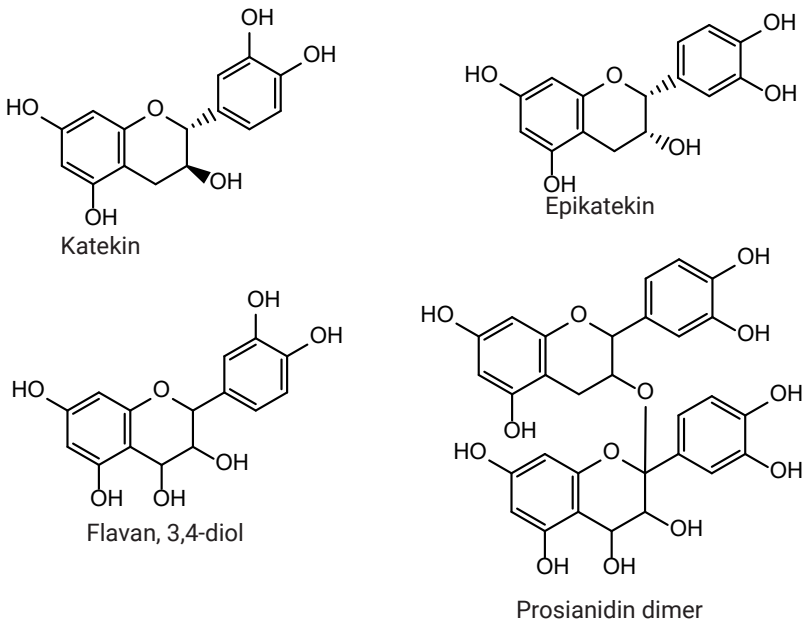
2. Tanin terkondensasi (proantosianidin)

68


pigmen flavonoid dan memiliki struktur polimer flavan-3-ol. Katekin, yang juga terjadi dengan tanin dan flavan-3,4-diol (leucoanthocyanidins) adalah zat antara dalam biosintesis molekul polimer.

Pada penambahan dengan asam atau enzim tanin kental dikonversi menjadi senyawa merah tidak larut yang dikenal sebagai phlobaphene. Phlobaphene memberikan karakteristik warna merah pada banyak obat seperti kulit kayu kina merah, yang mengandung phlobatannin dan produk penguraianya. Pada distilasi kering senyawa ini menghasilkan katekol dan tanin sehingga kadang-kadang disebut tanin katekol. Seperti katekol itu sendiri, larutannya berubah menjadi hijau dengan penambahan FeCl_3 . Beberapa obat (misalnya teh, daun hamamelis dan kulit batang hamamelis) mengandung tanin terhidrolisis dan tanin kental. Berikut simplisia yang kaya akan tanin terkondensasi:

1. Kulit kayu: kayu manis, ceri liar, kina, willow, akasia, ek dan hamamelis
2. Akar dan rimpang: krameria (*rhatany*) dan pakis
3. Bunga: jeruk nipis dan *hawthorn*
4. Biji: kakao, kola, dan pinang
5. Buah-buahan: *cranberry*, anggur (anggur merah), *hawthorn*
6. Daun: hamamelis, *hawthorn*, teh, terutama teh hijau
7. Ekstrak dan sari buah kering: pinang, akasia, dan potongan bakau

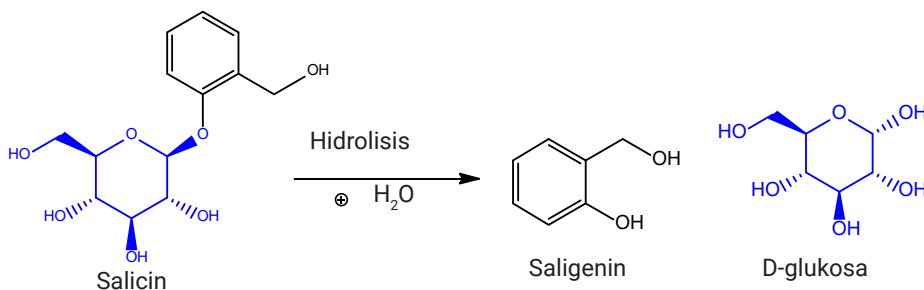


Gambar 6.10. Struktur tanin

Obat yang mengandung tanin akan mengendapkan protein. Tanin berfungsi sebagai antidiare dan telah digunakan sebagai penangkal keracunan oleh logam berat, alkaloid dan glikosida. Aktivitas antitumor teh hijau dan teh hitam sebagai anti kanker disebabkan kandungan epigallocatekin-3-gallat. Jus *cranberry* telah lama digunakan untuk mengurangi infeksi bakteri pada kandung kemih karena kandungan proanthosianidin dengan menghambat perlekatan *E. coli* berfimbria-P pada permukaan sel uroepitel; *Vaccinium* spp. lainnya, termasuk *blueberry* memiliki bioaktivitas serupa pada saluran infeksi kemih.

6.4.3 Identifikasi

Untuk senyawa salicin, penambahan kalium dikromat dan H_2SO_4 dengan pemanasan akan memberikan bau khas salisilaldehid. Hasil hidrolisis salicin menjadi saligenin akan memberikan warna biru dengan penambahan feri klorida (gambar 6.11).



Gambar 6.11. Hidrolisis salicin menjadi saligenin dan glukosa

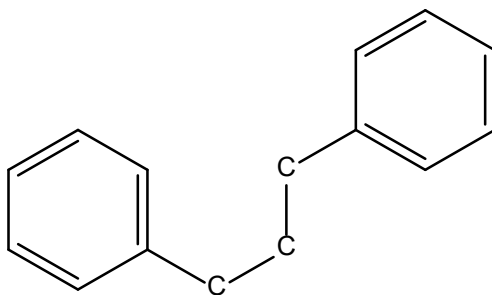
Sementara untuk arbutin, penambahan dengan feri klorida akan menghasilkan warna biru. Selain itu, keberadaan arbutin juga dapat dideteksi dengan membasahi serbuk sampel dengan HCl encer, menghantarkannya dengan hati-hati di atas kaca arloji dengan api kecil dan dengan hati-hati akan terbentuk sublimat berupa kristal hidrokuinon yang dapat diamati di bawah mikroskop.

Uji untuk keberadaan tanin dilakukan dengan uji penyamakan (*tes kulit gold beater*). Kulit gold beater direndam dalam asam klorida 2% dan dicuci dengan air suling. Kemudian ditempatkan dalam larutan ekstrak/sampel selama 5 menit dan dicuci dengan air suling sebelum akhirnya ditempatkan dalam larutan besi sulfat 1%. Jika kulit berubah menjadi coklat atau hitam, berarti sampel mengandung tanin. Uji yang kedua adalah dengan gelatin. Ekstrak diambil sebanyak 1 mL dan dimasukkan

ke dalam tabung reaksi. Kemudian ditambahkan larutan gelatin 1% yang mengandung natrium klorida dan dikocok. Munculnya endapan putih menunjukkan adanya tanin karena sifat tanin adalah mengendapkan protein.

6.5 Glikosida Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa polifenol dengan 15 atom C tersusun sebagai 2 cincin benzena yang dihubungkan oleh 3 atom C alifatik sehingga membentuk kerangka dasar C₆-C₃-C₆ yang dapat digambarkan sebagai berikut:



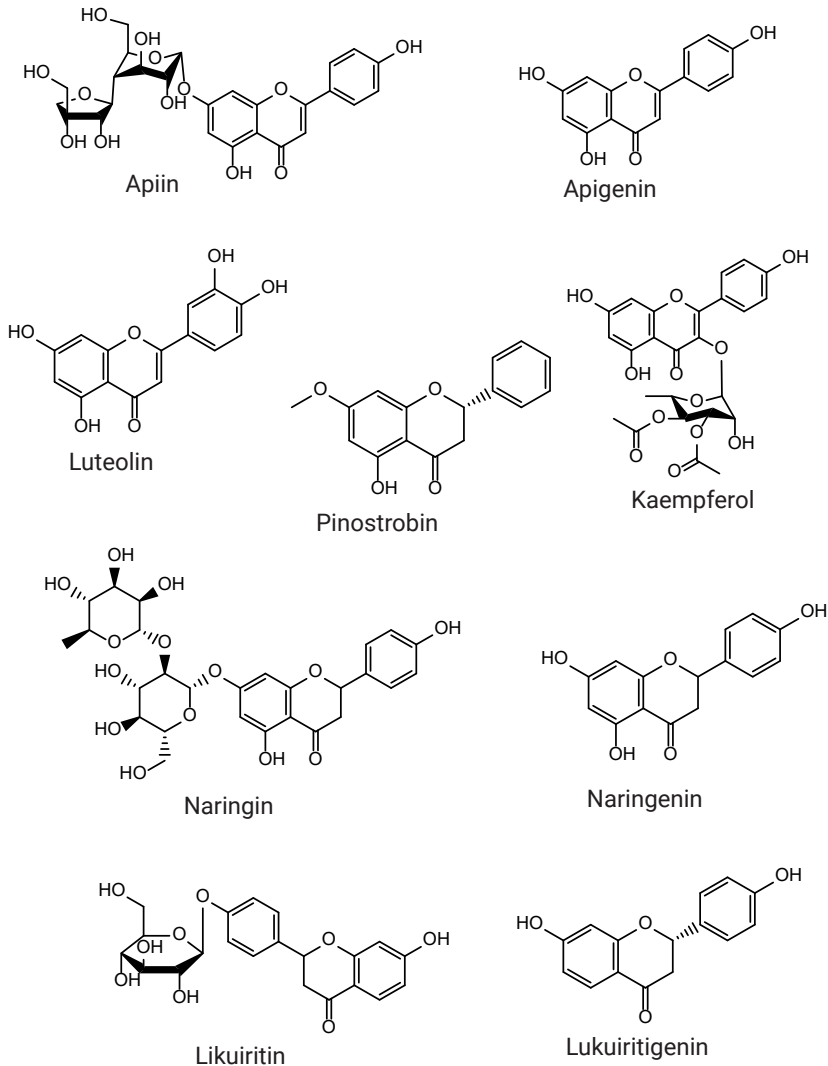
Gambar 6.12. Kerangka dasar senyawa flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa kimia yang banyak tersebar di hampir semua tanaman dan terdapat pada hampir semua bagian tanaman akar, bunga, batang, dan daun. Flavonoid terutama terdapat pada bagian di atas tanah yang muda (daun, pucuk berbunga) dan terlokalisasi pada jaringan tepi (epidermis, palisade). Pada tingkat seluler, flavonoid pada umumnya terlarut dalam bentuk glikosida di dalam cairan vakuola, namun ada yang terdapat dalam kloroplas dan dinding sel (aglikon). Pada tanaman tingkat tinggi umumnya flavonoid tersubstitusi oleh gugus hidroksi (polihidroksi) sementara pada tanaman paku-pakuan (Pteridophyta) tersubstitusi oleh polimetil atau polimetoksi. Pada paku-pakuan, flavonoid terdapat dalam bentuk aglikon di kloroplas dan dinding sel karena bersifat non polar.

6.5.1 Contoh senyawa

Aglikon flavonoid dapat berupa flavon, flavanon, flavonol, isoflavon, dan antosianidin. Dalam kasus tertentu, baik cincin heterosiklik beranggota 6 (piron) digantikan oleh cincin heterosiklik beranggota 5 (auron) atau ada dalam bentuk isomer rantai terbuka (kalkon). Banyak sekali

terdapat senyawa flavonoid yang telah berhasil diisolasi dan diidentifikasi diantaranya: hesperidin (aglikon: hesperetin, glikon: rutinosa), naringin (aglikon : naringenin, glikon : rutinosa), rutin (aglikon : kuersetin, glikon: rutinosa), kuersitrin (aglikon : kuersetin, glikon: rhamnosa) (gambar 6.13).



Gambar 6.13. Struktur beberapa senyawa glikosida flavonoid dan aglikon

Sebagian besar flavonoid berupa padatan kristal, dan hanya sedikit yang berbentuk bubuk amorf. Warna flavonoid tergantung pada sistem terkonjugasi dan jumlah dan posisi substituen auksokrom. Pada umumnya flavanon, flavanol, dan glikosidanya berwarna kuning keabu-abuan atau

padatan kuning, sedangkan flavanon dan flavanonol tidak berwarna karena tidak memiliki sistem terkonjugasi.

Kelarutan flavonoid dalam pelarut tergantung pada bentuknya apakah aglikon atau glikosida. Aglikon dari flavonoid kurang larut dalam air, tetapi mudah larut dalam metanol, etanol, diklorometana, dan pelarut organik lainnya. Sementara itu glikosida flavonoid mudah larut dalam air panas, metanol, dan pelarut polar lainnya, tetapi kurang larut dalam diklorometana dan pelarut organik lainnya. Semakin banyak gula yang terhubung ke aglikon, semakin larut glikosida di dalam air. Sebagian besar flavonoid yang mengandung gugus hidroksil fenolik larut dalam larutan berair alkali (seperti larutan natrium karbonat) dan pelarut organik alkali (seperti pikolinamid dan dimetilformamida). Flavonoid biasanya bersifat asam lemah karena adanya gugus hidroksil fenolik, dan dapat larut dalam larutan basa. Karena adanya gugus hidroksil fenolik dan piron, senyawa flavonoid memiliki kapasitas untuk menghasilkan berbagai warna ketika bereaksi dengan beberapa reagen.

6.5.2 Tanaman penghasil

Berikut beberapa contoh tanaman dan jenis flavonoid yang dihasilkan oleh beberapa tanaman.

Tabel 6.1. Bagian tanaman dan contoh kandungan flavonoid (Irchhaiya et al., 2015)

Bagian tanaman	Nama tanaman	Kandungan
Bunga	<i>Matricaria chamomilla</i> (kamomile)	Apigenin, luteolin, kuersimeritrin
Buah	<i>Morinda citrifolia</i>	Rutin, kuersetin
Kulit buah	<i>Citrus aurantium</i>	Rutin, naringenin, naringin, eriositrin, hesperidin, sinensetin
Biji	<i>Trigonella foenum-graecum</i> (klabet)	Orientin, isoorientin, visenin, viteksin
Daun	<i>Sonchus arvensis</i>	Luteolin, apigenin, kaemferol
Rhizoma	<i>Boesenbergia pandurata</i>	Pinostrobin, pinosembrin, panduratin
Akar	<i>Glycyrrhiza glabra</i> (akar manis)	Likuiritin, likuiretingenin, isolikuiritin

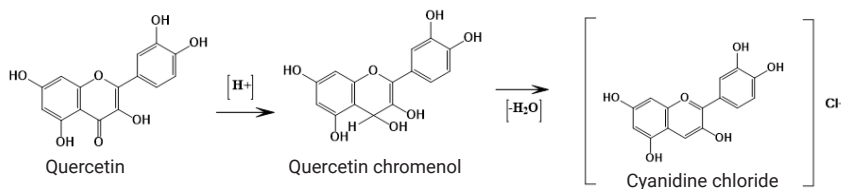
6.5.3 Identifikasi

Pengenalan flavonoid didasarkan pada reaksi reduksi gugusan karbonil pada cincin d-lakton menjadi gugusan alkohol membentuk senyawa hidroksi yang berwarna-warna tergantung pada gugusan fungsional yang terikat pada cincin A atau B dan larutan warna yang terbentuk dapat ditarik oleh amil alkohol. Untuk lebih memudahkan pengamatan sebaiknya digunakan percobaan blangko.

Ada beberapa uji yang bisa digunakan untuk mengidentifikasi flavonoid diantaranya:

a. Uji Shinoda

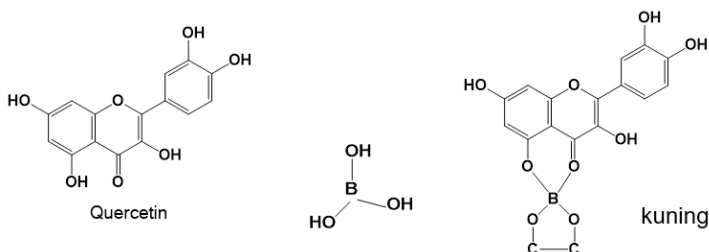
Ke dalam 2–3 ml larutan sampel ditambahkan potongan logam Mg dan satu ml asam HCl pekat. Larutan akan berwarna merah muda atau merah. Reaksi yang terjadi dapat digambarkan pada gambar berikut:



Gambar 6.14. Reaksi uji Shinoda

b. Uji Wilson

Flavonoid dengan penambahan asam borat akan membentuk kompleks berwarna kuning. Komplek ini tidak rusak dengan adanya asam sitrat (dalam etanol) atau asam oksalat.

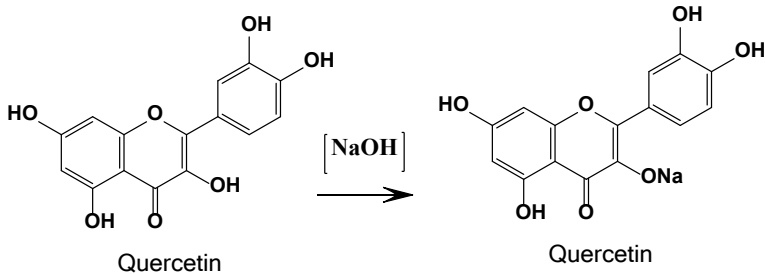


Gambar 6.15. Reaksi flavonoid dengan asam borat

c. Reaksi penambahan basa (*alkaline test*)

Untuk uji ini, ekstrak diambil sebanyak satu ml dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Kemudian beberapa tetes larutan natrium hidroksida ditambahkan dan dikocok. Munculnya warna kuning pekat yang berubah

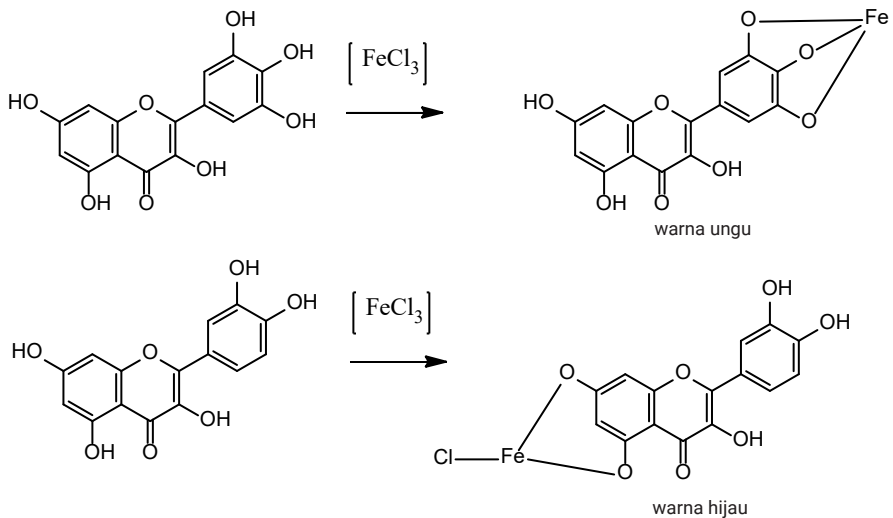
menjadi tidak berwarna setelah ditambahkan asam encer menunjukkan adanya flavonoid. Senyawa glikosida fenolik memberikan warna merah dengan penambahan H_2SO_4 yang secara perlahan menghilang dengan adanya penambahan air. Flavonoid dapat membentuk ikatan dengan penambahan basa menjadi warna kuning.



Gambar 6.16. Reaksi flavonoid dengan NaOH

d. Penambahan FeCl_3

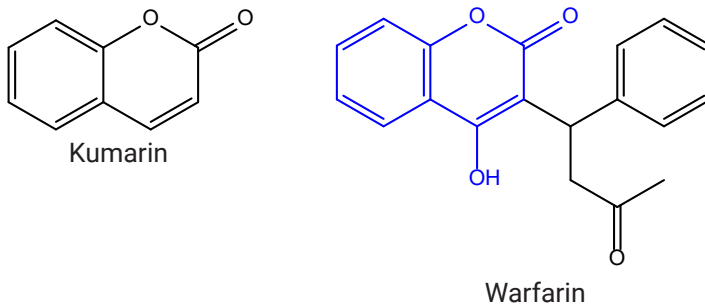
Flavonoid dengan penambahan FeCl_3 akan menghasilkan warna ungu apabila memiliki tiga gugus hidroksi yang berdekatan (*ortho* hidroksi) dan akan menghasilkan warna hijau apabila flavonoid memiliki gugus *meta* hidroksi pada strukturnya.



Gambar 6.17. Deteksi flavonoid dengan penambahan FeCl_3

6.6 Glikosida Kumarin

Glikosida kumarin mengandung gugus aglikon berupa struktur kumarin, yaitu senyawa aromatik yang memiliki struktur bisiklik dengan gugus lakton karbonil. Isitlah kumarin berasal dari bahasa Prancis *coumarou* untuk merujuk kacang tonka, salah satu sumber kumarin. Adanya atom elektronegatif dalam kumarin dapat membentuk ikatan hidrogen sehingga mudah larut dalam pelarut polar sampai batas tertentu dan cincin aromatik bertanggung jawab atas sifat hidrofobiknya. Biosintesis kumarin pada tanaman terjadi melalui hidroksilasi, glikolisis, dan siklisasi asam sinamat. Kumarin memiliki arti penting dalam bidang farmasi sebagai prekursor untuk beberapa antikoagulan, terutama warfarin (Gambar 6.18). Beberapa turunan kumarin yang terjadi secara alamiah misalnya umbelliferone (7-hidroksikumarin), herniarin (7-metoksikumarin), psoralen dan imperatorin.

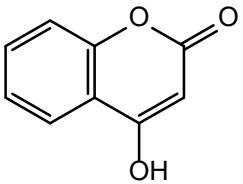
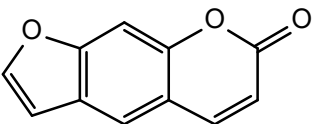
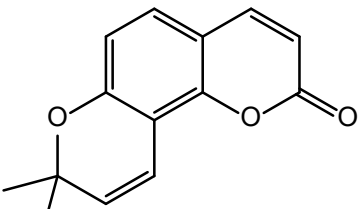
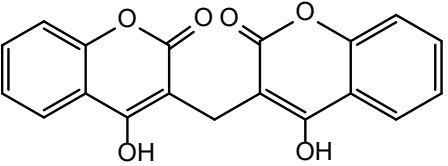


Gambar 6.18. Struktur kumarin dan warfarin.

6.6.1 Klasifikasi

Berdasarkan strukturnya, kumarin dapat diklasifikasikan ke dalam empat kelompok, yaitu kumarin sederhana, furanokumarin, piranokumarin, dan kumarin tersubstitusi piron (Tabel 6.2).

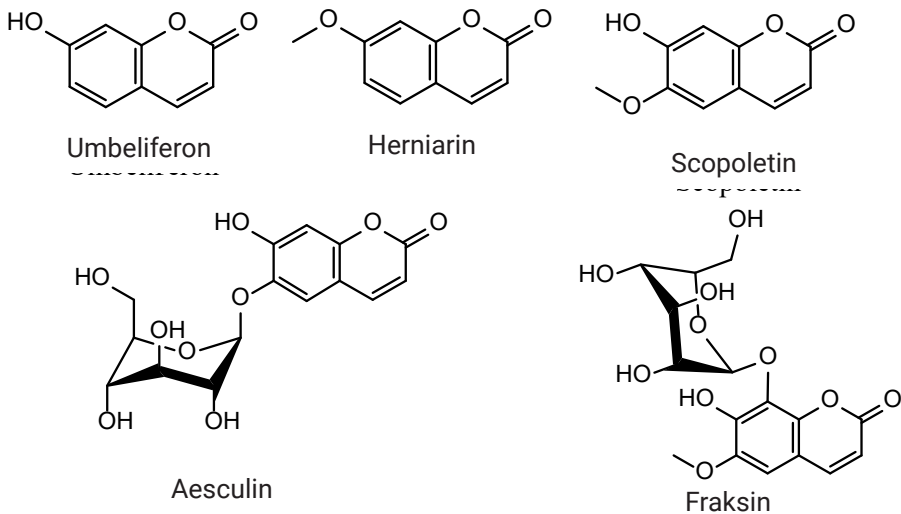
Tabel 6.2. Klasifikasi senyawa golongan kumarin

Golongan	karakteristik	Contoh senyawa
Kumarin sederhana	Kumarin terhidroksilasi, kumarin teralkilasi,	 4-Hidroksi kumarin Suatu karsinogen dan tidak bersifat sebagai antikoagulan
Furanokumarin	Suatu cincin furan (cincin 5) terikat pada benzen	 Psoralene Untuk pengobatan psoriasis
Piranokumarin	Suatu cincin piran terikat pada benzen	 Seselin Diisolasi dari buah maja (<i>Aegle marmelos</i>) yang berpotensi sebagai antivirus Sars-Cov-2
Kumarin ter-substitusi piron	Substitusi pada cincin piron	 Bishidroksi kumarin (Discoumarol) antikoagulan

6.6.2 Contoh senyawa

Contoh senyawa golongan glikosida kumarin adalah aesculin dari tanaman *Aesculus hippocastanum* yang digunakan untuk mengobati diare; chicorin dari *Cichorium intybus* yang berfungsi sebagai tonik dan sering ditambahkan pada campuran kopi; fraksin dari tanaman *Fraxinus excelsir* sebagai astringent, tonik, dan pereda panas.

Jenis kumarin yang perlu diperhatikan dalam terapi adalah furanokumarin karena terbukti dapat berinteraksi dengan beberapa obat. Furanokumarin terutama pada tanaman jus jeruk bali (*grapefruit*) dapat menonaktifkan enzim sitokrom P450 (khususnya CYP3A4 dan CYP3A5) di hati sehingga meningkatkan bioavailabilitas berbagai obat *per oral* yang digunakan untuk mengobati kanker, hipertensi, penyakit jantung dan alergi. Studi *in vitro* telah menunjukkan penurunan penyerapan vinblastin, siklosporin, losartan, digoxin dan fexofenadine (Hung et al., 2017).



Gambar 6.19. Contoh senyawa kumarin

6.6.3 Tanaman penghasil

Penghasil kumarin diantaranya adalah *Aesculus hippocastanum*, *Cichorium intybus*, *Fraxinus excelsir* dan *Dipteryx odorata* (kacang tonka). Psoralen terjadi secara alami dalam biji *Psoralea corylifolia*, serta dalam buah ara (zaitun), seledri, peterseli, dan semua buah jeruk. Furanokumarin ditemukan terutama di Rutaceae, Umbelliferae dan Leguminosae. Kumarin sendiri telah ditemukan di sekitar 150 spesies yang termasuk dalam lebih dari 30 famili yang berbeda.

6.6.4 Identifikasi

a. Uji dengan amoniak

Dalam larutan amoniak, senyawa glikosida kumarin akan memberikan warna biru, biru-hijau atau fluoresensi ungu.

b. Uji FeCl_3

Pada larutan ekstrak ditambahkan beberapa tetes larutan FeCl_3 dan terbentuknya warna hijau tua yang berubah menjadi kuning pada penambahan HNO_3 pekat menunjukkan adanya kumarin.

c. Tes fluoresensi

Ekstrak alkohol (sampel) dicampur dengan larutan NaOH 1N (masing-masing satu ml) dan terbentuknya fluoresensi biru-hijau menunjukkan adanya kumarin.

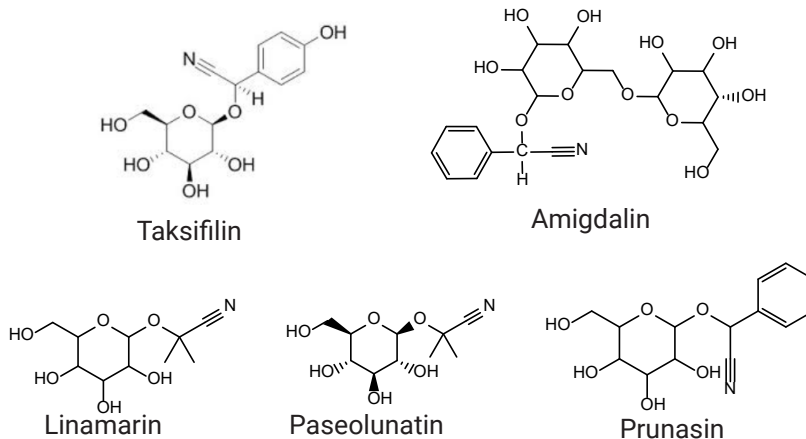
6.7 Glikosida Sianogen

Glikosida sianogen mengandung gugus aglikon berupa gugus sianohidrin atau hidrosinitril, yaitu gugus siano (CN) dan hidroksi terikat pada atom karbon yang sama. Rumus umumnya adalah $\text{R}_2\text{C}(\text{OH})\text{CN}$, di mana R adalah H, alkil, atau aril. Beberapa glikosida sianogen bersifat racun. Sebagai contoh, singkong (*Manihot utilissima*) dan rebung (*Bamboo* sp). mengandung glikosida sianogenik linamarin dan taksifilin, yang terurai saat sel tanaman diolah. Tanaman lain yang menghasilkan glikosida sianogen adalah almon (*Prunus amygdalus*) menghasilkan almon pahit dan manis dengan kandungan amigdalin; *Prunus* sp. (sejenis ceri liar) menghasilkan prunasin; dan kacang (*Phaseolus lunatus*) yang mengandung faseolunatin. Toksisitas glikosida sianogenik dapat dikurangi dengan mengolah bahan tanaman sebelum dikonsumsi sebagai makanan. Penggunaan tradisional singkong dan rebung sebagai makanan bergantung pada pengolahan yang memadai sebelum dikonsumsi manusia. Jika singkong dan rebung dimakan mentah atau melalui pengolahan yang tidak memadai, dapat menimbulkan toksisitas (keracunan).

6.7.1 Contoh senyawa

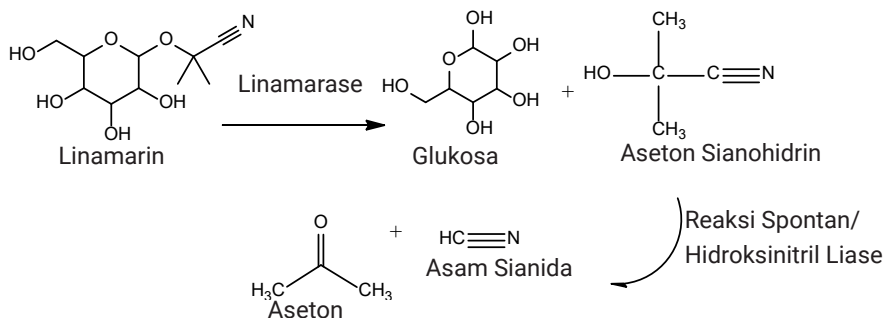
Prunasin memiliki aktivitas sebagai tonik, astringen, obat penenang dan ekspektoran. Contoh senyawa glikosida lain adalah amigdalin. Terdapat sejarah yang menarik terkait dengan penggunaan amigdalin sebagai anti kanker. Sejak awal 1950-an, baik amigdalin dan turunan kimianya Laetrile® telah dipromosikan sebagai pengobatan kanker alternatif. Akan tetapi, hal

ini ditentang oleh banyak ilmuwan karena studi ilmiah telah membuktikan bahwa amigdalina secara klinis tidak efektif dalam mengobati kanker dan justru berpotensi beracun atau mematikan ketika diminum karena pasien dapat mengalami keracunan sianida.



Gambar 6.20. Contoh struktur senyawa glikosida sianogen

Mekanisme pembentukan HCN dari glikosida sianogenik dapat dijelaskan pada gambar berikut.



Gambar 6.21. Reaksi hidrolisis linamarin menjadi asam sianida

Linamarin akan dihidrolisis oleh enzim linamarase menjadi glukosa dan aseton sianohidrin. Pada reaksi spontan, aseton sianohidrin akan diurai menjadi aseton dan asam sianida yang beracun (toksik).

6.7.2 Tanaman penghasil

Ada beberapa varietas singkong yang masing-masing memiliki kadar sianida yang berbeda. Singkong mengandung sekitar 15-400 mg/kg

berat segar hidrogen sianida dalam akar. Varietas singkong yang manis (kandungan sianida rendah) biasanya mengandung sekitar 15-50 mg/kg hidrogen sianida berdasarkan berat segar. Singkong varietas manis dapat diproses secara memadai dengan mengupas dan memasak (misalnya dipanggang, dioven, atau direbus), sedangkan singkong varietas pahit (kandungan sianida tinggi) memerlukan pengolahan yang lebih ekstensif, yang melibatkan teknik seperti fermentasi bertingkat yang memakan waktu beberapa hari. Varietas pahit biasanya tidak diperdagangkan secara komersial.

Terdapat kurang lebih 1200 jenis bambu, meskipun hanya sebagian kecil yang dimanfaatkan sebagai makanan. Rebung mengandung sebanyak 1000 mg/kg hidrogen sianida, jauh lebih tinggi daripada jumlah yang terdeteksi pada umbi singkong, namun kandungan sianida dilaporkan menurun secara substansial setelah panen. Rebung yang dijual secara komersial sebagai makanan dapat diolah secara memadai dengan cara direbus sebelum dikonsumsi. Proses pengalengan rebung membebaskan dan menghilangkan hidrogen sianida secara memadai (Food Standards Australia New Zealand, 2004).

Minyak almon adalah minyak lemak yang diperoleh dengan ekspresi dari biji *Prunus amygdalus* (Rosaceae) var. *dulcis* (almon manis), atau *P. amygdalus* var. *amara* (almon pahit). Kedua varietas almon mengandung 40-55% minyak lemak, sekitar 20% protein, lendir, dan emulsi. Almon pahit mengandung tambahan 2,5-4,0% amigdalin yang berupa kristal tidak berwarna.

6.7.3 Identifikasi

- 1). Reaksi dengan asam pikrat
Sepotong kertas saring dicelupkan ke dalam larutan 10% asam pikrat, ditiriskan, dan dicelupkan ke dalam larutan natrium karbonat 10% dan ditiriskan lagi. Pada erlenmeyer, dicampurkan larutan sampel dan air. Selanjutnya kertas natrium pikrat tadi dijepitkan pada leher labu dengan gabus. Karena asam hidrosianat yang mudah menguap, kertas akan menjadi warna merah bata.

6.8 Glikosida Tiosianat (Tioglikosida)

Tioglikosida merupakan senyawa yang mengandung belerang (yang umumnya terdapat pada famili Cruciferae), yang pada reaksi hidrolisis

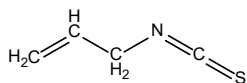
menghasilkan gugus isotiosianat (-NCS). Glikosida ini umumnya mengiritasi dan karenanya digunakan secara eksternal sebagai *counter irritant*, misalnya sinigrin dari sawi hitam, sinalbin dari mustar putih dan glukonapin dari lobak.

6.8.1 Contoh senyawa

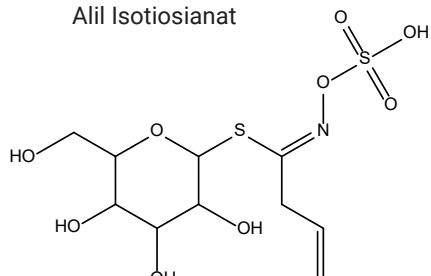
Biji sawi hitam mengandung 35-40% minyak dan glikosida sinigrin bersama dengan enzim mirosin. Alil isotiosianat bertanggung jawab atas bau tajam yang kuat dari minyak atsiri mustar yang dihasilkan pada hidrolisis glikosida tersebut.

6.8.2 Tanaman penghasil

Tanaman penghasil tioglikosida diantaranya adalah *Brassica nigra*, *Brassica juncea* dan *Raphanus sativus* (lobak).



Alil Isotiosianat



Sinigrin

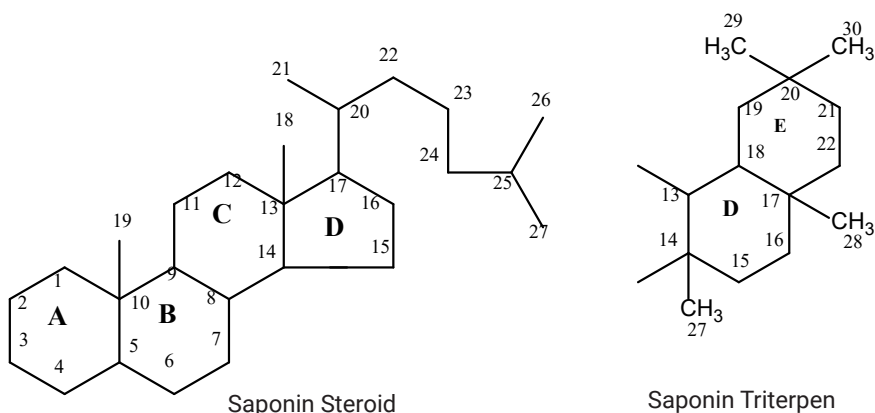
Gambar 6.22. *Brassica nigra* dan struktur senyawa sinigrin

6.9 Glikosida Saponin

Saponin berasal dari bahasa latin “sapon” yang berarti sabun karena memiliki sifat membentuk busa. Saponin memiliki berat molekul tinggi dan bersifat polar. Proses isolasi saponin memiliki beberapa kesulitan utamanya karena saponin terdapat dalam bentuk campuran kompleks dengan komponen yang hanya sedikit berbeda satu sama lain dalam sifat gula yang ada, atau dalam struktur aglikonnya. Saponin bersifat

hemolitik dan sangat beracun ketika disuntikkan ke dalam aliran darah. Ketika diminum, saponin relatif tidak berbahaya. Sarsaparilla, misalnya, kaya akan saponin tetapi banyak digunakan dalam pembuatan minuman non-alkohol seperti *root beer*.

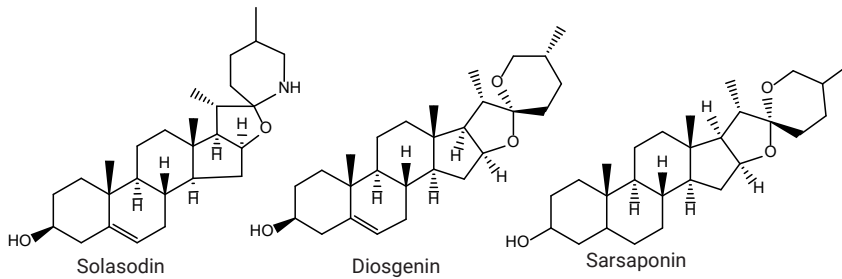
Sebagai glikosida, saponin apabila dihidrolisis oleh asam akan menghasilkan aglikon (sapogenin) dan berbagai gula atau asam uronat terkait. Berdasar struktur aglikon atau sapogenin, terdapat dua jenis saponin yaitu steroidal saponin (umumnya tetrasiklik triterpenoid) dan jenis triterpenoid pentasiklik. Keduanya memiliki ikatan glikosidik pada C-3 dan memiliki asal biogenetik yang sama melalui asam mevalonat dan unit isoprenoid.



Gambar 6.23. Struktur kerangka saponin steroid dan saponin tripterpen

6.9.1 Saponin steroid tetrasiklik

Saponin golongan ini digunakan sebagai bahan baku dalam pembuatan obat steroid seperti: hormon seks, testosteron, progesteron, estradiol; glikosida jantung seperti digoksin dan digitoksin; senyawa kortikosteroid seperti kortison asetat, aldosteron; kontrasepsi oral seperti mestranol, norethisteron; dan diuretik steroid seperti spironolakton. Senyawa solasodin yang dihidrolisis dari solasonin digunakan sebagai bahan awal (*starting material*) untuk sintesis 19-NOR-steroid dan pregnan.



Gambar 6.24. Contoh struktur sapogenin senyawa steroid saponin

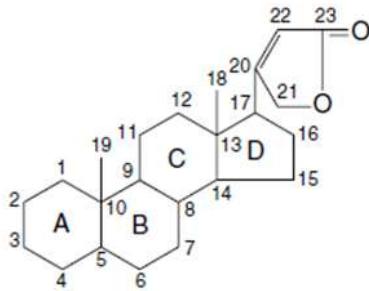
Keberadaan saponin steroid pada tanaman monokotil, terutama terkandung dalam famili Dioscoreaceae (*Dioscorea hispida*), Amaryl-lidaceae (*Agave americana*), dan Liliaceae (*Yucca* sp dan *Trillium* sp). Pada tanaman dikotil, terutama terkandung dalam Leguminosae (*Foeni-graeci*) dan Solanaceae. Beberapa spesies *Strophanthus* dan *Digitalis* mengandung saponin steroid selain glikosida jantung. Selanjutnya, akan dibahas senyawa yang termasuk glikosida jantung dan glikosida steroid (bukan glikosida jantung).

6.9.1.1. Glikosida jantung

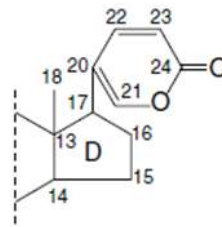
Beberapa glikosida steroid juga disebut sebagai 'Glikosida jantung' karena bersifat kardiotonik (meningkatkan kerja otot jantung). Sebagai peringatan, sejumlah kecil dosis glikosida jantung akan menunjukkan stimulasi yang sangat dibutuhkan pada jantung yang sakit, sedangkan dosis yang berlebihan bahkan dapat menyebabkan kematian.

Umumnya, glikosida jantung selalu digunakan dalam domain terapeutik terutama untuk dua alasan penting, yaitu untuk meningkatkan nada, rangsangan dan memacu kontraktibilitas otot jantung; serta untuk meningkatkan aksi diuretik, terutama karena peningkatan sirkulasi ginjal. Aksi glikosida jantung adalah dengan bekerja langsung mempengaruhi mekanisme pompa natrium. Dalam hal ini, glikosida jantung berperan sebagai pengendali keseimbangan elektrolit tubuh (ion kalium, natrium dan kalsium) di dalam sel-sel jantung.

Glikosida jantung dapat dibedakan berdasarkan jenis geninnya, apakah ada cincin lakton beranggota lima (kardenolida) atau enam (bufanolida/bufadienolida). Rumus pada gambar 6.25. berikut menunjukkan struktur dan penomoran cincinnya.



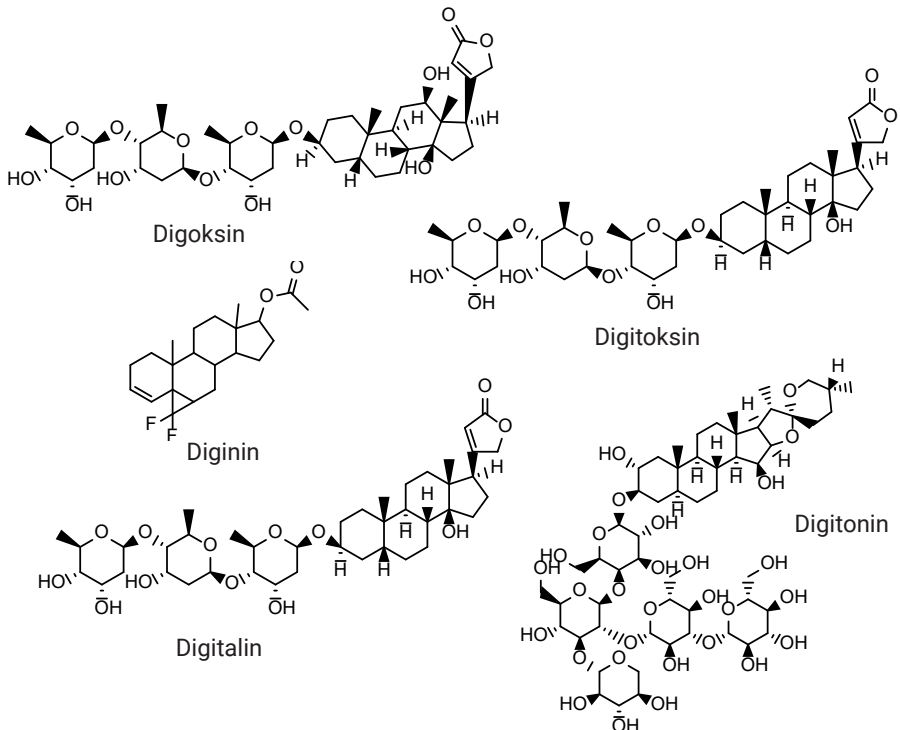
Kardenolida



Bufadienolida

Gambar 6.25. Struktur kerangka kardenolida dan bufadienolida

Beberapa contoh senyawa glikosida jantung adalah digoksin, digitoksin, digitalin, dan digitonin. Struktur senyawa dapat dilihat pada gambar 6.26.



Gambar 6.26. Struktur beberapa senyawa glikosida jantung

i. Tanaman penghasil glikosida jantung

a. Genus Digitalis

Digitalis purpurea dan *Digitalis lanata* menghasilkan digoksin dan digitoksin. Tanaman ini banyak terdapat di daerah subtropis dan umumnya

tumbuh di musim semi dan dipanen di akhir musim panas. *D. purpurea* memiliki bunga berwarna ungu dan *D. lanata* memiliki bunga berwarna kuning.



a



b

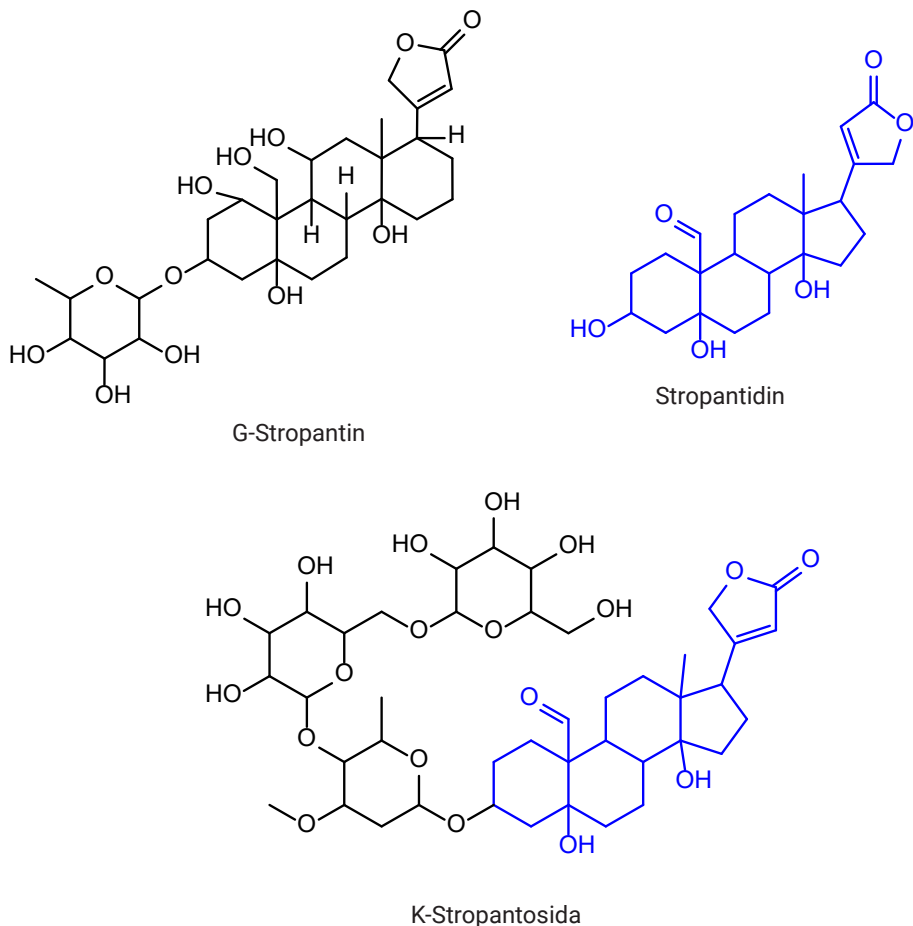
Gambar 6.27. *Digitalis purpurea* (a) dan *Digitalis lanata* (b).

b. Genus *Strophanthus*

Glikosida diperoleh dari biji kering dan matang dari *Strophanthus hispidus* atau dari *Strophanthus kombe*, family Apocynaceae yang terdapat di Afrika. Biji strophanthus biasanya mengandung tiga glikosida utama, yaitu: K-strophanthosida, K-strophanthrida β , dan cymarina. Menariknya, semua glikosida ini mengalami hidrolisis dan menghasilkan stropantidin.



Gambar 6.28. Tanaman *Strophanthus hispidus* dan bijinya



Gambar 6.29. Struktur senyawa glikosida jantung dari *Strophanthus* sp.

ii. Identifikasi untuk glikosida jantung

1). Uji Keller -Kiliani

Glikosida dilarutkan dalam asam asetat glasial yang mengandung FeCl_3 , lalu ditambahkan jumlah yang sama dari FeCl_3 yang dilarutkan dalam H_2SO_4 pekat melalui sisi tabung, dan reaksi mengendap di bagian bawah secara perlahan. Warna coklat kemerahan berubah menjadi warna hijau kebiruan muncul pada pertemuan dua reagen dalam waktu 2-5 menit menyebar perlahan ke dalam lapisan asam asetat menunjukkan adanya glikosida jantung.

2). Uji Legal

Beberapa mg sampel glikosida dilarutkan dalam beberapa tetes piridin. Selanjutnya, ditambahkan setetes larutan natrium nitroprusida (2% b/v),

GLIKOSIDA

lalu ditambahkan setetes larutan NaOH (20% b/v). Munculnya warna merah muda atau merah tua menunjukkan keberadaan glikosida jantung.

3). Uji Baljet

Bagian aglikon dari glikosida dicampur dengan reagen Baljet. Reagen Baljet terdiri dari larutan encer asam pikrat (1% b/v) dan larutan NaOH. (10% b/v). Kedua larutan dicampur segera sebelum digunakan dan disaring. Munculnya warna oranye atau merah setelah sampel ditetesi reagen Baljet menunjukkan keberadaan glikosida jantung.

4). Uji Raymond

Sampel glikosida sebanyak 2 mg dilarutkan dalam 1 ml etanol (50%). Selanjutnya ditambahkan 0,1 ml larutan m-dinitrobenzena 1% dalam etanol. Ke dalam larutan ini, tambahkan 2-3 tetes larutan natrium hidroksida 20%. Munculnya warna ungu menunjukkan adanya glikosida jantung.

5). Uji Tollen

Sampel glikosida 2 mg ditetesi piridin, lalu ditambahkan beberapa 2 ml Reagen Tollen dan dipanaskan dengan perlahan (jika diperlukan). Tes positif ditunjukkan dengan terbentuknya cermin perak.

6). Uji dengan antimon klorida

Larutan glikosida ditambahkan larutan antimon triklorida dan asam trikloroasetat, lalu campuran dipanaskan. Munculnya warna biru atau violet menunjukkan keberadaan kardenolida dan bufadienolida.

6.9.1.3. Glikosida steroid lain

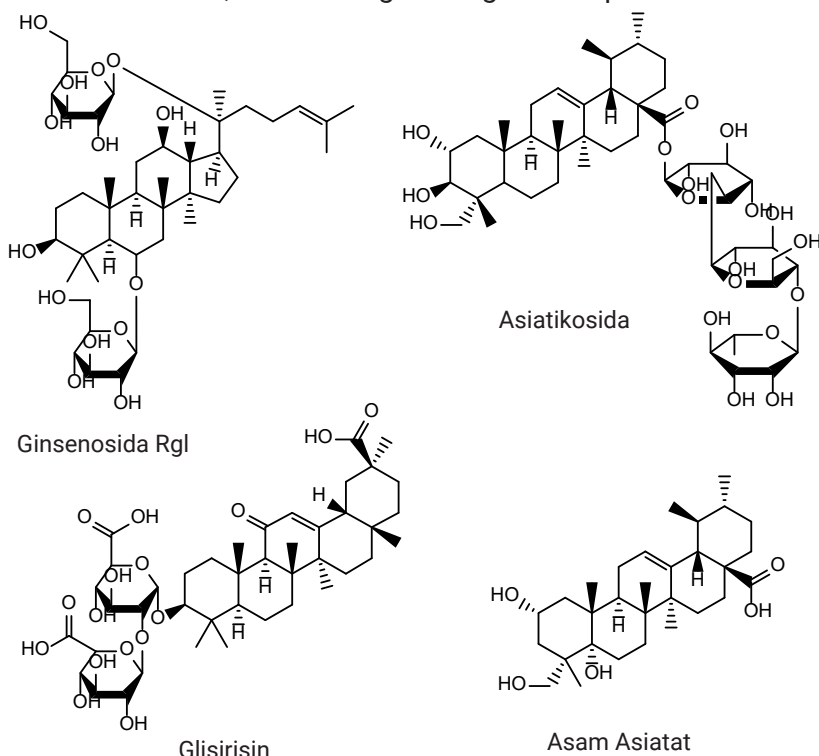
Steroid tanaman yang penting untuk produksi kortison antara lain diosgenin dan botogenin yang diperoleh dari tanaman *Dioscorea*, Hecogenin, manogenin dan gitogenin dari tanaman *Agave*, Sarsapogenin dan smilagenin oleh tanaman *Smilax*, Sarmentogenin oleh tanaman *Strophanthus*, dan Sitosterol oleh minyak nabati.

Sintesis total untuk memproduksi hormon kelamin dan kortison langkahnya terlalu panjang dan mahal sehingga dibutuhkan steroid alami yang dapat digunakan sebagai bahan awal dalam modifikasi struktur senyawa steroid. Secara kimiawi, kortison dan turunannya merupakan 11-oksosteroid, sedangkan hormon kelamin (termasuk kontrasepsi oral) tidak memiliki substitusi oksigen pada lingkaran cincin C. Oleh karena itu, heksogenin merupakan bahan pemula yang paling praktis untuk dapat dilakukan modifikasi struktur menjadi kortikosteroid dan diosgenin

cocok untuk pembuatan hormon kelamin dan kontrasepsi oral. Selain itu, diosgenin ternyata dapat pula digunakan sebagai bahan sintesis kortikosteroid dengan menggunakan metode fermentasi mikrobiologi.

6.9.2 Saponin triterpenoid pentasiklik

Struktur aglikon saponin golongan ini merupakan suatu senyawa triterpen. Yang termasuk senyawa golongan ini adalah ginsenosida dari ginseng, glisirisin, asiaticosida, dan asam asiatic (Gambar 6.30). Ginsenosida bersifat adaptogenik (anti stress), meningkatkan metabolisme, memperbaiki sistem endokrin, dan berfungsi mengobati impotensi.

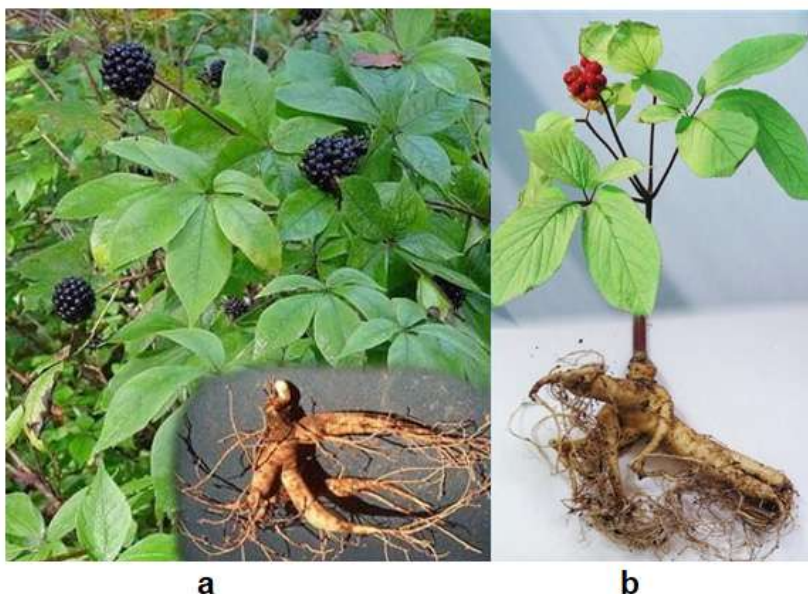


Gambar 6.30. Contoh senyawa saponin triterpene pentasiklik

a. Tanaman penghasil

i. Ginseng

Ginsenosida diperoleh dari akar tanaman ginseng. Terdapat beberapa jenis ginseng namun yang utama di pasaran adalah ginseng Siberia dan ginseng Korea. Tanaman ginseng ditanam sampai berumur 6 tahun untuk menghasilkan akar ginseng berkualitas tinggi.



Gambar 6.31. Tanaman ginseng

a. *Eleutherococcus senticosus* (ginseng Siberia); b. *Panax ginseng* (ginseng Korea)

ii. *Glychiriza glabra*

Tanaman akar manis atau licorice menghasilkan glisirisin dan asam glisirisat. Glisirisin berfungsi sebagai *demulcent* dan ekspektoran. Karena rasanya yang manis, akar manis digunakan sebagai penambah aroma pada beberapa produk makanan seperti permen hisap. Asam glisirisat bersifat anti inflamasi sehingga digunakan untuk mengobati tukak lambung. Berdasarkan penelitian, glisirisin ternyata dapat meningkatkan retensi cairan tubuh (meningkatkan Na^+ dan mengeluarkan K^+) sehingga pasien dengan problem gangguan jantung dan hipertensi harus menghindari konsumsi ekstrak ini. Tak terkecuali, menghindari mengkonsumsi permen hisap berbahan dasar akar manis seperti lozenges dan pastiles.



Gambar 6.32. Tanaman *Glycyrriza glabra* (licorice)

b. Identifikasi

Metode identifikasi glikosida saponin cukup mudah dan sederhana. Uji ini meliputi:

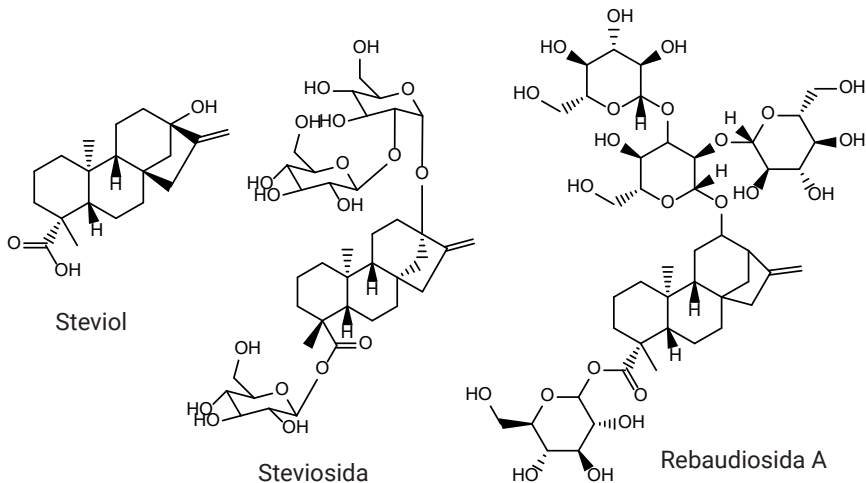
- 1). Uji pembentukan busa
Larutan sampel dituang ke dalam tabung reaksi (sampai volume 1/3 atau 1/2) dan dikocok kuat selama 30 detik. Jika terbentuk busa dan stabil dengan penambahan asam, maka sampel tersebut mengandung saponin.
- 2). Uji hemolisis sel darah merah.
Larutan sampel ditetaskan pada media agar darah dalam cawan petri. Setelah satu jam, diamati dan apabila terjadi lisis pada sel darah merah berarti sampel mengandung saponin.

6.10 Glikosida Steviol

Aglikon glikosida steviol adalah suatu steviol, yang merupakan turunan diterpenoid (gambar 6.33).

6.10.1 Contoh senyawa

Rebaudiosida A (kadang-kadang disingkat menjadi “Reb A”) adalah glikosida steviol dari daun *Stevia rebaudiana* yang kemanisannya 240 kali lebih manis daripada gula. Rebaudiosida A adalah glikosida steviol paling manis dan paling stabil, dan kurang pahit dibandingkan steviosida.



Gambar 6.33. Struktur glikosida steviol

Glikosida hanya mengandung glukosa (dengan mengesampingkan monosakarida lain yang umum ditemukan) sebagai bagian monosakaridanya. Reb A mengandung empat molekul glukosa secara total dengan glukosa pusat dari triplet yang terhubung ke struktur steviol utama pada gugus hidroksilnya, dan glukosa yang tersisa pada gugus karboksilnya membentuk ikatan ester.

6.10.2 Tanaman penghasil

Stevia (*Stevia rebaudiana*), juga disebut daun manis merupakan tanaman berbunga dalam famili Asteraceae. Tanaman ini memiliki sejarah panjang digunakan oleh orang-orang Guaraní di Paraguay. Daunnya mengandung sejumlah bahan kimia rasa manis yang dikenal sebagai glikosida steviol, yang dapat digunakan segar atau dengan mengeringkannya untuk untuk mempermanis minuman dan makanan serta dapat diproses secara komersial menjadi bubuk pemanis nonkalori. Daun stevia mengandung 9,1% steviosida dan 3,8% rebaudiosida A.



Gambar 6.34. Tanaman Stevia

Glikosida steviol, khususnya bahan kimia steviosida dan rebaudiosida A, bisa lebih dari 300 kali lebih manis dari gula meja dan bersifat nonglikemik (tidak mempengaruhi kadar glukosa darah). Disebut-sebut sebagai alternatif gula yang lebih sehat, pemanis stevia semakin populer di seluruh dunia pada awal abad ke-21. *Food and Drug Administration* (FDA) AS menyetujui penggunaan stevia pada tahun 2008 dan Uni Eropa menyetujui pemanis stevia pada tahun 2011.

6.10.3 Identifikasi

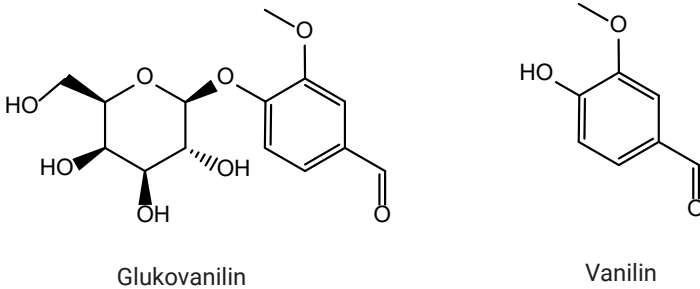
Identifikasi glikosida steviol dilakukan menggunakan *High-performance Liquid Chromatography* (HPLC/KCKT) dan kadang digabungkan dengan spektroskopi massa (HPLC-MS).

6.11 Glikosida Aldehid

Glikosida aldehid aglikonnya mengandung gugus aldehid (CHO).

6.11.1 Contoh senyawa

Contoh senyawa glikosida aldehid adalah glukovanilin dan vanilin.



Gambar 6.35. Struktur senyawa vanilin

6.11.2 Tanaman penghasil

Vanilin dihasilkan oleh Vanili, (genus *Vanilla*), dari famili anggrek panjang tropis (Orchidaceae). Vanilin diambil dengan cara mengekstrak bagian buah polongnya. Vanila telah digunakan untuk membumbui *xocoatl*, minuman coklat suku Aztec, berabad-abad sebelum penakluk Spanyol Hernán Cortés meminumnya di istana Montezuma, dan segera setelah itu vanila menjadi populer di Eropa. Sekarang dengan mudah kita temukan dalam berbagai makanan dan minuman manis, terutama coklat, permen, es krim, roti, dan dalam parfum.



Gambar 6.36. Tanaman *Vanilla planifolia*

Vanilla (*Vanilla pods*) terdiri dari buah *Vanilla fragrans*. Buah-buahan dari spesies lain, seperti *V. pompona* (vanila India Barat), juga digunakan tetapi dalam jumlah yang jauh lebih terbatas. *Vanilla fragrans* tumbuh, dalam keadaan semi-liar, di hutan Meksiko timur, rumah alaminya. Vanilla dibudidayakan di Réunion (atau Bourbon), Mauritius, Seychelles, Madagaskar, Ceylon, Tahiti, Guadeloupe, Martinique, dan Indonesia. Cina dan India sekarang menjadi produsen utama vanila (Zhao *et al.*, 2018).

6.12 Latihan Soal

1. Jelaskan definisi glikosida beserta metode klasifikasinya
2. Apa saja aktivitas farmakologi dari terpenoid ?
3. Informasi apa saja yang harus diberikan kepada individu yang ingin mengkonsumsi ginseng atau *licorice*?
4. Carilah literatur terkait dengan flavonoid yang sudah diuji secara klinis beserta aktivitasnya!
5. Kenapa pasien yang mengkonsumsi obat hipertensi atau obat jantung dikontraindikasikan mengkonsumsi jeruk bali/pomelo?

Bab 7

Terpenoid

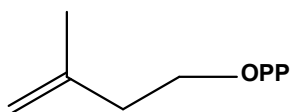
Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 7 ini mahasiswa dapat :

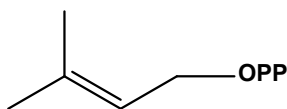
- Menjelaskan tentang definisi terpenoid
- Mengklasifikasikan terpenoid
- Menjelaskan tahapan biosintesis terpenoid
- Menyebutkan contoh terpenoid dan aktivitas farmakologinya

7.1 Definisi

Terpenoid awalnya merupakan istilah untuk merujuk senyawa hidrokarbon (terpen) yang terdapat pada getah tumbuhan seperti terpentin. Terpenoid secara umum didefinisikan sebagai senyawa hidrokarbon yang tersusun atas unit-unit isopren (Ludwiczuk, *et al.*, 2016). Terpenoid umumnya diklasifikasikan berdasarkan jumlah atom karbon penyusunnya dan juga struktur dasar dari kerangka karbon (siklik atau non siklik). Terpenoid terbentuk melalui reaksi kondensasi antara isopentenil pirofosfat (IPP) dan dimetilalil pirofosfat (DMAPP) melalui ikatan “kepala-ekor” (Gambar 7.1).



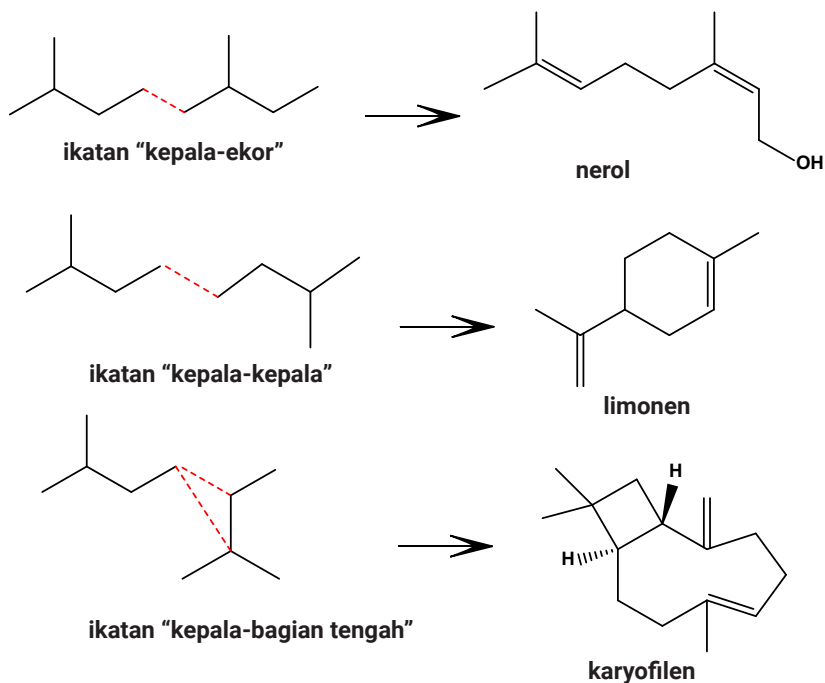
Isopentenil pirofosfat (IPP)



Dimetilalil pirofosfat (DMAPP)

Gambar 7.1. Struktur IPP dan DMAPP

Struktur paling sederhana dari golongan terpenoid adalah hemiterpen, yang tersusun dari satu unit isopren. Selanjutnya isopren (C₅) akan berkondensasi dengan isopren dan membentuk monoterpen (C₁₀) (gambar 7.2).



Gambar 7.2. Mekanisme ikatan "kepala-ekor" antara IPP dan DMAPP

7.2 Klasifikasi Terpenoid

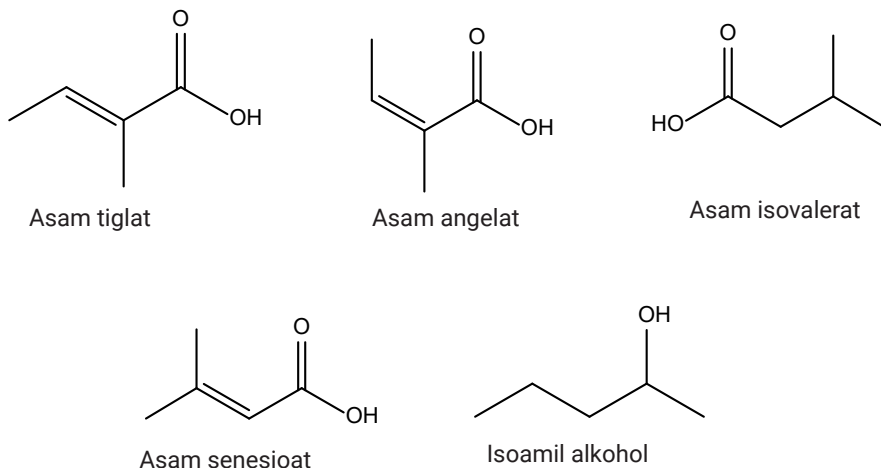
Terpenoid diklasifikasikan berdasarkan jumlah unit isopren penyusunnya seperti pada tabel 7.1.

Tabel 7.1. Klasifikasi terpenoid

Nama	Jumlah unit isopren	Jumlah atom C	Formula
Hemiterpen	1	5	C_5H_8
Monoterpen	2	10	$C_{10}H_{16}$
Seskuiterpen	3	15	$C_{15}H_{24}$
Diterpen	4	20	$C_{20}H_{32}$
Sesterterpen	5	25	$C_{25}H_{40}$
Triterpen	6	30	$C_{30}H_{48}$
Tetraterpen	8	40	$C_{40}H_{64}$
Politerpen	>8	>40	$(C_5H_8)_n$

7.2.1 Hemiterpen

Hemiterpen adalah terpen yang paling sederhana di antara terpenoid. Hemiterpen yang paling umum ditemukan adalah isopren (titik didih 34°C) dihasilkan dari banyak pohon (termasuk tumbuhan runjung, poplar, oak, dan willow). Tanaman penghasil hemiterpen diantaranya *Croton tiglum* (asam tiglat); *Archangelica officinalis* dan *Levisticum officinale* (asam angelat); *Valeriana officinalis* (asam isovalerat); *Senecio* sp (asam senesioat); *Tuber melanosporum* /black truffle (isoamil alkohol).

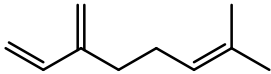
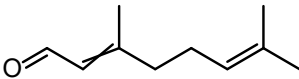
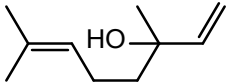
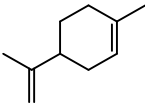
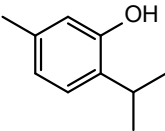
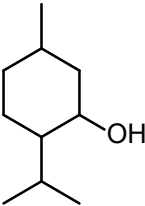
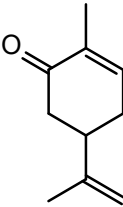
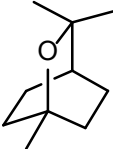


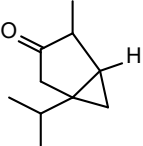
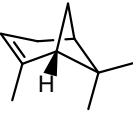
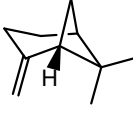
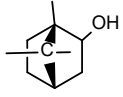
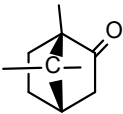
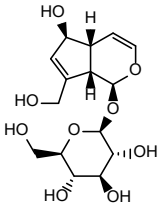
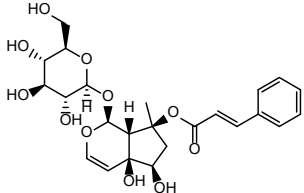
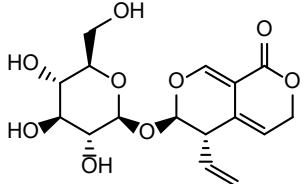
Gambar 7.3. Senyawa hemiterpen

7.2.2 Monoterpen

Monoterpen terdiri dari struktur 10 karbon (2 unit isopren) dan dapat dibagi menjadi tiga subkelompok: asiklik, monosiklik, dan bisiklik. Dalam setiap kelompok, monoterpenoid mungkin berupa hidrokarbon tak jenuh sederhana atau mungkin memiliki gugus fungsi alkohol, aldehida, dan keton. Contoh senyawa monoterpen alifatik termasuk mirsen, citral, geraniol, lavandulol, dan linalool. Perwakilan penting dari monoterpenoid monosiklik adalah terpineol, limonen, timol, mentol, karvon, eukaliptol, dan perilaldehid. Monoterpen bisiklik dapat dibagi menjadi tiga kelas menurut ukuran cincin kedua. Pertama adalah cincin beranggota enam di setiap kelas; yang kedua dapat berupa cincin beranggota tiga, empat, atau lima, dan yang ketiga adalah senyawa iridoid, suatu senyawa siklopentana-piran (Bhargava *et al.*, 2013).

Tabel 7.2. Struktur kimia senyawa monoterpen dan iridoid

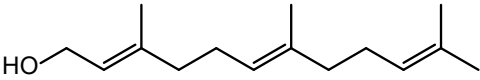
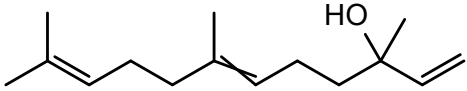
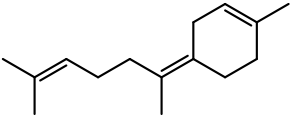
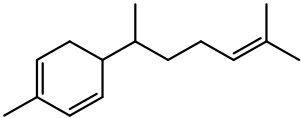
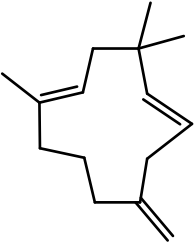
Nama senyawa	struktur	Sumber
Monoterpen asiklik		
Mirsen		Varbena oil (<i>Lippia citriodora</i>); Bay laurel oil (<i>Laurus nobilis</i>)
Sitral		Lemongrass oil (minyak sereh) (<i>Cymbopogon flexuosus</i> ; <i>Cymbopogon citratus</i>)
Linalool		<i>Cinnamomum camphora</i>
Monoterpen monosiklik		
Limonen		Konstituen utama dari berbagai minyak jeruk (<i>Citrus sinensis</i>), lemon (<i>Citrus limon</i>), mandarin (<i>Citrus reticulata</i>), jeruk nipis (<i>Citrus aurantifolia</i> , and grape- fruit/jeruk bali (<i>Citrus paradise</i>))
Timol		Thyme oil (<i>Thymus vulgaris</i>)
Mentol		Peppermint oil (<i>Mentha piperita</i>)
Karvon		Caraway oil (<i>Carum carvi</i>)
Eukaliptol		Minyak eukaliptus (<i>Eucalyptus globulus</i>); Rosemary sp.

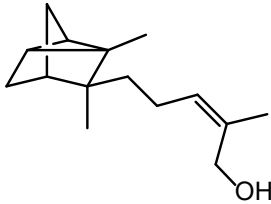
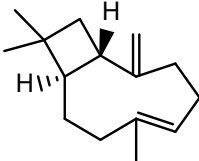
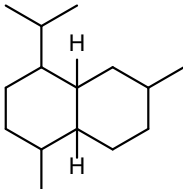
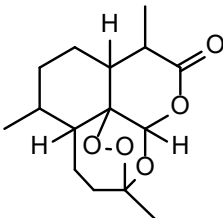
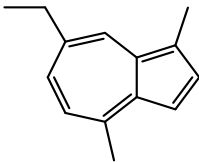
Monoterpen bisiklik		
Thujone		Grand wormwood (<i>Artemisia Absinthium</i>)
Pinen	 alpha pinen  beta pinen	<i>Pinus palustris</i> dan <i>Pinus</i> sp.
Borneol		Spesies <i>Artemisia</i> ; <i>Blumea balsamifera</i> dan <i>Kaempferia galanga</i>
Kamfor		<i>Cinnamomum camphora</i>
Iridoid		
Aukubin		<i>Euphrasia officinalis</i> ; <i>Plantago lanceolata</i>
Harpagosida		<i>Harpagophytum procumbens</i>
Gentiopikrosida		<i>Gentiana lutea</i>

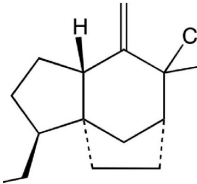
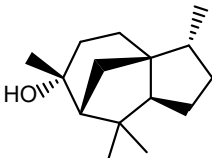
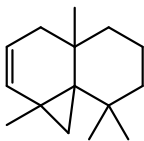
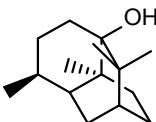
7.2.3 Seskuiterpen

Seskuiterpenoid berasal dari tiga unit isopren dan berada dalam berbagai bentuk, termasuk kerangka linier, monosiklik, bisiklik, dan trisiklik. Zat ini merupakan kelompok terpenoid yang paling beragam. Contoh-contoh yang paling khas dari senyawa-senyawa yang termasuk dalam masing-masing kelompok tersebut disajikan pada tabel 7.3

Tabel 7.3. Struktur senyawa seskuiterpen

Nama senyawa	Struktur	Sumber
Seskuiterpen asiklik		
Farnesol		Terdapat secara luas pada minyak atsiri misal citronella (<i>Cymbopogon</i> sp., Poaceae)
β -Nerolidol		Minyak neroli (<i>Citrus aurantium</i>) dan minyak melati (<i>Jasminum officinale</i>)
Seskuiterpen monosiklik		
β -Bisabolen		Jahe (<i>Zingiber officinale</i>), kemukus (<i>Piper cubeba</i>)
α -Zingiberen		Jahe (<i>Zingiber officinale</i>), kunyit (<i>Curcuma longa</i>)
α -Humulen		Hope oil (<i>Humulus lupulus</i>)

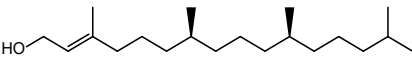
Seskuiterpen bisiklik		
β -Santalol		Sandalwood/ cendana (<i>Santalum album</i>)
β -Kariofilen		Clove oil/minyak cengkeh (<i>Syzygium aromaticum</i>)
δ -Kadinen		Cade juniper (<i>Juniperus oxycedrus</i>)
Artemisinin		Sweet wormwood (<i>Artemisia annua</i>)
Kamazulen		Chamomile oil (<i>Matricaria Chamomilla</i>), Worm- wood oil (<i>Artemisia absinthum</i>) Yarrow oil/ daun seribu (<i>Achillea millefoli-um</i>)

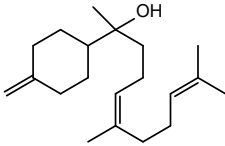
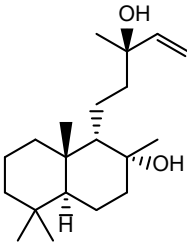
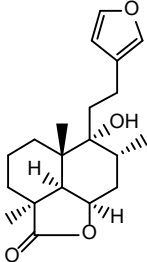
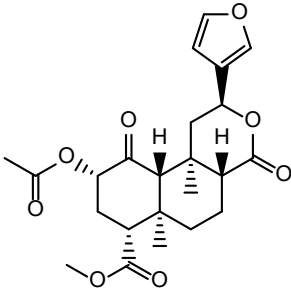
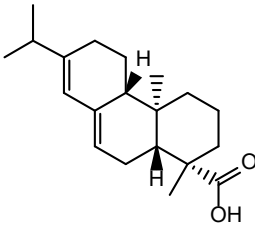
Seskuiterpen trisiklik		
Kushimol		Vetiver/akar wangi/ narwastu (<i>Chrys- opogon zizanioides</i>)
β -Cedrol		Cedarwood oil (po- hon dari Cupresace- ae seperti Juniperus dan Cu- pressus spp.)
Thujopsen		Cedarwood oil (pohon dari Cupre- saceae seperti Juniperus dan Cu- pressus spp.)
Patchoulol		Patchouli/nilam (<i>Pogostemon cablin</i>)

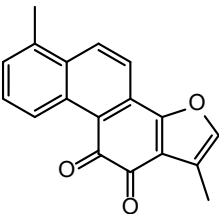
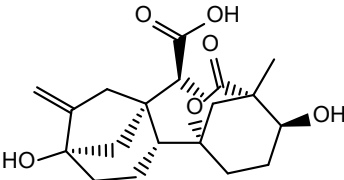
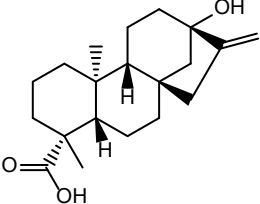
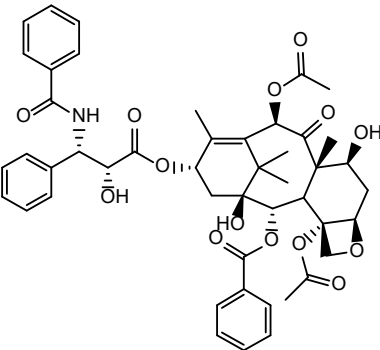
7.2.4 Diterpen

Diterpenoid terdiri dari kelompok senyawa yang heterogen secara kimia, semuanya dengan kerangka karbon C₂₀ (tersusun atas empat unit isopren). Diterpen dapat diklasifikasikan sebagai diterpen linier, bisiklik, trisiklik, tetrasiklik, pentasiklik, atau makrosiklik tergantung pada inti rangkanya. Di alam, diterpen banyak ditemukan dalam bentuk polioksi-
genasi dengan gugus keto dan hidroksil.

Tabel 7.4. Contoh struktur senyawa diterpen

Nama senyawa	Struktur	Sumber
Diterpen asiklik		
Fitol		Terikat pada kolorifi sebagai senyawa ester

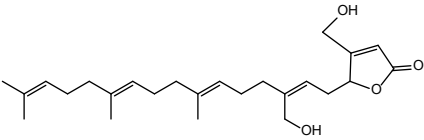
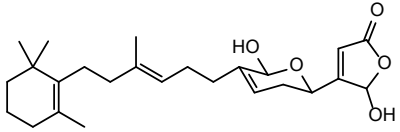
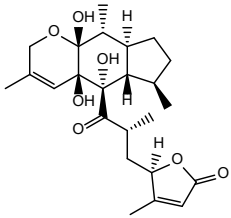
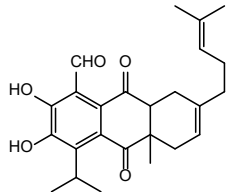
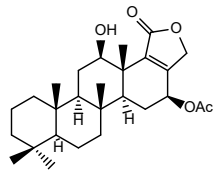
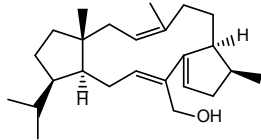
Diterpen monosiklik		
9-geranil- α -terpineol		<i>Helichrysum heterolasium</i>
Diterpen bisiklik		
Sklareol		Clary sage (<i>Salvia sclarea</i>)
Marrubiin		White horehound (<i>Marrubium vulgare</i>)
Salvinorin A		Diviner's sage (<i>Salvia divinorum</i>)
Diterpen trisiklik		
Asam abietat		Resin dari pohon koniferus seperti pinus (<i>Pinus sylvestris</i>)

Tansinon I		Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)
Diterpen tetrasiklik		
Giberelin A1		Suatu hormon perumbuhan pada tanaman, pertama kali diisolasi dari jamur <i>Giberella fujikuroi</i>
Steviol		<i>Stevia rebaudiana</i>
Diterpen makrosiklik		
Taxol		Kulit batang <i>Taxus brevifolia</i>

7.2.5 Sesterterpen

Sesterterpenoid terdiri dari 25 atom karbon (5 unit isoprena) yang terdapat dalam berbagai bentuk, termasuk kerangka linier, monosiklik, bisiklik, trisiklik, tetrasiklik, dan makrosiklik. Beberapa contoh senyawa ditunjukkan pada Tabel 7.5.

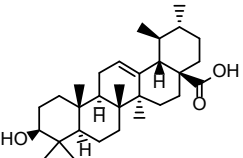
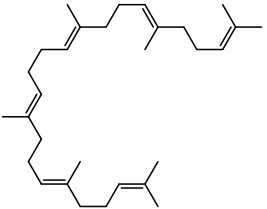
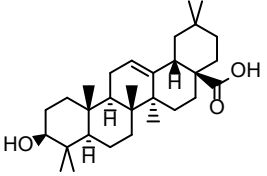
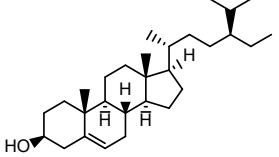
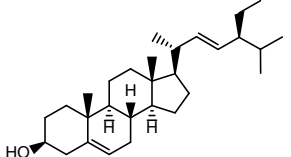
Tabel 7.5. Contoh struktur senyawa sesterterpen

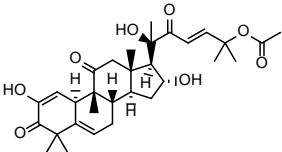
Nama senyawa	Struktur	Sumber
Sesterterpen asiklik		
Hippolid A		Spons laut <i>Hippospongia</i>
Sesterterpen monosiklik		
Mannoalid		Spons laut <i>Luffariella variabilis</i>
Sesterterpen bisiklik		
Leukoseptin		<i>Leucosceptrum canum</i>
Sesterterpen trisiklik		
Heliosid H1		<i>Gossypium hirsutum</i>
Sesterterpen tetrasiklik		
Sesterstatin 7		Spons laut <i>Hyrtios erecta</i>
Sesterterpen makrosiklik		
Nitiol		<i>Gentianella nitida</i>

7.2.6 Triterpen

Triterpenoid adalah senyawa dengan kerangka karbon dengan enam unit isopren yang diturunkan secara biosintetik dari hidrokarbon asiklik C₃₀, skualen. Triterpenoid memiliki struktur siklik yang relatif kompleks, sebagian besar berupa alkohol, aldehida atau asam karboksilat. Sterol adalah triterpen yang didasarkan pada sistem cincin siklopentana perhidrofenantrena (lihat kembali bab glikosida steroid). Beberapa contoh senyawa triterpen ditunjukkan pada Tabel 7.6.

Tabel 7.6. Struktur senyawa triterpen

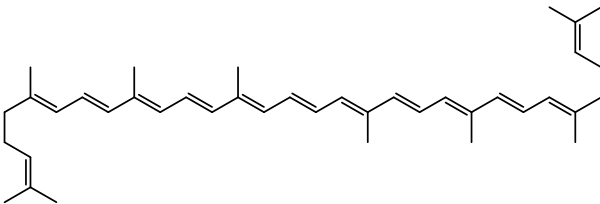
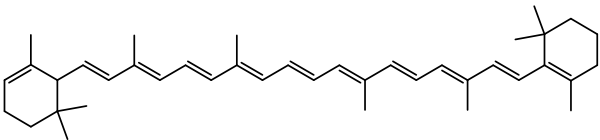
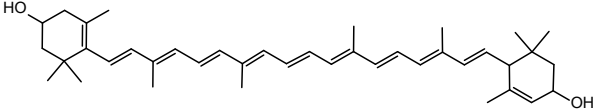
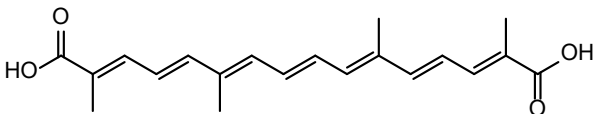
Nama senyawa	Struktur	Sumber
Asam ursolat		Holy basil (<i>Ocimum sanctum</i>); Bilberry (<i>Vaccinum myrtillus</i>); Rosemary (<i>Rosmarinus officinalis</i>), <i>Plantago major</i>
Skualen		Hati ikan hiu; minyak zaitun dari <i>Olea europaea</i>
Asam oleanolat		minyak zaitun dari <i>Olea europaea</i>
Sitosterol		Common nettle/ jelatang (<i>Urtica dioica</i>)
Stigmasterol		Calabar bean (<i>Physostigma Venenosum</i>); Biji sawi (<i>Brassica napus</i>)

Kukurbitasin B		Beberapa spesies famili Cucurbitaceae seperti mentimun dan pare
----------------	---	---

7.2.7 Tetraterpen

Tetraterpenoid terdiri dari delapan unit isoprena dan memiliki rumus molekul $C_{40}H_{64}$. Tetraterpenoid yang paling umum adalah karotenoid, yang merupakan pigmen alami yang larut dalam lemak. Contoh struktur dan sumber tetraterpen ditampilkan pada tabel 7.7.

Tabel 7.7. Struktur senyawa tetraterpen

Nama senyawa	Struktur	Sumber
Likopen		Tomat (<i>Solanum lycopersicum</i>)
β -karoten		Wortel (<i>Daucus carota</i>)
Lutein		Bayam (<i>Spinacia oleracea</i>)
Krokotin		Gardenia (<i>Gardenia jasminoides</i>)

7.2.8 Politerpen

Politerpenoid adalah hidrokarbon isoprenoid polimer, yang terdiri dari lebih dari delapan unit isopren. Contoh senyawa politerpen adalah karet. Molekul karet alam adalah polimer dengan berat molekul tinggi yang terdiri

dari unit isoprena dalam konfigurasi *cis*. Beberapa tanaman menghasilkan poliisoprena dengan ikatan rangkap trans seperti *Palaquium gutta* (Sapotaceae) dan balata dari *Mimusops balata* (Sapotaceae) .

7.3 Identifikasi

Tidak ada reagen universal yang sensitif untuk identifikasi kelompok senyawa terpenoid. Metode terbaik untuk menganalisa terpenoid dalam minyak atsiri adalah dengan kromatografi gas atau GC-MS.

7.4 Kegunaan Terpenoid

Terpenoid terutama monoterpen dan seskuiterpen merupakan senyawa penyusun minyak atsiri. Minyak atsiri digunakan sebagai zat penyedap, penambah aroma dalam formulasi farmasi, makanan, minuman, dan dalam industri kosmetik. Beberapa aktivitas dari senyawa terpenoid adalah: karminatif (misalnya buah dari famili Umbelliferae); anthelminthic (misalnya minyak *Chenopodium*); diuretik (misalnya Juniper); antiseptik (misalnya Eukaliptus); *counter irritant* (misalnya asam ursolat); anestesi lokal (misalnya cengkih); obat penenang (misalnya valerian); iritasi lokal (misalnya terpenin); penolak serangga (misalnya sereh); dan sumber vitamin A (misalnya wortel).

7.5 Latihan Soal

1. Jelaskan definisi terpenoid
2. Jelaskan klasifikasi terpenoid dan berikan contohnya masing-masing dua
3. Apa saja aktivitas farmakologi dari terpenoid ?
4. Sebutkan aplikasi dari terpenoid dalam pengobatan/terapi !
5. Carilah literatur terkait dengan terpenoid yang sudah diuji secara klinis beserta aktivitasnya!

Bab 8

Alkaloid

Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 8 ini mahasiswa dapat :

- Menjelaskan tentang definisi alkaloid
- Mengklasifikasikan alkaloid
- Menyebutkan contoh alkaloid dan aktivitas farmakologinya
- Menjelaskan metode untuk mengidentifikasi golongan alkaloid

8.1 Definisi

Definisi alkaloid pertama kali diperkenalkan oleh W. Meissner pada tahun 1818 dan dikaitkan dengan semua senyawa organik asal tumbuhan yang ditandai dengan karakter dasar adanya atom nitrogen dalam sistem cincin heterosiklik dalam struktur alkaloid. Lebih lanjut alkaloid dapat didefinisikan sebagai senyawa metabolit sekunder yang mengandung atom N-heterosiklik di dalam strukturnya. Alkaloid bersifat basa dan memiliki aktivitas farmakologi spesifik. Adanya pasangan elektron bebas pada atom nitrogen ini menyebabkan alkaloid dapat membentuk kompleks yang tidak larut dengan logam-logam berat. Fenomena ini merupakan dasar bagi reaksi pengenalan adanya alkaloid dalam simplisia tumbuhan obat.

Berdasarkan biosintesisnya dan adanya atom N-heterosiklik, alkaloid terbagi atas:

- True alkaloid* (alkaloid sesungguhnya), biosintesisnya berasal dari asam amino, bersifat basa, umumnya mempunyai atom nitrogen dalam lingkaran heterosiklik
- Proto alkaloid*, merupakan amina yang bersifat sederhana dengan atom nitrogen yang tidak terdapat dalam lingkaran heterosiklik. Contoh meskalin dan efedrin.
- Pseudo alkaloid*, biosintesisnya tidak berasal dari asam amino. Contohnya basa purin (antara lain kafein)

8.2 Sifat Fisikokimia Alkaloid

Alkaloid terdapat dalam jaringan tanaman sebagai garam asam organik yang larut dalam air (asam tartrat, asetat, oksalat, sitrat, malat, dan asam laktat), ester (misalnya, atropin, skopolamin, kokain, aconitine), atau dikombinasikan dengan tanin (kulit kayu kina) atau gula (misalnya, glikoalkaloid dari *Solanum* sp.) daripada sebagai basa bebas.

Basa bebas alkaloid larut dalam pelarut organik nonpolar (kloroform, metilen klorida, eter), sedangkan kelarutannya dalam air rendah (pengecualian termasuk kafein dan efedrin). Sebaliknya, garam alkaloid larut dalam air atau asam encer, sedangkan garam tidak larut atau sedikit larut dalam pelarut organik. Perbedaan kelarutan alkaloid ini, tergantung pada bentuknya, digunakan dalam industri farmasi untuk pemurniannya dari matriks tanaman yang kompleks dan untuk produksi simplisia/ekstrak yang dapat diterima secara farmasi.

Sebagian besar alkaloid diisolasi dari matriks tanaman dalam bentuk senyawa kristal, amorf, tidak berbau, dan tidak mudah menguap. Namun, alkaloid dengan berat molekul rendah, seperti arekolin dan pilokarpin, dan alkaloid tanpa atom oksigen dalam strukturnya (misalnya, spartein dan nikotin) terdapat dalam bentuk cair. Sebagian besar alkaloid tidak berwarna kecuali berberin dan kolkisin berwarna kuning oranye, betain berwarna merah, sanguinarin merah bata, atau kanadin berwarna oranye.

8.2.1 Deteksi alkaloid

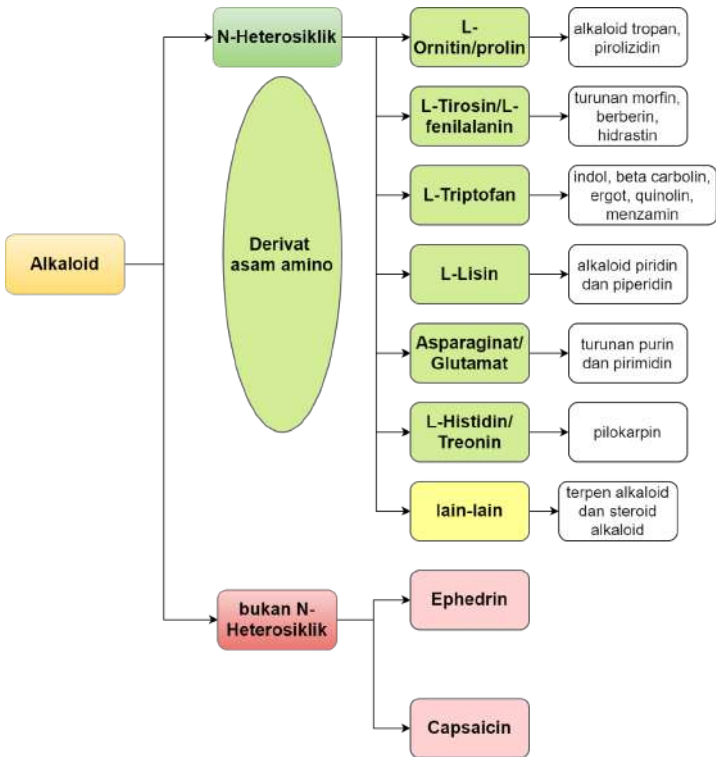
Alkaloid dengan pereaksi Mayer akan memberikan endapan putih, sedangkan pereaksi Dragendorff akan memberikan endapan jingga coklat. Walaupun reaksi pengenalan alkaloid dengan kedua pereaksi tersebut merupakan reaksi pengenalan umum tetapi beberapa senyawa non alkaloid dapat mengendap dengan pereaksi-pereaksi tersebut di atas, misalnya protein, kumarin, α -piron, hidroksi flavon, serta tannin. Reaksi pengenalan palsu tersebut terkenal dengan sebutan reaksi positif palsu (*false positive*). Perlu menjadi perhatian, selain adanya reaksi positif palsu, dengan metode ini senyawa alkaloid kuarterner dalam simplisia tidak dapat diubah menjadi alkaloid bentuk basa dan akan tetap tinggal dalam sel, sehingga tidak dapat dikenali dengan metode pengendapan oleh reaksi-reaksi tersebut di atas. Keadaan seperti itu disebut sebagai reaksi negatif palsu (*false negative*).

Selain itu, untuk menentukan keberadaan kelompok alkaloid tertentu, reaksi khusus dilakukan secara individual untuk kelompok tersebut, misalnya untuk alkaloid purin bisa diidentifikasi dengan reagen Murexide menghasilkan warna ungu; untuk alkaloid tropan ditambahkan reagen Vitali-Morin (diuapkan dengan asam nitrat berasap dengan kalium hidroksida memberikan warna ungu cerah atau kemerahan) atau dengan pereaksi Schaer (terjadi warna hijau yang berbeda; reaksi dengan perhidrol dan asam sulfat).

8.3 Klasifikasi Alkaloid

8.3.1 Senyawa N-Heterosiklik

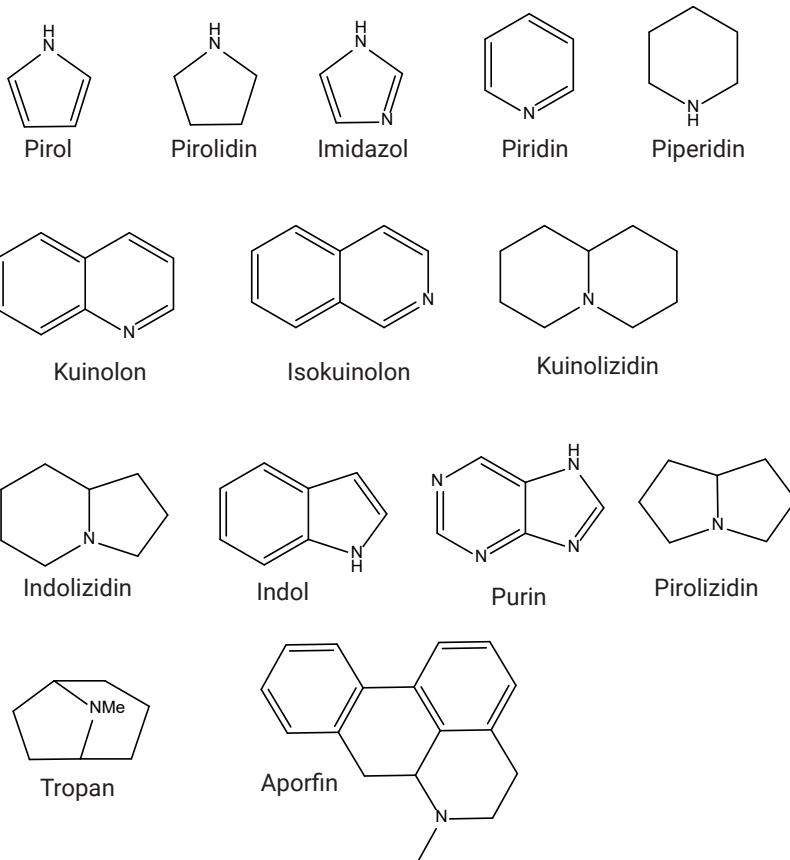
Senyawa ini mengandung atom nitrogen dalam sistem heterosiklik dan diturunkan secara biosintetik dari asam amino. Enam kelompok utama alkaloid telah dikenali sejauh ini, tergantung pada asam amino asalnya yaitu, alkaloid turunan dari L-ornithine, L-lisin, L-tirosin/L-fenilalanin, L-histidin, L-triptofan, dan glisin/asam aspartat (gambar 8.1).



Gambar 8.1. Penggolongan alkaloid berdasarkan derivatnya

8.3.2 Alkaloid non-heterosiklik

Alkaloid non-heterosiklik adalah senyawa yang berasal dari asam amino atau amina biogenik, yang tidak mengandung bagian nitrogen heterosiklik. Efedrin dan capsaicin adalah yang paling penting dalam kelompok ini.



Gambar 8.2. Struktur kerangka dasar senyawa alkaloid

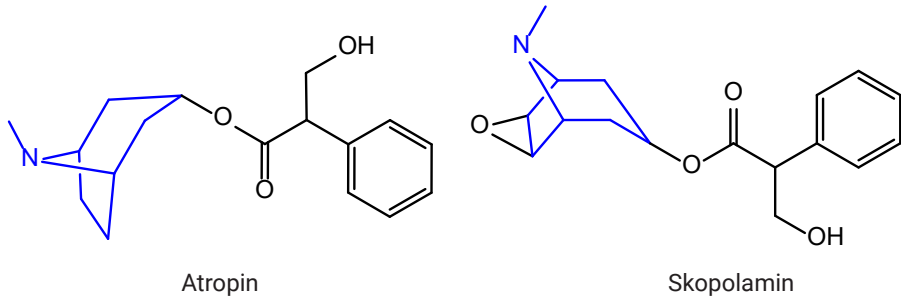
8.4 Turunan Ornitin/Prolin

Yang termasuk alkaloid dari prekursor ornitin dan prolin adalah alkaloid tropan dan alkaloid pirolizidin.

8.5 Alkaloid tropan

Alkaloid tropan termasuk obat tanaman tertua di dunia dan aplikasi etnofarmakologinya seperti analgesia, halusinogen, dan sebagian

sebagai racun. Senyawa turunan ornitin ini banyak terdapat dalam famili Solanaceae, Erythroxylaceae, Convolvulaceae, Brassicaceae, dan Euphorbiaceae. Beberapa asam dibedakan dalam alkaloid tropan, termasuk: tropat, tiglat, asetat, isovalerat, isobutirat, benzoat, atau asam anisat (Kaur & Arora, 2015).



Gambar 8.3. Contoh senyawa alkaloid tropan

Alkaloid tropan umumnya digunakan sebagai obat antikolik dan spasmolitik (skopolamin) baik pada kondisi kejang saluran cerna maupun saluran kemih. Atropin biasanya digunakan dalam obat tetes mata oftalmologis untuk memperbesar pupil, melumpuhkan refleks akomodasi, dan memungkinkan pemeriksaan mata. Jus dari *Atropa belladonna* secara luas sudah digunakan oleh wanita pada masa renaissance untuk memperbesar pupil mata sehingga meningkatkan penampilan mereka. Namun, alkaloid tropan ditandai dengan banyaknya kontraindikasi dan efek samping. Alkaloid tropan diketahui menyebabkan gangguan jantung, terutama terkait dengan gangguan detak jantung, mengakibatkan euforia, disorientasi, depresi terhadap sistem syaraf pusat (SSP), dan kekeringan selaput lendir (mata dan tenggorokan). Alkaloid tropan harus dihindari pada glaukoma, hipertrofi prostat, pasien dengan penyakit saluran kemih, dan juga selama kehamilan (Matsuura & Fett-Neto, 2015).

Alkaloid tropan sering disalahgunakan karena aktivitasnya terhadap SSP (terutama menyebabkan euforia). Contoh senyawa ini adalah kokain, psikostimulan paling populer kedua (setelah ganja) yang digunakan untuk meningkatkan fungsi mental dan fisik. Kokain menghambat *reuptake* serotonin, norepinefrin, dan dopamin yang dikenal sebagai senyawa "bahagia". Dalam dosis yang lebih tinggi kokain dapat menimbulkan penyumbatan saluran natrium yang mengakibatkan berhentinya jantung. Penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan gangguan tingkat depresi serius, upaya bunuh diri, insomnia, dan keterbelakangan psiko-

motor. Penyalahgunaannya mengakibatkan lebih dari 4000 kematian pada tahun 2013. Kokain memiliki aplikasi medis yang langka, yang terbatas pada operasi hidung atau lakrimal, di mana kokain digunakan sebagai anestesi. Sifat ketergantungan yang ditunjukkan oleh alkaloid ini adalah karena efek ligan pada reseptor opioid yang ditemukan di SSP (dapat menembus sawar otak).

8.5.1 Alkaloid pirolizidin

Pirolizidin adalah ester dari 1-hydroxymethylpyrrolizidines (nesin) dan asam nesat dan terutama berasal dari L-ornithin atau L-arginin. Secara struktural dicirikan oleh dua cincin beranggota lima yang disatukan dengan jembatan atom nitrogen. Alkaloid ini ditemukan dalam tanaman yang termasuk dalam keluarga Boraginaceae, Asteraceae, dan Fabaceae, dan sering kali pada biji dan bagian tanaman yang berbunga. Ikatan rangkap pada posisi C-1 dan C-2 menentukan hepatotoksisitas alkaloid ini. Dengan tidak adanya ikatan rangkap, tidak ada aktivasi metabolik ke inti pirol, yang menginduksi efek hepatotoksik atau genotoksik.

8.5.2 Alkaloid isokuinolin

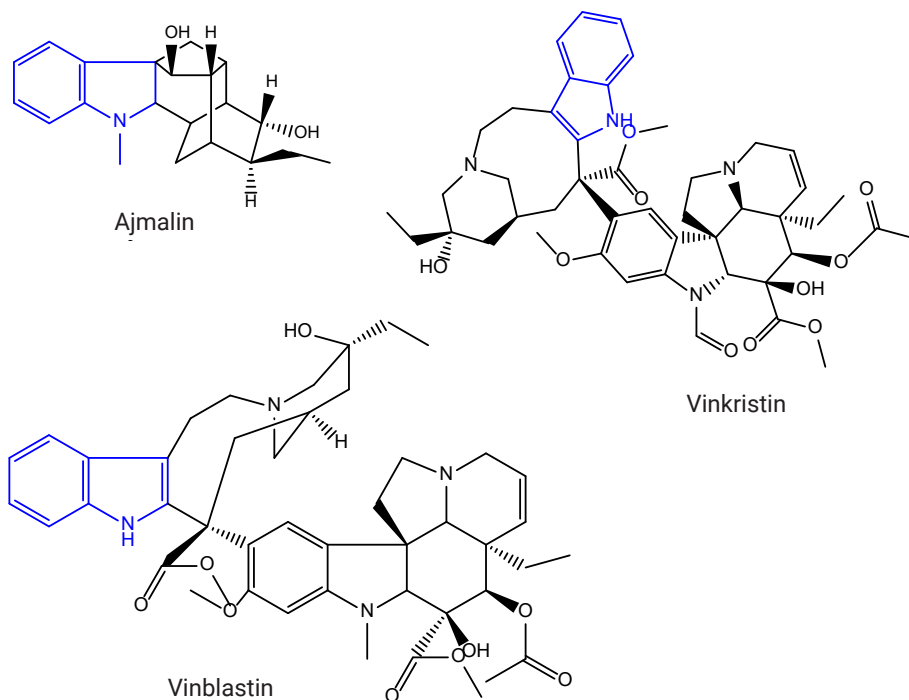
Alkaloid isokuinolin merupakan salah satu kelompok terbesar zat alami. Senyawa ini secara biogenetik diturunkan dari fenilalanin dan tirosin, dan termasuk cincin isoquinoline atau tetrahydroisoquinoline sebagai kerangka struktural. Alkaloid isokuinolin bukanlah kelompok yang homogen secara struktural.

8.6 Alkaloid Turunan Triptofan

8.6.1 Alkaloid indol

Kelompok alkaloid indol memiliki struktur yang tidak homogen. Beberapa subkelompok senyawa ini dibedakan berdasarkan jenis tanamannya seperti alkaloid Strychnos (striknin, brusin, vomisin), alkaloid yohimban (yohimbin, reserpin, deserpidin), heteroyohimbans (ajmalisin, reserpilin), alkaloid Vinca (vinblastin, vincristin, vincamin), beta-karbolin (harmin, harmalin), alkaloid kratom (mitraginin), tryptamin (psilosibin, serotonin), ergolin/alkaloid clavin/alkaloid ergot (ergin, ergotamin, asam lisergat), dan alkaloid *Tabernanthe iboga* (ibogain, voakangin, koronaridin).

Berbagai kelompok alkaloid indol telah diisolasi dari lebih dari tiga puluh keluarga botani termasuk Apocynaceae, Rubiaceae, Loganiaceae, Passifloraceae, serta beberapa jamur. Beberapa memiliki aktivitas farmakologi yang sangat penting seperti: vinkamin dan isovinkamin dari *Vinca minor* digunakan untuk mengobati hipertensi; vinkristin dan vinblastin memiliki aktivitas antiproliferasi dan sitotoksik dan diisolasi dari daun *Catharanthus roseus*; dan harmin dari *Passiflora incarnata* digunakan sebagai obat penenang.



Gambar 8.4. Contoh senyawa alkaloid indol

8.6.2 Alkaloid β -karbolin

Karbolin merupakan kelompok alkaloid alami dan sintetis yang terdiri dari struktur cincin indol pirido [3,4- β] trisiklik. Atom nitrogen piridin dicirikan oleh karakter yang lebih basa daripada nitrogen indolic yang bersifat asam. Alkaloid berasal dari *Peganum harmala* (Syrian rue, Zygophyllaceae), tanaman yang digunakan sebagai emmenagog dan obat saluran pencernaan, yang juga dikenal dapat menimbulkan halusinasi. Dalam penelitian terbaru alkaloid ini dibuktikan memiliki antiparasit, antitumor, dan antivirusnya meskipun memiliki efek samping pada SSP. Alkaloid ini banyak terdapat dalam spesies terestrial (*P. incarnata*) dan baru-baru

ini ditemukan juga pada invertebrata laut seperti tunikata, spons, karang lunak, atau bryozoa.

8.6.3 Alkaloid ergot

Alkaloid ergot termasuk dalam kelompok alkaloid indol yang terbentuk secara biosintetik dari triptofan dan hemiterpen. Ergot diisolasi dari jamur *Claviceps purpurea* (Clavicipitaceae), yang tumbuh dari ovarium gandum menciptakan sereal *Secale*. *C. purpurea* adalah spesies yang paling tersebar luas diantara *Claviceps* lain, yang sebenarnya merupakan parasit pada tanaman monokotil terutama gandum hitam, barley, dan gandum. Intoksikasi dari konsumsi gandum yang mengandung jamur ini mengakibatkan delirium atau vasokonstriksi.

Alkaloid ergot gandum hitam dapat dibagi menjadi tiga subkelompok: asam D-lisergat dan turunannya yang sederhana (misalnya, amida sederhana: ergometrin, ergobasin), alkaloid klavin, dan ergopeptin. Sifat farmakologis dari kelompok-kelompok ini berbeda secara signifikan. Hanya turunan asam D-lisergat yang aktif secara farmakologis. Ergopeptin (80% dari total kompleks alkaloid) mengandung asam lisergat yang terikat pada bagian peptida (ergokristin, ergokornin, ergokriptin) dan dapat dibagi menjadi kelompok ergotamin dan ergotoksin. Dalam kelompok ergometrin, asam lisergat terkait dengan amino alkohol (Lemings, et al., 2006; Walzel, et al., 1997).

Alkaloid ergot digunakan untuk mengobati sakit kepala migrain, hipertensi, gangguan seksual, atau penyakit Parkinson. Karena kesamaannya dengan noradrenalin, dopamin, dan serotonin yang merupakan inhibitor 1-adrenergik perifer (kecuali untuk ergometrin), alkaloid ergot dapat digunakan sebagai penghambat perdarahan, terutama dalam ginekologi sebagai obat pengecilan rahim setelah melahirkan, pada perdarahan postpartum, atau setelah pengeluaran plasenta. Pemberian alkaloid ergot menginduksi kontraksi tonik panjang pada rahim. Ergotamin tartrat juga termasuk dalam obat kompleks untuk aplikasi penenang dan analgesik.

Ergotamin dan ergotoksin digunakan untuk produksi turunan 9,10-dihidrogenasi, yang merupakan relaksan otot yang lebih kuat. Dihidroergotamin menghambat reseptor -adrenergik dan serotonin. Zat ini digunakan untuk pengobatan sakit kepala tipe migrain (sering dikombinasi dengan kafein) dan untuk hipotensi ortostatik. Karena alkaloid ergot adalah agonis reseptor dopamin, beberapa di antaranya (bromokriptin, kabergolin)

digunakan sebagai anti Parkinson. Namun, karena risiko insiden fibrotik, alkaloid ergot tidak digunakan sebagai lini pertama dalam pengobatan. Keracunan karena alkaloid ergot menghasilkan sindrom ergotisme, yang ditandai dengan sensasi terbakar pada anggota badan, halusinasi, dan perilaku irasional, kejang-kejang, vasokonstriksi, dan bahkan kematian.

8.6.4 Alkaloid kuinolin

Alkaloid kuinolin biasanya merupakan turunan dari asam antranilat (kecuali untuk alkaloid Cinchona dan camptothecin yang keduanya berasal dari triptofan). Keberadaannya di alam ditemukan pada beberapa spesies Rutaceae, Rubiaceae, dan Asteraceae, dan juga pada jamur (*Penicillium* sp.) dan bakteri (*Pseudomonas* sp.). Alkaloid yang paling signifikan dan penting secara farmakologis berasal dari spesies Cinchona (Kina).

8.6.5 Alkaloid menzamin

Menzamin adalah komponen struktural kompleks dari beberapa spons laut dimana alkaloid ini ditemukan di lebih dari 16 spesies spons laut yang tersebar dari Laut Merah hingga Indonesia dan dikenal karena aktivitas antikanker, antimalaria, dan antileishmaniasisnya. Menariknya, turunan semisintetik menzamin belum terbukti memiliki aktivitas yang signifikan. Hal ini menunjukkan arti penting bahan alam dari bahari untuk sumber bahan baku obat.

8.7 Turunan Lisin

8.7.1 Alkaloid turunan piridin dan piperidin

Alkaloid dari asam amino lisin terdapat pada *Punica granatum* (delima), *Piper* sp., dan *Lobelia inflata*.

a. *Punica granatum* L. (Delima)

Delima (Punicaceae) adalah semak yang tersebar luas di Afrika Utara dan Asia Barat tetapi dibudidayakan di Eropa Selatan, wilayah Laut Mediterania. Bunganya, yang memiliki lima hingga tujuh kelopak merah cerah, dan kulit akarnya sudah direkomendasikan dalam *Papyrus Ebers* dan di Farmakope lainnya sebagai obat cacing, terutama melawan cacing pita, sampai paruh pertama abad kedua puluh. Aktivitas anthelmintik terbesar ekstrak *Punica* terutama karena isopelletierine.

Perikarp buah delima kering mengandung tanin tinggi (28%) memungkinkan penggunaannya sebagai astringen dalam pengobatan diare. Biji buah ini telah dipelajari untuk kandungan gliseridanya, dan validitas ekstrak biji untuk digunakan dalam pengobatan diare, seperti yang dipraktikkan dalam pengobatan tradisional India dan Bangladesh.

b. Alkaloid dari genus Piper

Alkaloid dari Piper diantaranya adalah piperin dan piperidin. Piperin terdiri dari bagian piperidin (amida tersier) dan bagian fenolik, suatu asam piperat. Tanaman penghasilnya adalah *Piper nigrum*, *Piper retrofractum*, *Piper longum*, dan spesies Piper lainnya.

Konstituen utama lada adalah piperin (amida dari piperidin dan asam piperat) dan isomer geometrinya chavicine (amida dari piperidine dan asam chavicic). Kepedasan lada dianggap berasal dari amida piperidin (5-10 %). Amida piperidin lainnya adalah piperanin dan piperettin, homolog piperin, pirolidin amida, piperillin. *Piper longum* selain mengandung amida piperidin, juga mengandung senyawa separadin A dan B. Efek antidepresan dari piperin dibuktikan dengan uji farmakologis pada tikus yang diberi stres ringan kronis. Lada hitam digunakan tidak hanya dalam makanan tetapi juga untuk berbagai tujuan lain seperti obat, sebagai pengawet, dan bahan parfum.

c. Alkaloid lobelia

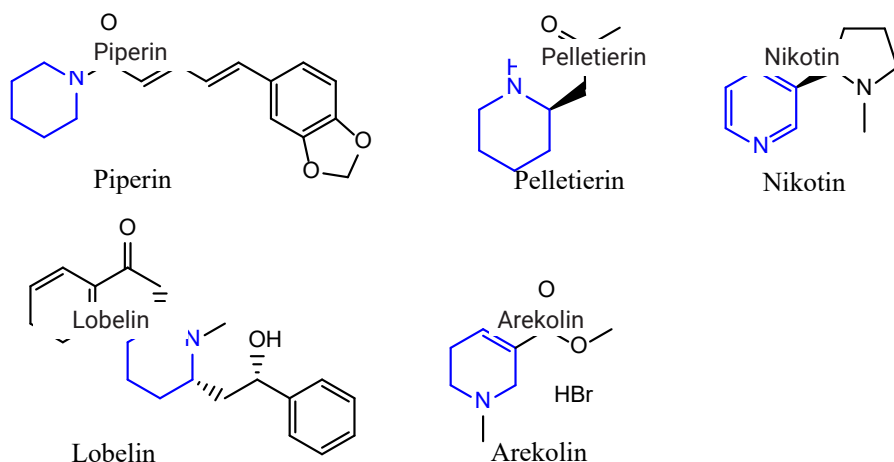
Lobelia inflata (Lobeliaceae) disebut juga dengan *Indian tobacco* adalah tanaman obat tradisional asli Amerika Utara. Tanaman ini mengandung beberapa alkaloid piperidin yang utamanya adalah lobelin yang memiliki efek stimulasi pada psistem pernapasan dan digunakan dalam kasus asma, keracunan gas, dan narkotik.

Lobelin saat ini menjadi objek penelitian pada pengobatan penyalahgunaan obat dan gangguan neurologis, seperti penyakit Alzheimer atau Parkinson. Karena lobeline dapat bertindak sebagai antagonis reseptor nikotinik yang kompetitif, lobeline sering digunakan dalam sediaan antirokok. Ketertarikan pada alkaloid Lobelia, dan khususnya (-)-lobeline, yang paling aktif, telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir karena aktivitasnya pada sistem saraf pusat (SSP).

Lobelin telah dilaporkan sebagai agen yang berguna untuk mengobati ketergantungan pada obat-obatan seperti kokain, amfetamin, kafein, fenil-siklin, opiat, barbiturat, benzodiazepin, cannabinoid, halusinogen, alkohol, dan nikotin. Lobelin menghasilkan beberapa efek fisiologis yang serupa

dengan yang dihasilkan oleh nikotin. Penggunaannya sebagai pencegah merokok dilaporkan pada tahun 1936, tetapi beberapa penelitian kemudian menyebabkan perselisihan antara laporan positif dan negatif.

Alkaloid piperidin tersebar luas di antara Apiaceae, Solanaceae, Chenopodiaceae, Fabaceae, Crassulaceae, Lycopodiaceae, dan Asteraceae. Alkaloid yang berbeda memiliki berbagai aktivitas farmakologis. Di antara alkaloid piperidin, terdapat senyawa beracun seperti likopodin dari spesies *Lycopodium*, atau nikotin dari *Nicotiana tabacum*.



Gambar 8.5. Contoh senyawa alkaloid piridin dan piperidin

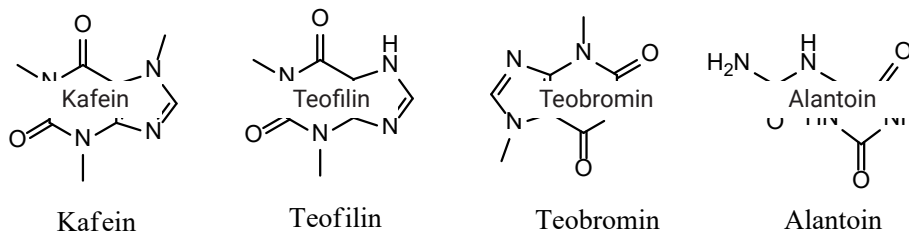
8.8 Turunan Asparaginat/Glutamat

8.8.1 Alkaloid purin dan pirimidin

Nukleotida purin dan pirimidin, yang merupakan turunan dari xantin, adalah unit struktural utama alkaloid purin. Secara biosintetik, alkaloid ini berasal dari amino-ribosa, asparaginat, dan glutamat. Alkaloid jenis ini ditemukan pada tanaman dari keluarga Sterculiaceae, Theaceae, Rubiaceae, Aquifoliaceae, dan Sapindaceae.

Kafein (1,3,7-trimetilxantin), theobromine (3,7-dimetilxantin), dan teofilin (1,3-dimetilxantin) adalah tiga alkaloid utama kelompok ini. Tumbuhan yang mengandung kafein dan katekin diantaranya teh hijau (*Camellia sinensis*), kopi (*Coffea robusta*) dan biji kakao (*Theobroma cacao*), daun mate (*Ilex paraguariensis*) dan pada biji guarana (*Paullinia cupana*). Dosis harian kafein tidak boleh melebihi 400 mg (untuk jangka waktu

satu minggu). Sejumlah produk makanan dan suplemen makanan dari tanaman yang mengandung kafein digunakan sebagai efek stimulan tubuh.



Gambar 8.6. Contoh senyawa alkaloid turunan purin

8.9 Turunan Histidin

Alkaloid utama dari kelompok ini adalah pilokarpin yang biosintesisnya melibatkan histidin dan treonin. Pilokarpin dihasilkan oleh *Pilocarpus jaborandi* (Rutaceae) tanaman asli Brazil.

8.10 Alkaloid Lain-lain

Alkaloid lain terdiri dari senyawa dasar, yang biosintesisnya tidak terkait dengan jalur turunan asam amino. Umumnya alkaloid ini mengandung atom nitrogen di dalam cincin heterosiklik atau dalam rantai, namun, kerangka karbon utama berasal dari monoterpen, steroid, atau asam asetat atau propionat.

8.10.1 Alkaloid terpenoid

Alkaloid terpenoid, yang berasal dari bagian isoprena, dapat dibagi menjadi tiga kelompok: monoterpen, seskuiterpen, dan alkaloid diterpen. Alkaloid diterpen adalah kelompok yang paling melimpah, dan terdiri dari struktur yang menarik, seperti akonitin, paclitaxel (taxol), dan delphinin. Alkaloid jenis ini berasal dari diterpen tetra atau pentasiklik bergabung dengan amina atau aminoalkohol. Alkaloid terpenoid terdapat pada Ranunculaceae, Cornaceae, dan Asteraceae.

Paclitaxel (taxol) digunakan secara luas sebagai agen antineoplastik yang kuat yang awalnya ditemukan dalam ekstrak kulit pohon cemara Pasifik (*Taxus brevifolia*, Taxodiaceae) dalam jumlah langka, namun, semisintesisnya yang efisien telah dilakukan dari 10-deacetylba-

catin yang diisolasi dari daun *T. Baccata* (lihat kembali bab 2 buku ini). Paclitaxel menstabilkan mikrotubulus dan memblokir depolimerisasi berikutnya menjadi tubulin, protein yang terkait dengan proses pembelahan sel. Taxol digunakan dalam terapi kanker ovarium, paru, prostat, dan payudara secara monoterapi tapi juga kadang dikombinasi dengan agen kemoterapi lainnya. Sebagai contoh, kombinasi paclitaxel dengan karboplatin merupakan pengobatan lini pertama kanker paru-paru pada pasien dewasa yang bukan kandidat untuk pembedahan yang berpotensi kuratif.

8.10.2 Alkaloid steroid

Alkaloid steroid disintesis dengan memasukkan satu atau dua atom nitrogen ke dalam molekul steroid yang telah terbentuk sebelumnya. Alkaloid Solanum dan Veratrum adalah perwakilan dari kelas alkaloid ini yang digunakan sebagai prekursor turunan steroid semisintetik. Alkaloid Veratrum misalnya germin atau protoverin memiliki aktivitas hipotensif.

8.11 Latihan Soal

1. Sebutkan tanaman yang mengandung alkaloid yang digunakan sebagai hipotonik, rubefacient, dan antiaritmia.
2. Buatlah daftar spesies tanaman yang mempengaruhi sistem pencernaan dan sekretorik dan tunjukkan alkaloid utama yang bertanggung jawab aktivitas farmakologi tersebut
3. Apa efek samping utama dan indikasi alkaloid tropan?
4. Jelaskan tentang keberadaan alkaloid kratom di Indonesia!
5. Buatlah suatu peta konsep tentang alkaloid yang berisi definisi, klasifikasi, dan kegunaannya!

Bab 9

Metode Ekstraksi Senyawa Bahan Alam

Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 9 ini mahasiswa dapat :

- Menjelaskan definisi ekstraksi, ekstrak, solven, dan rendemen
- Memahami proses ekstraksi senyawa bahan alam
- Menjelaskan jenis-jenis metode ekstraksi
- Menyebutkan kelebihan dan kekurangan dari masing-masing jenis ekstraksi
- Menjelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi efektivitas ekstraksi

9.1 Pengantar

Simplisia mengandung konstituen aktif, yang dapat diisolasi dari obat ini dengan berbagai metode ekstraksi dan pemisahan. Ekstraksi didefinisikan sebagai proses isolasi bahan terlarut dari residu yang tidak larut, yang mungkin cair atau padat, dengan perlakuan dengan pelarut. Berdasarkan sifat fisik obat mentah yang akan diekstraksi, yaitu cair atau padat, proses ekstraksi dapat berupa ekstraksi cair-cair atau padat-cair.

Proses ekstraksi dikendalikan oleh perpindahan massa. Perpindahan massa adalah unit operasi, yang melibatkan berpindahnya massa bahan terlarut dari padat ke cairan. Jika simplisia direndam dalam pelarut yang akan digunakan untuk ekstraksi, partikel pertama-tama dikelilingi oleh lapisan batas zat terlarut. Selanjutnya, pelarut mulai menembus ke dalam partikel dan kemudian membentuk larutan konstituen di dalam sel. Selanjutnya terjadi aliran senyawa terlarut ini melalui dinding sel dan melalui lapisan batas. Proses ini berlanjut sampai terjadi kesetimbangan antara larutan di dalam sel dan larutan bebas. Beberapa faktor penting yang mempengaruhi perpindahan massa adalah agitasi dan suhu yang meningkatkan gradien konsentrasi untuk menghasilkan ekstraksi yang efisien. Pengurangan ukuran serbuk simplisia akan meningkatkan luas area permukaan di mana difusi dapat terjadi secara lebih efektif. Ekstraksi keseluruhan juga tergantung pada pemilihan metode ekstraksi dan pelarut yang dipilih untuk ekstraksi.

9.2 Tipe Ekstrak

Sejumlah jenis metode yang berbeda digunakan untuk ekstraksi obat herbal, dan ekstrak digunakan untuk tujuan yang berbeda mulai dari pembuatan formula/sediaan untuk pemberian internal, penggunaan eksternal, untuk pemurnian lebih lanjut dari fitofarmaka, atau untuk konversi semisintetik ke beberapa senyawa terapeutik yang lebih aktif.. Ekstrak dapat dalam bentuk berair, jenis hidroalkohol dalam bentuk infus, rebusan, tinktur dll, atau dapat lebih terkonsentrasi yang selanjutnya dapat diubah menjadi ekstrak kental, kering, atau cair.

Menurut Farmakope Indonesia edisi IV, ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan. Sebagian besar ekstrak dibuat dengan mengekstraksi bahan baku obat secara perkolasi. Seluruh perkolat biasanya dipekatkan dengan cara destilasi dengan pengurangan tekanan, agar bahan utama obat sesedikit mungkin terkena panas. Ekstrak cair adalah sediaan cair simplisia nabati, yang mengandung etanol sebagai pelarut atau sebagai pengawet, atau sebagai pelarut dan pengawet. Jika tidak dinyatakan lain pada masing-masing monografi, tiap ml ekstrak mengandung bahan aktif dari 1 g simplisia yang memenuhi syarat. Ekstrak cair yang cenderung membentuk endapan dapat didiamkan dan disaring atau bagian yang bening diantapkan. Beningan yang diperoleh harus memenuhi persyaratan Farmakope. Ekstrak cair dapat dibuat dari ekstrak yang sesuai.

9.3 Dasar-dasar Ekstraksi

Ekstraksi merupakan langkah awal untuk memisahkan produk alam yang diinginkan dari bahan bakunya. Beberapa faktor dapat mempengaruhi kualitas ekstrak. Faktor biologi yang mempengaruhi mutu ekstrak diantaranya adalah;

1. Identitas: jenis tumbuhan bisa mempengaruhi jenis ekstrak yang dihasilkan, termasuk didalamnya adalah faktor genetika tanaman tersebut. Kesalahan dalam mengidentifikasi tanaman atau penggunaan jenis tanaman yang berbeda tentu saja akan mempengaruhi kualitas dari ekstrak yang dihasilkan.

2. Lokasi tumbuhan asal: lingkungan dimana tanaman hidup dapat mempengaruhi jenis dan jumlah kandungan kimia dari tanaman obat. Asal usul lokasi bahan tumbuhan dipilih yang dapat memberikan jumlah dan kualitas kandungan kimia yang terbaik.
3. Cara pemanenan : waktu panen, umur tanaman, bagian tanaman, periode panen, dan metode pemanenan dapat mempengaruhi hasil akhir dari suatu ekstrak. Harus ditentukan kapan senyawa kimia mencapai kadar optimalnya dalam tanaman supaya proses pemanenan bisa efektif.

Faktor kimia yang dapat mempengaruhi mutu ekstrak diantaranya adalah;

1. faktor internal, yang meliputi jenis senyawa aktif, komposisi senyawa aktif, jumlah senyawa aktif, dan kadar total senyawa aktif.
2. faktor eksternal, yang meliputi metode ekstraksi, cara ekstraksi, jenis dan jumlah pelarut, adanya cemaran.

Secara umum, bahan tanaman harus dikeringkan dan digiling sebelum ekstraksi. Suhu lebih baik dipertahankan di bawah 60°C untuk menghindari penghancuran senyawa termolabil saat pengeringan. Lingkungan untuk pengeringan harus jauh dari paparan sinar matahari dan harus berada di ruangan dengan sirkulasi udara yang baik. Jika bahan segar diperlukan untuk ekstraksi, maka perlu untuk mengekstraknya sesegera mungkin setelah bahan dikumpulkan atau untuk membekukan bahan untuk transportasi jarak jauh.

9.4 Pelarut Untuk Ekstraksi

Ketika memilih sistem pelarut atau pelarut untuk mengekstrak bahan tanaman, beberapa faktor perlu dipertimbangkan termasuk kelarutan senyawa target, keamanan (toksisitas rendah, sifat mudah larut rendah, risiko ledakan rendah), biaya, kemudahan pemulihan pelarut, dan konsentrasi. Selain itu, tingkat dan kemurnian pelarut harus dipertimbangkan sesuai tujuan pembuatan ekstrak, apakah pelarut teknis atau pelarut murni (*pro analisis*). Sifat fisikokimia dari beberapa pelarut umum yang digunakan dalam ekstraksi produk alami dapat disesuaikan dengan tujuan ekstraksi dan dapat mengacu pada jurnal/referensi.

Berdasarkan pengertian bahwa ekstraksi adalah metode penarikan metabolit sekunder dari tumbuhan atau bagian tumbuhan dengan pelarut yang sesuai, maka dalam pemilihan pelarut pengekstraksi berlaku prinsip: *like dissolves like*, bila kita akan mengekstraksi senyawa polar, harus digunakan pelarut polar dan apabila kita akan mengekstraksi senyawa non polar, maka harus digunakan pelarut non polar. Namun pada prakteknya, ekstraksi dilakukan dengan menggunakan pelarut dalam gradasi kepolaran, mulai dari non polar ke polar atau dari polar ke non polar. Contoh pelarut polar adalah air, metanol, etanol, pelarut semi polar adalah aseton, etil asetat, kloroform dan pelarut nonpolar adalah n-heksana, eter minyak tanah, toluen, dan benzena. Pelarut-pelarut non polar benzena, kloroform dan karbon tetraklorida sekarang jarang digunakan, karena sifatnya hepatotoksik atau karsinogenik.

Untuk sebagian besar komponen lipofilik pada tumbuhan, seperti alkana, asam lemak, sterol, beberapa terpenoid, dan alkaloid, pelarut nonpolar (petroleum eter, n - heksana, kloroform, dan sebagainya) harus dipilih. Pelarut polaritas sedang (etil asetat, diklorometana, dan sebagainya) dipilih untuk mengekstrak senyawa dengan polaritas menengah, seperti flavonoid dan kuinon. Untuk senyawa yang lebih polar, seperti glikosida, polifenol termasuk tanin, dan antosianin, pelarut yang lebih polar (air, metanol, etanol, aseton, dan sebagainya) harus digunakan. Untuk asam organik, basa, dan senyawa amfoter, hasil ekstraksi berbeda untuk berbagai nilai pH larutan berair ekstraksi.

Ketika seluruh komponen kimia dalam tanaman akan diekstraksi, pelarut organik polar (metanol atau etanol) atau campuran alkohol berair digunakan. Campuran alkohol berair (60% atau 70% etanol – air, v/v) sering digunakan karena keamanan dan kemampuannya mengekstraksi sejumlah besar konstituen polar, sedang, dan polaritas rendah. Berikut deskripsi dari pelarut untuk ekstraksi

9.4.1 Air

Air adalah pelarut yang paling polar dan digunakan dalam ekstraksi berbagai senyawa polar. Keuntungan air sebagai pelarut adalah dapat melarutkan berbagai zat; murah, tidak beracun, tidak mudah terbakar, dan sangat polar. Selain itu, untuk mempelajari tanaman obat dengan meniru prinsip etnomedisin/studi empiris di masyarakat, pelarut air adalah yang paling tepat. Kekurangannya adalah ekstrak air tidak tahan terhadap pertumbuhan bakteri dan jamur; reaksi hidrolisis mungkin terjadi, dan

sejumlah besar panas diperlukan untuk membuat ekstrak kental (biasanya dilakukan di penangas air). Ekstrak air tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam.

9.4.2 Alkohol

Alkohol juga bersifat polar, dapat bercampur dengan air, dan dapat mengekstrak metabolit sekunder yang bersifat polar. Keuntungan menggunakan alkohol sebagai pelarut adalah adanya efek pengawetan pada konsentrasi di atas 20%; tidak beracun pada konsentrasi rendah; dan untuk membuat ekstrak kental cukup dengan pemanasan kecil. Kekurangan pelarut alkohol adalah tidak melarutkan lemak, gom, dan lilin; mudah terbakar; dan mudah menguap.

9.4.3 Kloroform

Kloroform adalah pelarut non polar dan berguna dalam ekstraksi senyawa seperti terpenoid, flavonoid, lemak, dan minyak. Keuntungan kloroform adalah tidak berwarna, berbau manis, dan larut dalam alkohol. Kekurangannya adalah memiliki sifat sedatif dan karsinogenik sehingga harus berhati-hati ketika bekerja menggunakan kloroform.

9.4.4 Eter

Eter adalah pelarut non polar dan berguna dalam ekstraksi senyawa seperti alkaloid, terpenoid, kumarin, dan asam lemak. Keuntungannya adalah memiliki titik didih rendah, stabil dan tidak bereaksi dengan asam, basa, dan logam. Kekurangannya adalah sangat mudah menguap dan mudah terbakar.

Tabel 9.1. Polaritas beberapa pelarut untuk ekstraksi

Pelarut	Polaritas
n-heksana	0.009
Petroleum eter	0.117
Dietil eter	0.117
Etil asetat	0.228
Kloroform	0.259
Diklorometana	0.309
Aseton	0.355
Butanol	0.586
Etanol	0,654
Metanol	0,762
Air	1,00

Berbagai faktor yang disebutkan di bawah ini harus dipertimbangkan ketika memilih pelarut untuk ekstraksi.

- i. Selektivitas. Kemampuan pelarut yang dipilih untuk mengekstrak konstituen aktif dan meninggalkan bahan inert.
- ii. Keamanan. Pelarut ekstraksi yang ideal harus tidak beracun dan tidak mudah terbakar.
- iii. Biaya. Pelarut harus semurah mungkin.
- iv. Reaktivitas. Pelarut ekstraksi yang sesuai tidak boleh bereaksi dengan ekstrak (harus bersifat inert)
- v. Pemulihan. Pelarut ekstraksi harus cepat pulih dan dapat dipisahkan dari ekstrak.
- vi. Viskositas. Harus memiliki viskositas rendah untuk memungkinkan kemudahan penetrasi ke dalam sel.
- vii. Suhu didih. Suhu didih pelarut harus serendah mungkin untuk mencegah degradasi oleh panas.

Pelarut metanol merupakan pelarut yang baik daripada etanol tetapi kini dihindari karena memiliki sifat toksik akut dan kronik. Untuk memperoleh ekstrak total, pelarut yang digunakan dipilih yang dapat melarutkan hampir semua metabolit sekunder yang terkandung dalam simplisia tanaman obat. Campuran pelarut alkohol-air merupakan campuran yang baik untuk ekstraksi awal dan diperbolehkan menurut peraturan.

Dalam prakteknya, terutama pada uji bioaktivitas - isolasi terpandu (*bioassay guided fractionation*) dan dalam skrining *bioassay*, dilakukan serangkaian ekstraksi bahan tanaman dengan pelarut yang berbeda. Hal ini biasanya dilakukan berdasarkan urutan peningkatan polaritas untuk menghindari kehilangan senyawa bioaktif. Beberapa pelarut yang digunakan untuk rangkaian ekstraksi adalah eter, kloroform, aseton, metanol, dan air. Untuk penelitian dengan ekstraksi, sebaiknya mencari literatur tentang penelitian kimia pada genus dan famili terkait sebelum memulai ekstraksi tanaman yang komposisinya belum diketahui. Hal ini akan membantu memprediksi jenis metabolit sekunder yang mungkin ada dan berguna untuk membantu memilih pelarut untuk ekstraksi

9.5 Jenis Metode Ekstraksi

Cukup banyak prosedur yang secara teknis digunakan dalam ekstraksi tanaman obat. Beberapa metode yang lebih baru masih berkembang,

sedangkan yang sudah ada sedang mengalami modifikasi. Pilihan cara ekstraksi yang tepat sangat penting, yang dalam beberapa kasus tergantung pada tujuan penggunaan ekstrak. Faktor-faktor yang harus dipertimbangkan dalam memilih metode ekstraksi diantaranya adalah:

a. Stabilitas terhadap panas

Bahan tanaman yang tahan panas diekstraksi menggunakan ekstraksi Soxhlet atau ekstraksi dengan bantuan gelombang mikro, sedangkan untuk bahan tanaman yang tidak tahan panas diekstraksi menggunakan maserasi atau perkolasi.

b. Sifat pelarut

Jika pelarut ekstraksi adalah air, maserasi dan infundasi (infus) adalah metode yang cocok tetapi untuk Soxhlet lebih sesuai untuk pelarut yang mudah menguap.

c. Biaya obat

Obat murah (bahan baku/serbuk sampel murah) diekstraksi menggunakan maserasi, sedangkan obat mahal lebih disukai diekstraksi menggunakan perkolasi agar diperoleh senyawa terlarut yang lebih banyak.

d. Durasi ekstraksi

Maserasi cocok untuk bahan tanaman yang membutuhkan paparan lama terhadap *menstrum* (pelarut), sedangkan teknik seperti ekstraksi dengan bantuan gelombang mikro atau *ultrasound* digunakan untuk durasi yang lebih singkat.

e. Volume akhir yang dibutuhkan

Produk volume besar seperti tinktur dibuat dengan maserasi, sedangkan produk pekat diproduksi dengan perkolasi atau ekstraksi Soxhlet.

f. Tujuan penggunaan.

Ekstrak yang dimaksudkan untuk konsumsi manusia biasanya dibuat dengan cara maserasi, sedangkan produk yang dimaksudkan untuk pengujian eksperimental dibuat dengan menggunakan metode lain selain maserasi (Camel, 2014; Mazzutti *et al.*, 2017; Zhang, *et al.*, 2018).

9.5.1 Maserasi

Maserasi adalah metode ekstraksi dengan pendekatan sederhana, di mana bahan tanaman ditempatkan dalam wadah tertutup yang penuh dengan pelarut ekstraksi. Pelarut harus ditambahkan untuk menutupi bagian atas sampel. Bahan harus dimaserasi dengan pelarut dalam wadah tertutup

pada suhu kamar untuk jangka waktu tertentu, dari beberapa jam sampai beberapa minggu tergantung pada sifat bahan dan pelarut serta tujuan percobaan. Isi diaduk secara berkala, dan jika ditempatkan di dalam botol harus dikocok dari waktu ke waktu untuk memastikan proses ekstraksi yang sempurna. Pada akhir ekstraksi, filtrat dipisahkan dari serbuk dengan penyaringan atau dekantasi dan selanjutnya pelarut dievaporasi misalnya dengan rotary evaporator atau di atas penangas air dengan suhu rendah. Metode ini mudah dan sangat cocok untuk bahan tanaman yang termolabil memakan waktu dan kurang efisien karena tidak bisa mengekstraksi secara total kandungan kimia yang ada pada serbuk.

9.5.2 Infundasi (infus)

Infus merupakan metode penyarian dengan cara menyari simplisia dalam air pada suhu 90°C selama 15 menit. Penyarian dengan metode ini menghasilkan ekstrak yang tidak stabil dan mudah tercemar oleh bakteri dan jamur sehingga ekstraknya tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam. Metode ini cocok untuk ekstraksi konstituen bioaktif yang mudah larut. Selain itu, infus adalah metode yang tepat untuk membuat ekstrak dari bahan ekstrak segar sebelum digunakan.

9.5.3 Perkolasi

Perkolasi dilakukan menggunakan alat yang disebut perkolator, suatu wadah berbentuk silinder atau kerucut yang terbuat dari kaca atau logam dengan keran di bagian bawah. Bahan tanaman yang dikeringkan, digiling, dan dihaluskan dibasahi dengan pelarut ekstraksi dalam wadah bersih. Jumlah pelarut yang lebih banyak ditambahkan, dan campuran disimpan selama kurang lebih 4 jam. Selanjutnya, serbuk yang sudah dibasahi dipindahkan ke perkolator dengan ujung bawah ditutup dan didiamkan selama 24 jam. Pelarut ekstraksi kemudian dituangkan dari atas sampai bahan obat benar-benar jenuh. Bagian bawah perkolator kemudian dibuka, dan cairan dibiarkan menetes perlahan. Sejumlah pelarut ditambahkan terus menerus, dan ekstraksi berlangsung dengan gaya gravitasi, mendorong pelarut melalui bahan serbuk ke bawah. Penambahan pelarut dihentikan ketika volume pelarut yang ditambahkan mencapai 75% dari yang dimaksudkan atau dihentikan ketika tetesan terakhir ekstrak sudah bening yang menandakan semua senyawa terlarut sudah terambil. Ekstrak dipisahkan dengan penyaringan diikuti dengan dekantasi (pengenapan). Kadang-kadang, bahan bubuk halus, terutama beberapa akar dengan pati dan

gula yang berlebihan, dapat menyumbat perkolator sehingga derajat serbuk harus diperhatikan. Dibandingkan dengan dua metode di atas, perkolasi biasanya memberikan hasil yang lebih tinggi. Perkolasi lebih efisien daripada maserasi karena adalah proses berkelanjutan di mana pelarut jenuh terus-menerus digantikan oleh pelarut baru namun memiliki kekurangan yaitu membutuhkan jumlah pelarut yang banyak.

9.5.4 Digesti

Digesti disebut juga dengan maserasi kinetik. Pelarut untuk ekstraksi dituang ke dalam wadah bersih diikuti dengan serbuk bahan obat. Campuran ditempatkan di atas penangas air atau dalam oven pada suhu sekitar 50°C dan biasanya disertai dengan pengadukan. Panas diterapkan selama proses ekstraksi untuk mengurangi viskositas pelarut ekstraksi sehingga meningkatkan ekstraksi metabolit sekunder. Metode ini cocok untuk bahan tanaman yang mudah larut.

9.5.5 Dekoksi

Dekoksi adalah proses infundasi pada waktu yang lebih lama (> 30 menit) dan temperatur sampai titik didih air. Bahan tanaman yang diker- ingkan, digiling, dan dijadikan serbuk ditempatkan ke dalam wadah yang bersih. Air kemudian dituangkan dan diaduk. Panas kemudian diterapkan selama proses untuk mempercepat ekstraksi. Rasio pelarut untuk obat mentah biasanya 4:1 atau 16:1. Dekoksi digunakan untuk ekstraksi bahan tanaman yang larut dalam air dan stabil terhadap panas. Ekstrak hasil dekoksi dapat mengandung sejumlah besar pengotor yang larut dalam air dan rebusan tidak dapat digunakan untuk ekstraksi komponen termolabil atau mudah menguap.

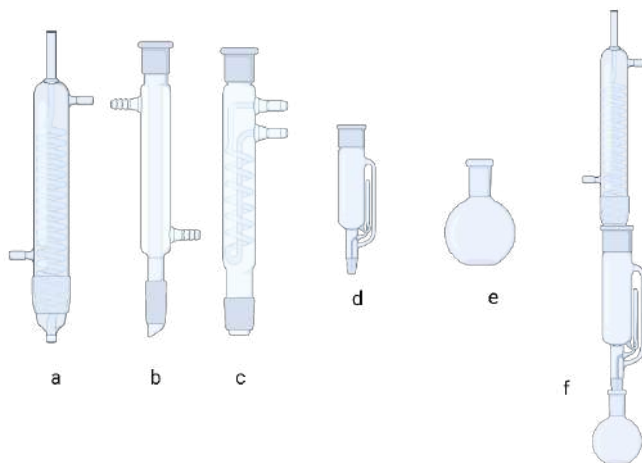
9.5.6 Ekstraksi refluk

Pada refluk, bahan direndam dalam pelarut yang sesuai dalam labu alas bulat, yang terhubung secara vertikal ke kondensor. Pelarut dipanaskan dengan penangas air atau pemanas listrik sampai mendidih. Pelarut yang diuapkan naik ke kondensor, kemudian dikondensasikan menjadi bentuk cair dan turun ke labu. Umumnya, serbuk atau potongan kecil bahan tanaman pertama-tama dimaserasi dalam pelarut selama 24 jam sebelum diekstraksi, dan kemudian diekstraksi dengan refluk selama 3 – 5 jam sampai pelarut jenuh dengan zat terlarut. Volume pelarut setidaknya harus cukup untuk menutupi bagian atas sampel. Bahan-bahan biasanya

diekstraksi dalam tiga kali refluks. Karena panas dapat membantu pelarut menembus ke dalam sel tumbuhan dan kelarutan senyawa dalam pelarut akan meningkat ketika suhu dinaikkan, efisiensi ekstraksi metode ini jauh lebih tinggi daripada untuk maserasi. Meskipun ekstraksi refluks lebih efisien daripada perkolasi dan maserasi dan membutuhkan waktu ekstraksi dan pelarut yang lebih sedikit, namun tidak dapat digunakan untuk ekstraksi senyawa termolabil.

9.5.7 Metode ekstraksi Soxhlet

Ekstraksi dengan Soxhlet adalah metode ekstraksi kontinu otomatis dengan efisiensi ekstraksi tinggi yang membutuhkan lebih sedikit waktu dan konsumsi pelarut daripada maserasi atau perkolasi. Alat yang digunakan untuk ekstraksi diperlihatkan pada gambar 9.1.



Gambar 9.1. Alat Soxhlet dan jenis kondensor (pendingin)
a. Pendingin Graham; b. Pendingin Liebig; c. Pendingin Dimroth; d. alat Soxhlet (ekstraktor); e. labu alas bulat; f. Susunan instrumen Soxhlet

Ekstraksi Soxhlet adalah metode yang sesuai untuk ekstraksi bahan herbal dalam volume kecil hingga menengah. Instrumen Soxhlet yang tersedia secara komersial terdiri dari ruang ekstraksi dengan kondensor refluks dan labu pengumpul. *Chamber* ditempatkan di antara labu bulat dan pendingin refluks. Serbuk simplisia disimpan dalam bidal (semacam kantong) di ruang ekstraksi pada alat Soxhlet. Pelarut yang sesuai ditambahkan ke dalam labu dan dipanaskan di bawah refluks. Pelarut pertama-tama akan diuapkan ke kondensor, kemudian dicairkan dan akan masuk ke dalam ruang ekstraksi. Ketika pelarut kental dalam ruang mencapai ketinggian tertentu, selanjutnya akan turun tersedot ke dalam

labu, dan ekstraksi berikutnya dimulai. Biasanya, 20 -30 kali diperlukan untuk ekstraksi. Seluruh proses berlanjut berulang kali sampai sampel benar-benar diekstraksi, ditandai dengan jernihnya pelarut yang mengalir dari ruang ekstraksi tidak meninggalkan residu. Metode ini cocok untuk bahan tanaman yang sebagian larut dalam pelarut yang dipilih dan untuk bahan tanaman dengan pengotor yang tidak larut. Keuntungan metode Soxhlet adalah sejumlah besar senyawa dapat diekstraksi dengan jumlah pelarut yang lebih sedikit; sesuai untuk bahan tanaman yang tahan panas; tidak diperlukan penyaringan; dan suhu yang digunakan untuk ekstraksi dapat disesuaikan dengan sifat pelarut dan sifat bahan yang diekstrak. Kekurangan metode ini adalah tidak sesuai untuk bahan termolabil.

Karena ekstraksi berulang, metode ini biasanya lebih efisien daripada refluks dan menghasilkan hasil ekstrak yang lebih tinggi dengan volume pelarut yang lebih sedikit. Untuk studi kimia sistematis atau tujuan isolasi terpandu *bioassay*, pelarut yang berbeda dapat digunakan secara berurutan dalam urutan polaritas pelarut, seperti n-heksana, kloroform, aseton, dan metanol, untuk mendapatkan beberapa kelompok ekstrak, masing-masing terdiri dari jenis senyawa yang berbeda.

9.5.8 Ekstraksi dengan bantuan gelombang mikro (microwave-assisted extraction/MAE)

Metode MAE merupakan teknik maserasi yang dimodifikasi, di mana *ultrasound* digunakan untuk meningkatkan efisiensi ekstraksi. Bahan tanaman ditempatkan dalam wadah tertutup seperti pada maserasi, lalu wadah tersebut ditempatkan dalam penangas ultrasonik. MAE juga dinilai sebagai teknologi hijau karena mengurangi penggunaan pelarut organik. Ada dua jenis metode MAE: ekstraksi bebas pelarut (biasanya untuk senyawa volatil) dan ekstraksi pelarut (biasanya untuk senyawa non-volatil).

MAE menggunakan radiasi elektromagnetik pada frekuensi antara 300 MHz dan 300 GHz dan panjang gelombang antara 1 cm – 1 m. Gelombang mikro yang diterapkan pada frekuensi 2450 Hz menghasilkan energi antara 600 dan 700 W. Teknik MAE menggunakan radiasi gelombang mikro untuk membombardir suatu objek, yang dapat menyerap energi elektromagnetik dan mengubahnya menjadi panas. Selanjutnya, panas yang dihasilkan memfasilitasi pergerakan pelarut ke dalam matriks obat/sampel. Ketika pelarut polar digunakan, rotasi dipol dan migrasi ion terjadi dan akan meningkatkan penetrasi pelarut sehingga membantu

proses ekstraksi. Namun, ketika pelarut nonpolar digunakan, radiasi gelombang mikro yang dilepaskan hanya akan menghasilkan panas yang kecil; karenanya, metode ini tidak mendukung penggunaan pelarut nonpolar. Keuntungan MAE adalah meminimalkan jumlah pelarut dan waktu ekstraksi serta meningkatkan hasil ekstraksi. Kekurangan metode ini adalah hanya sesuai untuk senyawa fenolik dan flavonoid. Senyawa seperti tanin dan antosianin dapat terdegradasi karena penggunaan suhu pada MAE.

9.5.9 Ekstraksi dengan bantuan ultrasonik (Ultrasound-assisted extraction/UAE)

Teknik ini juga disebut ekstraksi ultrasonik atau sonikasi, menggunakan energi gelombang ultrasonik dalam ekstraksi. UAE dapat digunakan untuk ekstraksi senyawa termolabil dan tidak stabil. Proses dalam UAE ini melibatkan penerapan energi suara pada frekuensi yang sangat tinggi (> 20 KHz) untuk merusak semua sel tumbuhan dan meningkatkan luas permukaan untuk penetrasi pelarut. Akibatnya, metabolit sekunder akan dilepaskan. Dalam metode ini, bahan tanaman harus dikeringkan terlebih dahulu, digiling hingga halus, dan diayak dengan benar. Sampel yang telah disiapkan kemudian dicampur dengan pelarut ekstraksi yang sesuai dan ditaruh ke dalam ekstraktor ultrasonik. Energi suara yang tinggi diterapkan untuk mempercepat proses ekstraksi dengan mengurangi kebutuhan panas (meskipun sonikasi dengan pemanasan juga dapat diterapkan). Keuntungan dari sonikasi adalah dapat digunakan untuk jumlah sampel kecil (sedikit); mengurangi waktu ekstraksi; mengurangi jumlah pelarut yang digunakan; dan memaksimalkan hasil ekstraksi. Kekurangan teknik ini adalah sulit untuk direproduksi dan jumlah energi yang tinggi yang diterapkan dapat menurunkan kualitas ekstrak karena timbulnya radikal bebas.

9.5.10 Ekstraksi cairan bertekanan (PLE)

Ekstraksi cairan bertekanan (*pressurized liquid extraction/PLE*) merupakan ekstraksi cairan yang dipercepat dan ekstraksi menggunakan pelarut bersuhu dan bertekanan tinggi. Pada suhu yang lebih tinggi, daya solvasi meningkat, viskositas menurun, dan laju difusi meningkat. PLE secara dramatis menurunkan konsumsi waktu ekstraksi dan pelarut dan memiliki pengulangan yang lebih baik dibandingkan dengan metode lain.

9.5.11 Ekstraksi cairan superkritis (*Supercritical fluid extraction/ SFE*)

Ekstraksi cairan superkritis (SFE) menggunakan cairan superkritis sebagai pelarut ekstraksi. Cairan ini memiliki kelarutan yang mirip dengan cairan dan difusivitas yang mirip dengan gas, dan dapat melarutkan berbagai macam produk alam. Sifat pelarutan pada SFE berubah secara dramatis di dekat titik kritisnya karena perubahan tekanan dan suhu yang kecil. Superkritis karbon dioksida (S-CO₂) banyak digunakan dalam SFE karena keunggulannya seperti suhu kritis rendah (31°C), selektivitas tinggi, inert, biaya rendah, non-toksik, dan kemampuan untuk mengekstrak senyawa termolabil. Polaritas S-CO₂ yang rendah membuatnya ideal untuk ekstraksi produk alami non-polar seperti lipid dan minyak atsiri. Sifat pelarut dari SFE dapat dengan mudah disesuaikan dengan mengubah tekanan dan suhu, atau dengan penambahan pelarut seperti metanol, yang meningkatkan polaritas SFE dan membuatnya cocok untuk ekstraksi senyawa dari polaritas sedang atau tinggi.

Berbeda dengan ekstraksi pelarut konvensional, SFE adalah metode yang ramah lingkungan dan terkendali, dan telah berhasil diterapkan dalam ekstraksi berbagai jenis senyawa, seperti minyak atsiri dan flavonoid, capsaicinoid, hiperforin dari *Hypericum perforatum*, parthenolide dari tanaman *feverfew*, paclitaxel dari *Taxus brevifolia*, dan resveratrol dari *Vitis vinifera*. Namun, SFE membutuhkan peralatan yang lebih canggih dan khusus, yang sampai batas tertentu menghambat penerapannya (Liu, 2011)

Tabel 9.2. Rangkuman metode ekstraksi dan karakteristiknya

Metode	Pelarut	Suhu	Tekanan	Waktu	Volume pelarut	Polaritas senyawa
Maserasi	Air, pelarut berair dan tidak berair	Suhu ruang	atmosfer	lama	besar	Tergantung pada ekstraksi pelarut
Perkolasi	Air, pelarut berair dan tidak berair	Suhu ruang	atmosfer	lama	besar	Tergantung pada ekstraksi pelarut
Dekoksi	Air		atmosfer	sedang	kecil	polar
Refluk	Pelarut berair dan tidak berair		atmosfer	sedang	Sedang	Tergantung pada ekstraksi pelarut
Ekstraksi Soxhlet	Pelarut organik		atmosfer	sedang	sedang	Tergantung pada ekstraksi pelarut

PLE	Air, pelarut berair dan tidak berair		Tekanan tinggi	singkat	kecil	Tergantung pada ekstraksi pelarut
SFE	Larutan superfluid (S-CO ₂)	Mendekati suhu ruang	Tekanan tinggi	singkat	Kecil atau tidak ada	Nonpolar ke medium polar
UAE	Air, pelarut berair dan tidak berair	Suhu ruang atau dengan pemanasan	atmosfer	singkat	sedang	Tergantung pada ekstraksi pelarut
MAE	Air, pelarut berair dan tidak berair	Suhu ruang	atmosfer	singkat	Kecil atau tidak ada	Tergantung pada ekstraksi pelarut
Enzimatis	Air, pelarut berair dan tidak berair	Suhu ruang atau dengan pemanasan	atmosfer	Sedang	sedang	Tergantung pada ekstraksi pelarut
Destilasi	Air	Pemanasan	atmosfer	lama	Tidak ada	Non polar

Larutan berair adalah larutan yang pelarutnya adalah air.

Larutan tidak berair adalah larutan yang bukan pelarutnya air. Contoh larutan tidak berair adalah larutan yang digunakan dalam *dry cleaning* (larutan etena dalam pelarut diklorometana).

Pelarut organik adalah zat berbasis karbon yang mampu melarutkan atau mendispersikan satu atau lebih zat lain. Banyak kelas bahan kimia yang digunakan sebagai pelarut organik, termasuk hidrokarbon alifatik, hidrokarbon aromatik, amina, ester, eter, keton, dan hidrokarbon nitrat atau terklorinasi

9.5.12 Ekstraksi dengan bantuan enzim (Enzyme-assisted EAE)

Struktur membran sel dan dinding sel, misel yang dibentuk oleh makromolekul seperti polisakarida dan protein, koagulasi dan denaturasi protein pada suhu tinggi selama ekstraksi, merupakan hambatan utama untuk ekstraksi produk alami. Efisiensi ekstraksi akan ditingkatkan oleh EAE karena aksi hidrolitik enzim pada komponen dinding dan membran sel dan makromolekul di dalam sel yang memfasilitasi pelepasan produk alami. Enzim seperti selulose, α -amilase, hemiselulase, amilase bakteri, amilase jamur, dan pektinase umumnya digunakan dalam EAE.

Hasil polisakarida di bawah kondisi EAE dioptimalkan menggunakan oksidase glukosa meningkat lebih dari 250% dibandingkan dengan metode non-enzimatis. Sebagai contoh, hasil ekstraksi asam klorogenat dari daun *Eucommia ulmoides* sangat meningkat ketika menggunakan selulose dan cairan ionik dan hasil ekstraksi karotenoid dan likopen dari limbah tomat meningkat dengan penggunaan enzim pektinase dan selulase dibandingkan dengan metode ekstraksi pelarut tanpa perlakuan enzim.

9.5.13 Destilasi

Destilasi adalah metode yang umum digunakan untuk ekstraksi minyak atsiri. Ada tiga jenis destilasi yaitu destilasi air, destilasi uap dan air, dan destilasi uap. Jenis teknik destilasi yang dipilih serta lamanya proses destilasi dapat mempengaruhi rendemen (hasil ekstraksi), kualitasnya (komposisi kimianya), dan dapat berpengaruh pada aktivitas farmakologinya. Sebagai contoh, komposisi kimia dan aktivitas antibakteri minyak atsiri dari *Mentha citrata* dipengaruhi secara nyata dengan metode destilasi. Ketika waktu ekstraksi diperpanjang, kandungan beberapa komponen menurun atau meningkat.

9.6 Latihan soal

1. Sebutkan faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas ekstrak
2. Faktor apa saja yang perlu dipertimbangkan sebelum mengekstraksi suatu bahan alam?
3. Metode ekstraksi apa saja yang sesuai untuk bahan termolabil?
4. Metode ekstraksi apa saja yang sesuai untuk bahan termostabil?
5. Pelarut apa yang sebaiknya digunakan untuk mengekstraksi senyawa glikosida flavonoid?

Bab 10

Standarisasi Simplisia Dan Ekstrak Bahan Alam

Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 10 ini mahasiswa dapat :

- Mendefinisikan arti standarisasi bahan obat alam
- Menjelaskan arti penting standarisasi dalam pemastian mutu obat alam
- Membedakan standarisasi parameter spesifik dan non spesifik
- Menyebutkan uji standarisasi ekstrak parameter spesifik dan non spesifik

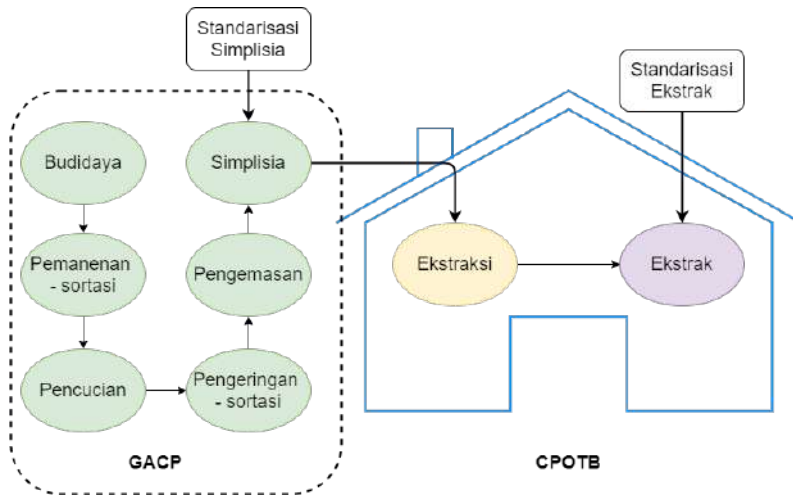
10.1 Pendahuluan

Meskipun khasiat obat tradisional telah diakui oleh semakin banyak orang, proses pengembangan obat tradisional masih belum seperti yang diharapkan dimana obat tradisional Indonesia masih belum menguasai pasar dalam negeri dan kalah dari produk impor terutama dari Tiongkok dan India. Permasalahan utama dalam pengembangan obat tradisional adalah masalah kualitas produk. Karena herbal terdiri dari campuran senyawa kompleks, kualitas produk herbal ditentukan oleh lebih banyak faktor dibandingkan dengan obat sintetis (senyawa tunggal). Faktor-faktor ini dapat dibagi menjadi tiga aspek: pemilihan bahan herbal; prosedur pengolahan simplisia dan metode teknik ekstraksi; dan kondisi kebersihan lingkungan untuk pembuatan dan penyimpanan. Selain itu, karena komponennya yang kompleks, pengukuran kualitas produk herbal lebih sulit dibandingkan dengan obat sintetik. Kontrol kualitas (QC) harus mencakup analisis kuantitatif untuk senyawa karakteristik utama dan analisis kualitatif untuk profil seluruh komposisinya. Kualitas sangat penting untuk memastikan keamanan produk herbal bagi konsumen dan untuk mengevaluasi kemanjuran (efektivitas) obat herbal. Untuk menjamin mutu dan keamanan produk herbal, aspek penjaminan mutu/*quality assurance* (QA), QC, *Good Agricultural and Collection Practice* (GACP), *Good Manufacturing Practice* (GMP) atau Cara pembuatan obat tradisional

yang baik (CPOTB) harus diterapkan. Dalam bab ini akan dijelaskan kaitan antara standarisasi dengan GACP/GMP/CPOTB secara umum.

10.2 Hubungan Standarisasi dan GACP/CPOTB

Untuk menjamin kualitas produk obat tradisional, semua industri obat tradisional wajib menerapkan CPOTB dalam seluruh aspek dan rangkaian pembuatan obat tradisional. Persyaratan teknis dalam pembuatan obat tradisional telah diatur dalam peraturan KaBPOM RI nomor hk.03.1.23.06.11.5629 tahun 2011 tentang persyaratan teknis cara pembuatan obat tradisional yang baik. Perlu diingat lagi, bahwa prinsip CPOTB adalah “kualitas dibangun dalam produk” yang artinya, setiap proses yang mempengaruhi kualitas produk akhir harus dikontrol dan dipastikan terstandarisasi agar kualitasnya dapat terjaga. Kualitas produk tidak hanya ditentukan oleh salah satu tahap dalam proses pembuatan obat tradisional, tetapi semua proses/tahapan dapat mempengaruhi kualitasnya. Hal ini dapat diilustrasikan pada gambar 10.1 berikut.



Gambar 10.1. Prinsip standarisasi dalam GACP dan CPOTB

Dari gambar 10.1 dapat dilihat bahwa produk akhir (ekstrak) telah melalui serangkaian proses mulai dari budidaya tanaman, pemanenan dan sortasi (pemilahan), pencucian bahan, pengeringan dan sortasi, pengeemasan, sampai akhirnya dihasilkan simplisia kering yang siap untuk diekstraksi. Tahapan dari budidaya sampai diperoleh simplisia harus mengikuti panduan dari GACP. Selanjutnya, tahapan ekstraksi umumnya dilakukan di lokasi yang berbeda (di pabrik/industri). Beberapa industri

obat tradisional tidak membudidayakan tanaman sebagai bahan baku simplisia yang mereka gunakan sehingga mereka membeli dari *supplier* (petani) simplisia. Dalam hal ini, *supplier* harus memberikan bukti bahwa simplisia yang dijual memiliki kualitas yang diinginkan oleh industri tersebut. Pada tahap inilah dibutuhkan standarisasi simplisia sehingga simplisia yang akan diekstrak telah memenuhi kriteria/persyaratan sesuai dengan panduan. Selanjutnya, produk ekstrak juga harus distandarisasi sebelum diproses lebih lanjut menjadi suatu sediaan farmasi. Ekstrak harus memenuhi beberapa parameter yang telah ditentukan agar mutu dan keamanannya terjamin.

Secara umum, standarisasi dapat diartikan sebagai serangkaian parameter, prosedur, dan cara pengukuran yang hasilnya merupakan unsur-unsur terkait paradigma mutu kefarmasian, mutu dalam arti memenuhi syarat standar (kimia, biologi, dan farmasi), termasuk jaminan (batas-batas) stabilitas sebagai produk kefarmasian umumnya. Persyaratan mutu ekstrak terdiri dari berbagai parameter standar umum (non spesifik) dan parameter standar spesifik. Proses pemastian mutu agar produk memiliki nilai dalam batas (rentang) tertentu agar diperoleh produk yang seragam baik dalam keamanan dan kemanjuran disebut dengan standarisasi. Proses standarisasi dilakukan pada simplisia dan ekstrak yang dihasilkan. Metode standarisasi yang dilakukan mengikuti aturan yang tercantum dalam Farmakope Herbal Indonesia (FHI) dan juga panduan dari DepKes RI tahun 2000 tentang Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Untuk bahan yang tidak tercantum dalam kedua referensi tersebut dapat menggunakan acuan lain seperti acuan dari Standar Nasional Indonesia (SNI) atau jurnal ilmiah (Jian-guo *et al.*, 2011).

Untuk simplisia, umumnya dilakukan pemeriksaan kualitatif dan kuantitatif mengikuti referensi FHI. Analisis kualitatif meliputi kebenaran identitas tanaman yang digunakan yang umumnya dilakukan dengan pengamatan organoleptis (warna, bau, rasa, tekstur) simplisia dan juga mikroskopik (untuk simplisia berupa serbuk).

10.3 Parameter Spesifik Ekstrak

Parameter spesifik adalah aspek kandungan kimia kualitatif dan aspek kuantitatif senyawa kimia yang bertanggungjawab langsung terhadap aktivitas farmakologis tertentu dari suatu ekstrak.

10.3.1 Parameter identitas ekstrak

Parameter ini meliputi : a). Diskripsi tata nama antara lain : nama ekstrak, nama latin, bagian tumbuhan yang digunakan dan nama Indonesia tumbuhan. b). Senyawa identitas artinya senyawa tertentu yang menjadi petunjuk spesifik dengan metode tertentu. Tujuannya yaitu memberikan identitas obyektif dari nama dan spesifik dari senyawa identitas. Parameter identitas ekstrak dapat dilakukan dengan teknik kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan senyawa identitas sebagai pembanding.

10.3.2 Parameter organoleptik ekstrak

Tujuan pemeriksaan organoleptik adalah pengenalan awal yang sederhana dan seobyektif mungkin. Karakter ekstrak herbal yang meliputi morfologi, ukuran partikel, warna, bau, dan rasa dapat dengan mudah diidentifikasi dengan metode identifikasi sederhana seperti visualisasi, sentuhan, bau, dan rasa. Metode identifikasi tradisional ini cepat dan mudah, sehingga biasanya merupakan langkah pertama identifikasi. Warna, bau, dan rasa semuanya berasal dari komponen bahan baku. Umumnya, warna ekstrak herbal terkait dengan bagian tanaman dari mana tanaman berasal. Misalnya, ekstrak buah berwarna merah atau ungu relatif berwarna karena adanya antosianin, proantosianin, atau senyawa berwarna lainnya; ekstrak batang dan daun biasanya menunjukkan warna hijau atau kuning karena klorofil atau flavonoid di dalamnya; bahan akar berwarna gelap akan menghasilkan ekstrak berwarna gelap, sedangkan bahan akar putih akan menghasilkan ekstrak berwarna terang, seperti *Dioscorea opposita*. Bau berasal dari minyak atsiri (misalnya kayu putih atau minyak nilam), kumarin (angelica), belerang (bawang putih), atau senyawa lainnya. Bau khusus ini dapat digunakan untuk identifikasi awal. Rasa juga bervariasi tergantung pada komponen bahannya. Misalnya, ekstrak prem harus terasa asam karena asam organik dalam buahnya; ekstrak tanaman Vinca harus terasa pahit karena kandungan alkaloidnya; dan ekstrak glycyrrhiza harus terasa manis karena glycyrrhizin. Jika rasa ekstrak herba menjadi tidak normal, spesies atau kualitas bahan baku harus dipastikan.

10.3.3 Parameter senyawa terlarut dalam pelarut tertentu

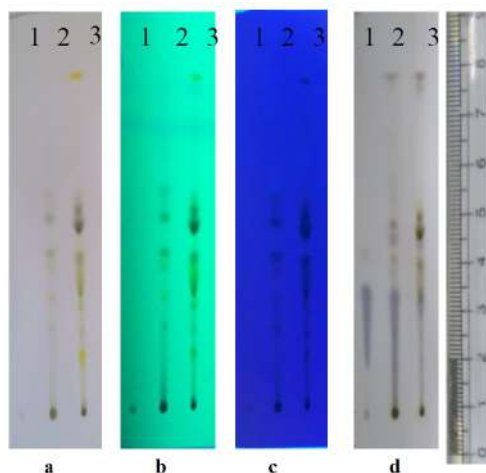
Parameter senyawa terlarut yaitu melarutkan ekstrak dengan pelarut (alkohol atau air) untuk ditentukan jumlah solut (senyawa terlarut) yang identik dengan jumlah senyawa kandungan secara gravimetri. Dalam hal tertentu dapat diukur senyawa terlarut dalam pelarut lain misalnya

heksana, diklorometan, metanol. Tujuan pemeriksaan parameter ini yaitu untuk memberikan gambaran awal jumlah senyawa kandungan dalam bahan.

10.3.4 Uji kandungan kimia ekstrak

a. Parameter pola kromatogram

Parameter pola kromatogram pada standarisasi ekstrak dianalisis dengan kromatografi sehingga memberikan pola/profil kromatogram yang khas. Tujuan parameter ini yaitu untuk memberikan gambaran awal komposisi kandungan kimia berdasarkan pola kromatogram (Kromatografi Lapis Tipis, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, atau Kromatografi Gas). Berikut diberikan contoh pola kromatogram dari tanaman daun otot-ototan (*P. lanceolata*) dan daun sendok (*P. major*) (gambar 10.2 dan tabel 10.1).



Gambar 10.2. Contoh profil kromatogram ekstrak *P. lanceolata* dan *P. major*. Hasil analisis KLT dari ekstrak diklorometan *P. major* dengan fase diam silika gel F254 fase gerak n-heksana : etil asetat (3:1) pada sinar visibel (a), UC 254 (b), UV366 (c) dan setelah disemprot dengan serum sulfat (d). (1) Standar asam ursolat, (2) ekstrak *P. lanceolata*, (3) ekstrak *P. major*.

Dari kromatogram yang diperoleh pada gambar 10.1, selanjutnya nilai Rf (perbandingan jarak elusi bercak:jarak fase gerak) dari setiap bercak yang muncul pada kromatogram dari tiap sampel dihitung. Nilai Rf dapat dikalikan seratus untuk mendapatkan nilai hRf (*hundred Rf*). Selain itu, warna bercak pada setiap pengamatan dengan sinar visibel, sinar UV 254, dan UV366, serta setelah disemprot dengan reagen serum sulfat ditulis sesuai dengan hRfnya (Triastuti *et al.*, 2019).

Tabel 10.1. Profil kromatogram dari ekstrak *P. lanceolata* dan *P. major*

Sampel	Spot	hRf	Hasil Pengamatan Bercak			
			Visibel	UV 254 nm	UV 366 nm	Semprot selenium sulfat
Standar asam ursolat	1	23	-	-	-	Ungu
	2	47	-	-	-	Coklat
Ekstrak <i>Plantago lanceolata</i>	1	23	Hijau tua	Coklat	Biru	Ungu
	2	45	-	Coklat	Biru	Coklat kemerahan
	3	51	Hijau tua	-	-	Coklat
	4	55	Coklat	Coklat	Biru	Coklat
	5	95	-	-	-	Coklat kemerahan
Ekstrak <i>Plantago major</i>	1	20	Kuning kecoklatan	Coklat	Biru	Ungu
	2	44	Hijau tua	Coklat	Biru	Coklat kemerahan
	3	50	Hijau	-	Biru	Coklat
	4	54	Hijau	Coklat	Biru	Coklat
	5	59	Coklat	Coklat	Biru	Coklat
	6	95	kuning	Coklat	Biru	Coklat kemerahan

Dari tabel 10.1 dan gambar kromatogram sebelumnya terlihat bahwa ekstrak *P. lanceolata* memiliki 5 bercak dan *P. major* memiliki 6 bercak. Dalam aplikasinya, apabila kita memperoleh sampel daun sendok tetapi jumlah bercak dan warnanya berbeda dari profil kromatogram yang kita miliki, kita bisa melakukan uji ulang KLT. Apabila hasilnya memang berbeda dengan standar kita, kita bisa melakukan proses penyesuaian atau mengkonfirmasi bahan dan asal simplisia yang digunakan, proses pembuaan simplisia, dan proses ekstraksi yang dilakukan yang kemungkinan berpengaruh pada kualitas ekstrak yang kita uji.

b. Kadar senyawa penanda (*chemical marker*)

Parameter ini memiliki pengertian dan prinsip yaitu dengan tersedianya kandungan kimia yang berupa senyawa identitas atau senyawa kimia utama ataupun kandungan kimia lainnya, maka secara densitometri atau dengan metode HPLC dapat dilakukan penetapan kadar *chemical marker* tersebut. Tujuan parameter ini yaitu memberikan data kadar senyawa identitas atau senyawa yang diduga bertanggung jawab pada efek farmakologi.

c. Kandungan total fenolat

Fenol dan polifenol merupakan senyawa kimia yang sering ditemukan dalam tanaman. Kandungan fenolat total sering ditetapkan dengan metode Folin Ciocalteu.

d. Total flavonoid

Prinsip dari metode ini adalah penetapan kadar flavonoid sebagai aglikon yang dilakukan dengan menggunakan pengukuran spektrometri dengan mereaksikan AlCl_3 yang selektif dengan penambahan heksametilene tetramina pada panjang gelombang maksimum.

10.4 Parameter Non Spesifik Ekstrak

Parameter non spesifik dari suatu ekstrak adalah segala aspek yang tidak terkait dengan aktivitas farmakologis namun mempengaruhi aspek keamanan dan stabilitas ekstrak dan sediaan yang dihasilkan. Parameter uji yang termasuk dalam parameter non spesifik ekstrak adalah:

10.4.1 Susut pengeringan

Parameter susut pengeringan yaitu pengukuran sisa zat (ekstrak) setelah pengeringan pada temperatur 105°C selama 30 menit atau sampai berat konstan yang dinyatakan sebagai nilai persen. Apabila bahan tidak mengandung minyak menguap/atsiri dan sisa pelarut organik menguap, maka susut pengeringan identik dengan kadar air, yaitu kandungan air karena berada di atmosfer / lingkungan terbuka. Adapun tujuan menentukan susut pengeringan adalah untuk memberikan batasan maksimal (rentang) tentang besarnya senyawa yang hilang pada proses pengeringan.

10.4.2 Bobot jenis ekstrak

Bobot jenis yaitu masa persatuan volume pada suhu kamar tertentu (25°C) yang ditentukan dengan alat khusus piknometer atau alat lainnya. Tujuannya yaitu memberikan batasan tentang besarnya massa persatuan volum yang merupakan parameter khusus ekstrak cair sampai ekstrak pekat (kental) yang masih dapat dituang. Bobot jenis juga terkait dengan kemurnian dari ekstrak dan kontaminasi.

10.4.3 Kadar air

Parameter kadar air adalah pengukuran kandungan air yang berada di dalam bahan, dilakukan dengan cara yang tepat diantaranya adalah dengan cara titrasi, destilasi atau gravimetrik. Disamping untuk penentuan kadar air, dapat juga untuk menentukan jumlah zat lain yang mudah menguap pada ekstrak. Menurut FHI, kadar air dalam ekstrak tidak boleh lebih dari 10%. Tujuan pemeriksaan kadar air adalah untuk memastikan bahwa ekstrak mengandung kadar air yang sesuai untuk mencegah pertumbuhan jamur dalam ekstrak.

10.4.4 Kadar abu

Penentuan kadar abu bertujuan untuk memberikan gambaran kandungan mineral internal dan eksternal pada ekstrak. Penentuan kadar abu dilakukan terhadap kadar abu total dan kadar abu tidak larut asam. Kadar abu ditetapkan sebagai kadar anorganik (mineral) dalam ekstrak sedangkan kadar abu tidak larut asam sebagai kadar anorganik yang tidak larut asam. Penentuan kadar abu menjadi penting dilakukan karena kadar abu dapat menunjukkan kelayakan suatu sampel untuk pengolahan berikutnya. Apabila kadar abu suatu sampel tinggi berarti masih banyak bagian lain dari sampel yang terikut pada tahap sortasi atau penghalusan. Selain itu, kadar abu juga dapat digunakan sebagai parameter nilai gizi suatu sampel, bila kadar abu tidak larut asam suatu sampel cukup tinggi maka masih banyak terdapat pasir atau kotoran lain yang terikut.

10.4.5 Sisa pelarut

Pengujian sisa pelarut dilakukan untuk menentukan kandungan sisa pelarut yang umumnya digunakan sebagai solven dalam ekstraksi. Untuk pelarut bisa ditentukan kadarnya dengan kromatografi gas (GC) dengan baku internal pelarut yang digunakan, misalnya etanol, kloroform, atau metanol, atau pelarut lainnya. Batas maksimal yang diperbolehkan harus merujuk pada regulasi dari BPOM atau DepKes.

10.4.6 Residu pestisida

Tujuan uji ini adalah untuk menentukan kandungan sisa pestisida yang mungkin saja ada dalam simplisia yang digunakan. Selama proses budidaya tanaman obat, kadang pestisida dipakai untuk mengendalikan hama dan kutu yang merusak tanaman. Batas maksimal yang diperbo-

lehan harus merujuk pada regulasi dari BPOM atau DepKes terutama untuk pestisida jenis organoklor dan organofosfat. Metode uji yang dilakukan mengacu pada metode pengujian residu pestisida dalam hasil pertanian dari Komisi Pestisida Departemen Pertanian 1997.

10.4.7 Cemarkan logam berat

Uji ini dilakukan untuk memberikan jaminan bahwa simplisia atau ekstrak tidak mengandung logam berat melebihi nilai yang telah ditentukan. Logam berat yang ditentukan kadarnya adalah Hg, Pb, As, dan Cd. Metode yang digunakan untuk penetapan adalah spektroskopi serapan atom (AAS).

10.4.8 Cemarkan mikroba

Seperti diketahui, bahan alam sangat rentan terkontaminasi mikroba (bakteri). Karena itu, obat tradisional baik berbentuk simplisia (rajanan atau serbuk) dan ekstrak tidak boleh mengandung mikroba patogen maupun non patogen melebihi batas yang ditetapkan. Prosedur yang dilakukan untuk uji cemarkan mikroba diantaranya adalah uji angka lempeng total dan uji nilai duga terdekat Coliform (MPN).

10.4.9 Cemarkan kapang, khamir, dan aflatoksin

Selain bakteri, jamur/yeast juga dapat mengkontaminasi obat tradisional karena sifat dari jamur yang bisa memanfaatkan unsur organik untuk pertumbuhannya. Adanya jamur pada produk obat tradisional menyebabkan kerusakan produk dan juga ketoksikan apabila jamur yang tumbuh pada obat tradisional adalah jamur berbahaya seperti *Aspergillus flavus* (penghasil aflatoksin). Tujuan uji ini adalah memberikan jaminan bahwa produk tidak mengandung cemarkan jamur melebihi batas yang ditetapkan. Metode yang dilakukan untuk cemarkan kapang dan khamir dilakukan dengan menghitung koloni yang tumbuh setelah sampel diinkubasikan pada media yang sesuai. Untuk cemarkan aflatoksin, dilakukan dengan metode KLT atau HPLC.

10.5 Instrumen untuk Kontrol Kualitas Obat Herbal

Pemilihan peralatan untuk analisis ekstrak herbal atau produk tergantung pada tujuan dan sifat senyawa dalam ekstrak herbal yang akan dianalisis. Instrumen yang sering digunakan dalam kontrol kualitas meliputi kromato-

grafi dan spektroskopi yang digunakan untuk deteksi dan identifikasi. Kromatografi yang digunakan meliputi kromatografi lapis tipis (KLT), *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), dan *Gas chromatography* (GC). Sedangkan alat spektroskopi terutama digunakan spektroskopi ultraviolet-sinar tampak (UV-Vis), inframerah (IR)/dekat - IR (NIR), spektrometri massa (MS), dan spektrometri serapan atom (AAS)/spektrometri fluoresensi atom (AFS). Instrumen ini sering digabungkan bersama untuk melakukan berbagai analisis. Sebagai contoh, untuk analisis senyawa polar digunakan HPLC dengan kolom fase terbalik dan ionisasi *electro-spray* (ESI)-MS. Untuk senyawa ionik digunakan elektroforesis kapiler (CE) dengan ESI-MS. Untuk senyawa yang berupa makromolekul digunakan CE dan ESI-MS untuk analisa protein. Sementara untuk molekul lipid dapat digunakan GC dan LC-MS dengan teknik lipidomik.

Secara umum, KLT digunakan dalam kontrol kualitas karena metodenya cepat, mudah, dan sederhana. Tujuan penggunaan KLT ada dua, yaitu untuk analisis kualitatif yang digunakan untuk uji identifikasi senyawa baku. Parameter KLT yang digunakan untuk identifikasi adalah nilai R_f . Dua senyawa dikatakan identik jika mempunyai nilai R_f yang sama diukur pada kondisi Kromatografi Lapis Tipis (KLT) yang sama dengan 3 sistem eluen yang berbeda.

Kegunaan yang kedua dari KLT adalah untuk analisis kuantitatif. Ada 2 cara yang digunakan untuk analisis kuantitatif dengan KLT. Pertama, bercak diukur langsung pada lempeng dengan menggunakan ukuran luas atau dengan teknik densitometri. Cara kedua adalah dengan mengerok bercak lalu menetapkan kadar senyawa yang terdapat dalam bercak tersebut dengan metode analisis yang lain, misalkan dengan metode spektrofotometri. Analisis kuantitatif dari suatu senyawa yang telah dipisahkan dengan KLT biasanya dilakukan dengan densitometer langsung pada lempeng KLT (*in situ*) dengan membandingkan luas area di bawah kurva ($AUC=area\ under\ curve$) dari senyawa yang ingin ditentukan kadarnya dengan senyawa pembanding. Perangkat dan metode yang digunakan harus memiliki reproduktifitas yang baik serta memiliki resolusi dan sensitivitas tinggi. Beberapa peralatan lebih cocok untuk analisis kualitatif daripada kuantitatif, seperti perangkat ion LC-MS yang sesuai untuk pemeriksaan kualitatif. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengetahui kemampuan dan fitur peralatan yang akan digunakan dalam kontrol kualitas ekstrak.

10.6 Analisa Sidik Jari (*fingerprint*) dalam Standarisasi

Obat herbal terdiri dari konstituen kimia yang kompleks. Analisis sederhana dari satu atau dua senyawa utama dalam ekstrak herbal tidak cukup spesifik untuk QC karena senyawa ini mungkin ada di banyak tanaman, terutama tanaman dalam genus atau famili yang sama, dan yang paling penting, bioaktivitas obat herbal adalah kontribusi integral dari beberapa jenis senyawa dalam tanaman. Misalnya, saponin, flavonoid, polisakarida, dan beberapa jenis senyawa lain dalam ginseng semuanya telah dilaporkan menunjukkan bioaktivitas yang berbeda dengan bekerja pada target yang berbeda. Jadi, selain penentuan kuantitatif senyawa utama, seluruh pola konstituen yang aktif secara farmakologis dan karakteristik kimia perlu disajikan untuk membedakan dan mengidentifikasi ekstrak herbal agar dapat secara akurat menunjukkan persamaan dan perbedaan antara berbagai sampel.

Metode sidik jari telah diterima di seluruh dunia sebagai metode yang efektif untuk kontrol kualitas ekstrak atau produk herbal. Teknik ini tidak hanya dapat secara efektif mengidentifikasi spesies untuk otentikasi sampel, tetapi juga mengukur berdasarkan area puncak atau proporsi utama puncak karakteristik dalam sidik jari kromatografi untuk penentuan kualitas sampel. Analisis sidik jari untuk jamu menggunakan pendekatan pemisahan dan deteksi modern untuk mendapatkan profil jamu melalui sidik jari DNA bahan mentah dan sidik jari kromatografi kimia dari ekstrak atau produk.

Sidik jari kromatografi merupakan metode analisis yang sangat sesuai untuk kontrol kualitas tanaman obat yang tersusun dari senyawa kompleks. Untuk mendapatkan pola keseluruhan senyawa dalam ekstrak herbal dengan isolasi yang lebih baik, waktu yang dibutuhkan untuk sidik jari kromatografi biasanya lebih lama daripada analisis hanya untuk satu atau dua senyawa utama. Analisis sidik jari dengan kromatografi lapis tipis (KLT) mudah untuk dilakukan dan hemat waktu dengan biaya rendah. Kecuali sidik jari KLT, sidik jari kromatografi yang diperoleh dari kromatografi dan spektroskopi juga sangat penting, misalnya dengan HPLC-MS, HPLC-NMR, GC-MS). Gabungan instrumen tersebut tidak hanya memberikan kromatogram, tetapi juga spektrum, tergantung pada detektor yang digunakan. Oleh karena itu, selain pola kromatogram (R_t dan luas semua puncak), identifikasi akan lebih dikonfirmasi berdasarkan spektrum masing-masing puncak.

10.7 Contoh Kasus Pemastian Mutu Minyak Atsiri

Aplikasi minyak atsiri sangat luas dalam bidang farmasi dan kosmetik. Sebagai contoh, minyak atsiri dapat digunakan sebagai aromaterapi, sumber parfum, zat tambahan dalam berbagai bentuk sediaan, maupun diaplikasikan karena sifat farmakologinya (sebagai contoh beberapa minyak atsiri memiliki sifat antibakteri dan anti radang). Tingginya permintaan akan minyak atsiri di pasar ternyata seiring dengan maraknya pemalsuan minyak atsiri atau rendahnya mutu minyak atsiri. Kualitas dan komposisi minyak atsiri tidak hanya dipengaruhi oleh proses pasca panen saja namun juga dipengaruhi oleh lokasi geografis, suhu, dan tempat ketinggian asal tanaman hidup.

Perbedaan asal tanaman akan mempengaruhi pada kualitas dan komposisi senyawa penyusun minyak atsiri. Sebagai contoh penelitian Triastuti *et al.*, (2020) tentang karakteristik minyak atsiri daun sirih (*Piper betle*) yang diambil dari lima Kabupaten di Provinsi DIY menunjukkan rendemen dan komposisi kandungan kimia yang bervariasi (Tabel 10.2 dan tabel 10.3).

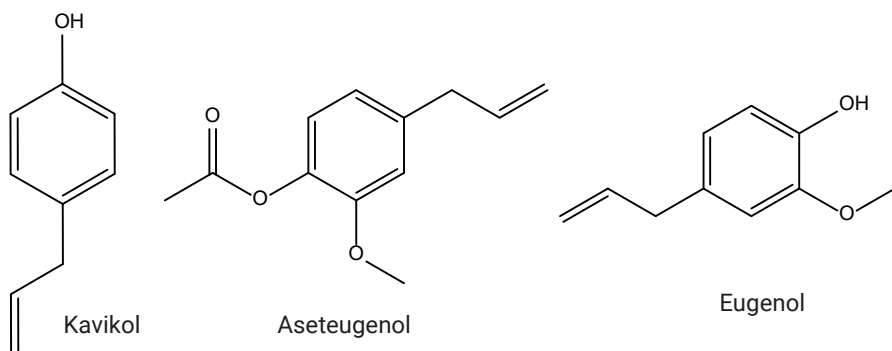
Tabel 10.2. Rendemen minyak atsiri daun sirih dari lima Kabupaten/Kodya di DIY

Sampel	Minyak Atsiri (ml)	Bobot Daun (g)	Bobot Minyak (g)	Rendemen
Sleman	2,27	1459,33	2,16	0,15%
Bantul	2,17	1041	2,16	0,21%
Kota Madya	2,47	1006	2,42	0,24%
Kulon Progo	2,2	1054	2,22	0,21%
Gunung Kidul	1,77	1007	1,67	0,17%

Destilasi daun sirih menghasilkan rendemen minyak atsiri yang berbeda-beda karena masing-masing tanaman memiliki perbedaan jumlah kandungan minyak atsiri. Penelitian oleh Alghiri *et al* (2018) menyatakan bahwa ketinggian dataran dan perubahan iklim mempengaruhi produksi minyak esensial tanaman sirih karena paparan sinar matahari yang berbeda sehingga dapat menyebabkan penurunan penyerapan nutrisi pada tanaman sirih. Hasil rendemen yang diperoleh menunjukan bahwa daun yang berasal dari Kota Madya memiliki rendemen tertinggi dengan rata-rata 0,24% dan rendemen terkecil diperoleh dari Kabupaten Sleman dengan rata-rata sebesar 0,15%. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena Sleman terletak pada dataran yang lebih tinggi dan suhu yang lebih

dingin dibandingkan Kabupaten lainnya. Kabupaten Bantul, Gunung Kidul, Kulon Progo dan Kota Madya merupakan dataran yang lebih rendah dan iklim lebih panas sehingga dapat memaksimalkan paparan sinar matahari dan penyerapan nutrisi pada tanaman sirih sehingga menghasilkan minyak atsiri yang lebih banyak.

Selanjutnya, untuk mengetahui komposisi kandungan kimia pada minyak atsiri dilakukan identifikasi kandungan senyawa dengan GC-MS. Hasil identifikasi kandungan senyawa minyak atsiri sirih dengan GC-MS menunjukkan adanya 34 senyawa dalam minyak atsiri dengan 3 senyawa yang memiliki konsentrasi terbesar yaitu aseteugenol, eugenol, dan kavikol. Senyawa eugenol dan kavikol merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antibakteri dengan mekanisme penghambatan sintesis protein dan menurunkan permeabilitas dinding sel bakteri. Struktur aseteugenol, eugenol, dan kavikol dapat dilihat pada gambar 10.3.



Gambar 10.3. Struktur senyawa kavikol, aseteugenol dan eugenol yang terdapat pada minyak atsiri sirih

Berdasarkan rata-rata luas area dari 15 sampel, perbandingan 3 senyawa terbesar yang terkandung dalam minyak atsiri dapat ditampilkan pada tabel 10.3.

Tabel 10.3. Profil tiga senyawa terbesar dari sampel minyak atsiri di lima Kabupaten/ Kota di DIY

Senyawa		Aseteugenol	Kavikol	Eugenol
Waktu retensi		12,69	10,23	10,64
Luas Area Rata-rata	Sleman	42653,92	32327,41	42060,97
	Kulon Progo	44425,43	39805,85	30287,57
	Gunung Kidul	37709,62	44556,66	27655,32
	Yogyakarta	45752,15	52952,46	41921,92
	Bantul	57042,57	42812,05	38592,59

Berdasarkan data rendemen dan kandungan kimia minyak atsiri, suatu industri farmasi yang akan membuat suatu sediaan berbasis minyak atsiri seperti hand sanitizer atau sediaan lain dapat menentukan lokasi sumber minyak atsiri silih dengan rendemen terbesar maupun memilih lokasi dengan kandungan kimia tertentu yang lebih besar.

10.8 Latihan soal

1. Apa tujuan dilakukan standarisasi pada simplisia dan pada ekstrak bahan alam ?
2. Jelaskan perbedaan pemeriksaan parameter spesifik dan parameter non spesifik!
3. Parameter apa saja yang termasuk ke dalam pemeriksaan parameter spesifik ekstrak?
4. Parameter apa saja yang termasuk ke dalam pemeriksaan parameter non spesifik ekstrak?

Bab 11

Obat Tradisional Indonesia

Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 11 ini mahasiswa dapat :

- Mendefinisikan Jamu, Obat Herbal Terstandar, dan Fitofarmaka
- Menjelaskan karakteristik Jamu, Obat Herbal Terstandar, dan Fitofarmaka
- Menyebutkan contoh sediaan Jamu, Obat Herbal Terstandar, dan Fitofarmaka
- Menjelaskan persyaratan mutu obat tradisional
- Menjelaskan bahan tambahan pada obat tradisional

11.1 Pengantar

Pengembangan obat tradisional membutuhkan riset dan waktu yang panjang agar bisa menjadi bagian sistem pengobatan nasional. Oleh karena itu, pemerintah mengklasifikasikan obat tradisional berdasarkan beberapa persyaratan dengan tujuan memberikan jaminan keamanan dan khasiat serta untuk memberikan perlindungan kepada konsumen (masyarakat). Dalam bab ini akan dijelaskan mengenai jenis-jenis obat tradisional di Indonesia, persyaratan masing-masing jenis, serta bahan tambahan yang diperbolehkan atau dilarang ditambahkan pada obat tradisional.

11.2 Persyaratan dan Penandaan Obat Tradisional

Berdasarkan PerMenKes nomor 006 tahun 2012 tentang industri dan usaha obat tradisional disebutkan definisi Obat Tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik), atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun-temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat. Di Indonesia, terdapat 3 jenis obat tradisional yang diatur oleh BPOM yaitu; jamu, obat herbal terstandar (OHT), dan fitofarmaka. Pengelompokan ini diatur pada

keputusan KaBPOM RI nomor hk. 00.05.4.2411 tentang ketentuan pokok pengelompokan dan penandaan obat bahan alam Indonesia. Berdasarkan cara pembuatan serta jenis klaim penggunaan dan tingkat pembuktian khasiat, Obat Bahan Alam Indonesia dikelompokkan menjadi:

- a. Jamu
- b. Obat Herbal Terstandar
- c. Fitofarmaka

Selain itu, di dalam keputusan tersebut juga disebutkan mengenai obat tradisional impor dan obat tradisional lisensi. Obat tradisional impor adalah obat tradisional yang seluruh proses pembuatan atau sebagian tahapan pembuatan sampai dengan pengemasan primer dilakukan oleh industri di luar negeri, yang dimasukkan dan diedarkan di wilayah Indonesia. Obat tradisional lisensi adalah obat tradisional yang seluruh tahapan pembuatan dilakukan oleh industri obat tradisional atau usaha kecil obat tradisional di dalam negeri atas dasar lisensi. Semua produk di atas harus dibuat mengikuti Cara Pembuatan Obat Tradisional yang baik (CPOTB) yang diatur dalam peraturan kepala BPOM RI nomor hk.03.1.23.06.11.5629 tahun 2011 tentang persyaratan teknis cara pembuatan obat tradisional yang baik.

11.2.1 Jamu

Jamu adalah Obat Tradisional yang dibuat di Indonesia. Persyaratan untuk jamu adalah:

- a. Aman sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan
- b. Klaim khasiat dibuktikan berdasarkan data empiris
- c. Memenuhi persyaratan mutu yang berlaku
- d. Jenis klaim penggunaan sesuai dengan jenis pembuktian tradisional dan tingkat pembuktiannya yaitu tingkat pembuktian umum dan medium
- e. Jenis klaim penggunaan harus diawali dengan kata-kata: " Secara tradisional digunakan untuk ...", atau sesuai dengan yang disetujui pada pendaftaran

Tidak ada persyaratan preklinis yang harus dibuktikan untuk sediaan jamu. Klaim khasiat berdasarkan data empiris dibuktikan dari telusur ilmiah tanaman obat yang digunakan melalui beberapa manuskrip/buku tentang obat tradisional seperti buku Centhini, buku Acuan Sediaan Herbal BPOM jilid 1–7, atau buku Formularium Ramuan Obat Tradisional



Indonesia BPOM. Terdapat ratusan produk kelompok jamu yang beredar di Indonesia. Beberapa contoh jamu diantaranya: jamu antangin, jamu sehat wanita, jamu sehat pria, jamu sakit gigi, jamu pegal linu, dll.

Dalam penandaannya, kelompok jamu harus mencantumkan logo dan tulisan “JAMU” dan Logo berupa “RANTING DAUN TERLETAK DALAM LINGKARAN”, dan ditempatkan pada bagian atas sebelah kiri dari wadah/ pembungkus/ brosur. Logo (ranting daun dalam lingkaran) dicetak dengan warna hijau di atas dasar warna putih atau warna lain yang menyolok kontras dengan warna logo. Tulisan “JAMU” sebagaimana dimaksud pada ayat (2) harus jelas dan mudah dibaca, dicetak dengan warna hitam di atas dasar warna putih atau warna lain yang menyolok kontras dengan tulisan “JAMU”. Gambar logo jamu dapat dilihat pada gambar 11.1.

11.2.2 Obat Herbal Terstandar

Obat herbal terstandar (OHT) adalah produk yang mengandung bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan bahan bakunya telah distandardisasi. Jadi, OHT harus memenuhi kriteria:

- a. Aman sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan
- b. Klaim khasiat dibuktikan secara ilmiah/ pra klinik
- c. Telah dilakukan standarisasi terhadap bahan baku yang digunakan dalam produk jadi Memenuhi persyaratan mutu yang berlaku
- d. Jenis klaim penggunaan sesuai dengan tingkat pembuktian yaitu tingkat pembuktian umum dan medium.

Keamanan dari sediaan OHT dibuktikan dengan uji toksisitas dan efektivitas dibuktikan dengan uji pra klinik (*in vivo*) menggunakan model hewan uji yang sesuai dengan klaim yang disebutkan. OHT harus mencantumkan logo dan tulisan “OBAT HERBAL TERSTANDAR” berupa “JARI-JARI DAUN (3 PASANG) TERLETAK DALAM LINGKARAN”, dan ditempatkan pada bagian atas sebelah kiri dari wadah/ pembungkus/ brosur. Logo (jari-jari daun dalam lingkaran) dicetak dengan warna hijau di atas warna putih atau warna lain yang mencolok kontras dengan warna logo. Tulisan “OBAT HERBAL TERSTANDAR” harus jelas dan mudah dibaca, dicetak dengan

warna hitam di atas dasar warna putih atau warna lain yang mencolok kontras dengan tulisan “OBAT HERBAL TERSTANDAR”. OHT yang disetujui peredarannya dicantumkan pada tabel 11.1.

Tabel 11.1. Daftar sediaan obat herbal terstandar

Indikasi	
Memelihara daya tahan tubuh	Hi-Stimuno (PJ. Tradimun Gresik) Niran (PT. Industri Jamu Borobudur) Sehat Segar (Wild Ling Xian Cao) (PT. Phytochemindo Reksa)
Membantu memelihara kesehatan tubuh	Mastin (PT. Industri Jamu Borobudur)
Meredakan gejala masuk angin seperti rasa meriang, rasa mual, perut kembung, keluar keringat dingin, kepala pusing dan capek-capek serta melegakan tenggorokan, meredakan batuk	Tolak Angin (PT. Industri Jamu dan Farmasi Sido Muncul Tbk) Antagin JRG + Madu (PT. Deltomed Laboratories)
Membantu meredakan batuk, Membantu melegakan tenggorokan	OB Herbal (PT. Deltomed Laboratories)
Membantu meringankan gejala pilek yang disertai sakit tenggorokan	HerbaCold (PT. Dexa Medica)
Membantu meringankan kencing manis	Bilon (PT. Industri Jamu Borobudur) Glucogard (PT. Phapros) Kenis (PT. Industri Jamu Borobudur)
Membantu meredakan nyeri	Bodrex Herbal Sakit Kepala (PT. Tempo Scan Pasific Tbk) Dismeno (PT. Dexa Medica) Herbapain (PT. Dexa Medica) Kiranti Pegal Linu (PT. Ultra Prima Abadi) Murat (PT. Industri Jamu Borobudur) Neo Rheumacyl Herbal Pain (PT. Tempo Scan Pasific Tbk) Neo Sendi (PT. Industri Jamu Borobudur) Rheumakur (PT. Phytochemindo Reksa)
Mengurangi frekuensi buang air besar	Diakur (PT. Phytochemindo Reksa) Diapet (PT. Soho Industri Pharmasi) Diapet NR. (PT. Soho Industri Pharmasi) Stopdiar (PT. Air Mancur)
Membantu melancarkan sirkulasi darah	Disolf (PT. Dexa Medica)
Membantu menurunkan tekanan darah yang ringan	H2. Health & Happiness Celery (PT. Kalbe Farma)

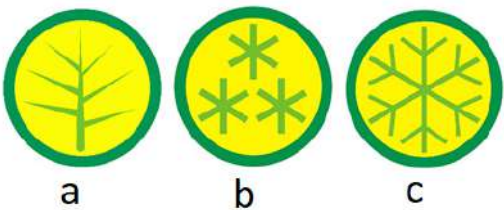
Memelihara kesehatan fungsi hati	Helmig'S Curcumin (Sugar Free) (PT. Helmigs Prima Sejahtera) Tulak (PT. Industri Jamu Borobudur)
Membantu meluruhkan batu oksalat di ginjal dan saluran kemih, Membantu melancarkan buang air kecil	Keling (PT. Industri Jamu Borobudur)
Membantu melancarkan haid	Kiranti Sehat Datang Bulan (PT. Ultra Prima Abadi) Kiranti Sehat Datang Bulan Mango (PT. Ultra Prima Abadi) Kiranti Sehat Datang Bulan Orange (PT. Ultra Prima Abadi) Kiranti Sehat Datang Bulan Soursop (PT. Ultra Prima Abadi)
Membantu memelihara kesehatan pada pasien kanker	Kuat Segar (Chang Sheuw Tian Ran Ling Yao) (PT. Daun Teratai)
Membantu meringankan gangguan tidur	Lelap (PT. Soho Industri Farmasi)
Membantu mengurangi lemak darah	Lipidcare (PT. Deltomed Laboratories) Losterol (PT. Industri Jamu Borobudur) Losterol Plus (PT. Industri Jamu Borobudur)
Membantu menurunkan kadar asam urat	Neurat (PT. Industri Jamu dan Farmasi Cap Jago)
Membantu meningkatkan jumlah trombosit	PSIDII (PT. Dexa Medica) Trombufit (PT. Midix Graha Farma)
Membantu mengurangi lemak tubuh	Slimming Tea Jamu Celup Pelangsing (PT. Mustika Ratu)

11.2.3 Fitofarmaka

Fitofarmaka harus memenuhi kriteria :

- Aman sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan
- Klaim khasiat dibuktikan secara ilmiah/ pra klinik dan klinik (pada manusia)
- Telah dilakukan standarisasi terhadap bahan baku yang digunakan dalam produk jadi
- Memenuhi persyaratan mutu yang berlaku
- Jenis klaim penggunaan sesuai dengan tingkat pembuktian medium dan tinggi.

Dalam penandaannya, Fitofarmaka harus mencantumkan logo dan tulisan “FITOFARMAKA” yang berupa “JARI-JARI DAUN (YANG KEMUDIAN MEMBENTUK BINTANG) TERLETAK DALAM LINGKARAN”, dan ditempatkan pada bagian atas sebelah kiri dari wadah/ pembungkus/ brosur. Logo (jari-jari daun dalam lingkaran) dicetak dengan warna hijau di atas dasar putih atau warna lain yang mencolok kontras dengan warna logo. Tulisan “FITOFARMAKA” harus jelas dan mudah dibaca, dicetak dengan warna hitam di atas dasar warna putih atau warna lain yang mencolok kontras dengan tulisan “FITOFARMAKA”.



Gambar 11.1. Logo obat tradisional: a. jamu, b. obat herbal terstandar, c. fitofarmaka

Fitofarmaka kualitasnya setara dengan obat modern dan dapat diresepkan pada pelayanan kesehatan formal (dapat diresepkan oleh dokter). Tentu saja, proses pengembangan dari jamu ke fitofarmaka membutuhkan waktu yang lama dan proses yang panjang.

Tabel 11.2. Daftar fitofarmaka

Indikasi	Nama fitofarmaka
Memelihara/mem-perbaiki sistem imun (Imunomodulator)	New Divens Rasa Jeruk Beri (PT. Ferron Par Pharmaceuticals) Stimuno Forte (PT. Dexa Medica) Stimuno Rasa Anggur (PT. Dexa Medica) Stimuno Rasa Anggur (PT. Dexa Medica) Stimuno Rasa Jeruk Beri (PT. Dexa Medica) Stimuno Rasa Jeruk Beri (PT. Dexa Medica) Stimuno Syrup (PT. Dexa Medica)
Membantu mel-ancarkan sirkulasi darah	Disolf (PT. Dexa Medica) Degrade (PT. Ferron Par Pharmaceuticals)
Sebagai terapi den-gan obat antidiabe-tes oral lainnya pada pasien Diabetes Melitus tipe 2	Diabetadex 50 (PT. Ferron Par Pharmaceuticals) Diabetadex 100 (PT. Ferron Par Pharmaceuticals) Herbawell Diabetadex 50 (PT. Ferron Par Pharmaceuticals) Herbawell Diabetadex 100 (PT. Ferron Par Pharmaceuticals) Inlacin 50 (PT. Dexa Medica) Inlacin 100 (PT. Dexa Medica)

Menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi ringan	Livitens (PT. Dexa Medica) Tensigard (PT. Phapros)
Meringankan gangguan pada lambung	Redacid (PT. Dexa Medica)
Mengobati nyeri sendi arthralgia ringan samapi sedang	Rheumaneer (PT. Njonja Meneer)
Membantu meningkatkan kadar albumin pada kondisi hypoalbuminemia	Ipalbumin Plus (PT. Royal Medicalink Pharmalab)
Untuk disfungsi ereksi dengan atau tanpa ejakulasi dini	X-Gra (PT. Phapros).

11.3 Persyaratan Mutu Obat Tradisional

Beberapa istilah yang berkaitan dengan obat tradisional antara lain:

- Bahan Baku adalah semua bahan awal baik yang berkhasiat maupun tidak berkhasiat, yang berubah maupun tidak berubah, yang digunakan dalam pengolahan Obat Tradisional.
- Bahan Tambahan adalah komponen Obat Tradisional yang dimaksudkan sebagai zat, pelarut, pelapis, pembantu, dan zat yang dimaksudkan untuk mempertinggi kegunaan, kemantapan, keawetan, atau sebagai zat warna dan tidak mempunyai efek farmakologis.
- Sediaan Galenik yang selanjutnya disebut Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari Simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung.
- Simplisia adalah bahan alam yang telah dikeringkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan, kecuali dinyatakan lain suhu pengeringan tidak lebih dari 60°C.
- Rajangan adalah sediaan Obat Tradisional berupa satu jenis Simplisia atau campuran beberapa jenis Simplisia, yang cara penggunaannya dilakukan dengan pendidihan atau penyeduhan dengan air panas.
- Istilah lain yang sering disebutkan terkait dengan obat tradisional dapat dilihat pada glosarium.

Selain itu, obat tradisional, obat herbal terstandar dan fitofarmaka dilarang mengandung : (1) bahan kimia hasil isolasi atau sintetik berkhasiat obat; (2) narkotika atau psikotropika; (3) bahan yang dilarang seperti tercantum pada Lampiran 14 aturan KaBPOM RI no 32 tahun 2019 yang tercantum pada lampiran 2 buku ini; (3) hewan atau tumbuhan yang dilindungi sesuai dengan ketentuan peraturan perundang undangan yang berlaku. Selain itu, obat tradisional dilarang diproduksi dalam bentuk sediaan intravaginal, tetes mata, sediaan parenteral (injeksi), dan supositoria, kecuali digunakan untuk wasir. Selain itu, obat tradisional, obat herbal terstandar dan fitofarmaka dalam bentuk sediaan cairan obat dalam tidak boleh mengandung etil alkohol dengan kadar lebih besar dari 1% (satu persen), kecuali dalam bentuk sediaan tingtur yang pemakaiannya dengan pengenceran.

Berdasarkan peraturan kepala BPOM Republik Indonesia nomor 32 tahun 2019 tentang persyaratan mutu obat tradisional, bahan baku untuk obat tradisional wajib memenuhi persyaratan mutu sebagaimana tercantum dalam Materia Medika Indonesia (MMI) atau Farmakope Herbal Indonesia (FHI). Apabila bahan baku yang digunakan tidak terdapat persyaratan mutu dalam MMI dan FHI maka dapat digunakan standar persyaratan farmakope negara lain (seperti British Pharmacopeia atau US Pharmacopeia) atau referensi ilmiah yang diakui.

Berdasarkan BPOM No. 32 tahun 2019 tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional, semua bentuk sediaan yang didaftarkan sebagai obat tradisional, OHT atau fitofarmaka harus memenuhi parameter uji persyaratan keamanan dan mutu obat jadi disamping beberapa persyaratan khusus lainnya. Untuk produk jadi, beberapa persyaratan seperti pemeriksaan parameter uji organoleptik, kadar air, cemaran mikroba, aflatoxin total, cemaran logam berat, keseragaman bobot, waktu hancur, volume terpindahkan, pH, dan bahan tambahan yang sesuai dengan bentuk sediaan dan penggunaannya harus mengikuti peraturan tentang persyaratan mutu obat tradisional.

11.4 Bahan Tambahan pada Obat Tradisional

Berdasarkan lampiran peraturan KaBPOM RI nomor 32 tahun 2019 tentang persyaratan mutu obat tradisional, beberapa bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi sediaan obat tradisional dapat ditambahkan sesuai dengan aturan yang berlaku. Bahan tambahan tersebut

misalnya bahan pengawet, pemanis, atau pewarna. Bahan pengawet yang diperbolehkan digunakan misalnya asam benzoat (*benzoic acid*), asam sorbat (*sorbic acid*), metil para-hidroksibenzoat (*methyl para hydroxybenzoate*), propil para-hidroksibenzoat (*propyl para hydroxybenzoate*) dan ubtil para-hidroksibenzoat (*butyl para hydroxybenzoate*) untuk sediaan topikal. Pemanis alami yang dapat digunakan dalam sediaan diantaranya adalah gula tebu (gula pasir), gula aren, gula kelapa, gula bit, daun stevia, daun saga, kayu legi, dan pemanis alami lainnya seperti sorbitol dan sorbitol sirup, anitol, isomalt/isomaltitol, glikosida steviol, maltitol dan maltitol sirup, laktitol, silitol (*xylitol*), dan eritritol. Untuk pemanis buatan yang diperbolehkan pada obat tradisional dapat dilihat pada tabel 11.3.

Tabel 11.3. Pemanis buatan pada obat tradisional

Pemanis buatan	Batas Penggunaan (mg/kg berat badan)
Asesulfam-K (<i>Acesulfame potassium</i>)	15
Aspartam (<i>Aspartame</i>)	40
Natrium siklamat (<i>Sodium Cyclamate</i>) (sebagai asam siklamat)	11
Sakarin (<i>Saccharin</i>)	2,5
Sukralosa (<i>Sucralose</i>)	15
Neotam (<i>Neotame</i>)	2

Untuk zat tambahan pewarna dapat digunakan pewarna alami seperti Riboflavin, Riboflavin (sintetik) atau Riboflavin dari *Bacillus subtilis*; Karmin dan ekstrak cochineal Cl. No. 75470; Klorofil Cl. No. 75810; Klorofil dan klorofilin tembaga kompleks Cl No. 75810; Karamel III ammonia proses; Karamel IV ammonia sulfit proses; Beta-karoten (sayuran) Cl. No. 75130; Beta-karoten (sintetik) Cl. No. 40800; Beta-apo-8'-karotenal Cl. No. 40820 (*beta-Apo-8'- Carotenal*); dan Etil ester dari beta-apo- 8'asam karotenoat Cl. No. 40825. Pewarna buatan juga dapat ditambahkan pada obat tradisional. Jenis pewarna buatan tersebut ditampilkan pada tabel 11.4.

Tabel 11.4. Daftar pewarna buatan yang dibolehkan ditambahkan pada obat tradisional

No	Pewarna buatan	Batas maksimum
1	Kuning FCF Cl. No. 15985 (<i>Sunset yellow FCF</i>)	300 mg/kg produk
2	Ponceau 4R Cl. No. 16255 (<i>Ponceau 4R</i>)	300 mg/kg produk
3	Merah allura Cl. No. 16035 (<i>Allura red</i>)	300 mg/kg produk
4	Indigotin Cl. No. 73015 (<i>Indigotine</i>)	300 mg/kg produk
5	Biru berlian FCF Cl No. 42090 (<i>Brilliant blue FCF</i>)	300 mg/kg produk
6	Hijau FCF Cl. No. 42053 (<i>Fast green FCF</i>)	600 mg/kg produk

Untuk jenis bahan tambahan lain yang dilarang digunakan dalam obat tradisional dapat dilihat pada aturan dari BPOM yang tercantum pada lampiran buku ini.

11.5 Latihan soal

1. Sebutkan jenis obat tradisional di Indonesia dan aturan yang mendasarinya!
2. Sebutkan persyaratan OHT!
3. Sebutkan persyaratan fitofarmaka!
4. Mengapa bahan kimia obat (BKO) dilarang ditambahkan pada sediaan obat tradisional?
5. Sebutkan uji pre-klinis yang dilakukan untuk OHT!
6. Jelaskan uji klinis yang dilakukan untuk pengembangan fitofarmaka!



Bab 12

Adulterasi dan Kontaminasi pada Obat Tradisional

Capaian Pembelajaran

Setelah mempelajari bab 12 ini mahasiswa dapat :

- Mendefinisikan adulterasi dan kontaminasi
- Memberikan contoh adulterasi dan kontaminasi pada obat tradisional
- Menyebutkan contoh bahan kimia obat (BKO) yang sering ditambahkan pada obat tradisional

12.1 Pengantar

Popularitas obat tradisional di kalangan masyarakat mengakibatkan meningkatnya penggunaan tanaman obat/obat herbal. Namun, pada perkembangannya obat tradisional mengalami kendala seperti ditemukannya produk obat tradisional yang tidak memenuhi persyaratan keamanan dan mutu. Pemalsuan (adulterasi) jamu merupakan salah satu malpraktik yang sering terjadi dalam perdagangan bahan baku jamu. Pemalsuan digambarkan sebagai substitusi yang disengaja dengan spesies tanaman lain atau penambahan zat asing yang disengaja untuk meningkatkan berat atau potensi produk atau untuk mengurangi biayanya. Zat asing ini disebut dengan bahan kimia obat (BKO). Secara umum, pemalsuan dianggap sebagai praktik yang disengaja. Namun, pemalsuan yang tidak disengaja juga terjadi dalam perdagangan bahan baku herbal yang disebut sebagai kontaminasi. Kontaminasi dapat terjadi karena berbagai alasan, dan banyak diantaranya tidak diketahui bahkan oleh komunitas ilmiah. Bab ini membahas berbagai adulterasi dan kontaminasi, alasan di baliknya, dan metode untuk mengidentifikasi pemalsuan tersebut.

12.2 Adulterasi

Istilah adulterasi (pemalsuan) didefinisikan sebagai mengganti secara sengaja sebagian atau seluruh obat asli dengan zat lain yang tampak serupa. Zat yang dicampur umumnya bebas dari atau memiliki kualitas lebih rendah dari sifat kimia dan terapeutik obat asli. Beberapa penelitian menemukan penambahan senyawa lain dari yang seharusnya dicantumkan pada sediaan obat tradisional. Metode untuk menganalisis keberadaan senyawa adulteran ini meliputi uji dengan KLT, spektrofotometri UV-Vis, HPLC, dan HPLC-spektroskopi massa (HPLC-MS). Efek samping yang muncul dari penggunaan obat tradisional kadang disebabkan bukan karena ramuan yang dimaksudkan, melainkan karena adanya zat tambahan yang tidak diinginkan.

Motif pemalsuan yang disengaja biasanya karena alasan komersial dan untuk meningkatkan keuntungan. Kelangkaan suatu obat dan tingginya harga obat di pasaran dapat mengakibatkan alasan pemalsuan makin marak. Pemalsuan dilakukan dengan sengaja, tetapi mungkin terjadi secara tidak sengaja dalam beberapa kasus yang kita sebut dengan kontaminasi. Pemalsuan yang disengaja mungkin disebabkan oleh hal-hal berikut:

1. Pemalsuan menggunakan bahan buatan
Sebagai contoh, penggunaan amilum beras untuk mengganti amilum kentang, penggunaan lilin yang diwarnai untuk membuatnya mirip *beeswax* karena nilai jualnya lebih tinggi, pencampuran tepung pada serbuk merica atau kayu manis, dll.
2. Substitusi menggunakan varietas kualitas rendah
Suplier menggunakan jenis tanaman yang sama secara morfologi dan anatomi, dan farmakologi, tetapi kualitasnya rendah. Akar ginseng berkualitas tinggi diperoleh dari tanaman yang berumur sekitar 6 tahun. Untuk memperoleh hasil yang besar, petani menggunakan tanaman berumur di bawah dua tahun yang tentu saja kualitasnya sangat rendah.
3. Pemalsuan menggunakan bagian vegetatif yang sama
Serbuk daun kelor diperoleh dari helaian daun kelor. Para petani kadang mencampurkan serbuk ranting pada serbuk daun kelor untuk mendapatkan keuntungan yang lebih besar.

4. Pemalsuan serbuk

Serbuk merupakan simplisia yang paling mudah dipalsukan karena ukurannya yang kecil dan pengujiannya yang kompleks. Beberapa serbuk kayu tanaman dicampurkan pada serbuk kayu manias atau serbuk licorice, serbuk kayu ditambahkan pada serbuk merica, ketumbar, dll.

5. Penambahan bahan kimia obat (BKO)

Senyawa obat sering ditambahkan pada jamu baik dalam bentuk serbuk atau ekstrak untuk memberikan efek “segera” atau manjur. Konsumen yang tidak menyadari adanya bahaya dari obat tradisional yang dicampur BKO dapat mengalami efek samping dari BKO tersebut. Apalagi, jika pasien juga mengkonsumsi obat yang lain kemungkinan dapat timbul reaksi interaksi obat atau muncul toksisitas.

12.2.1 Bahan Kimia Obat

Pedagang tanaman obat telah menemukan metode dalam menciptakan pemalsuan dengan kualitas tinggi sehingga tanpa analisis mikroskopis dan kimia, sangat sulit untuk melacak pemalsuan ini. BKO yang ditambahkan seringkali tidak terukur takarannya, sehingga berpotensi membahayakan kesehatan jika digunakan dalam jangka waktu yang lama dan terus-menerus. Meskipun BPOM telah melarang penambahan BKO pada obat tradisional, hampir setiap tahun ditemukan laporan adanya produsen jamu yang menambahkan BKO pada produk mereka. Siaran pers BPOM pada tanggal 11 desember 2017 (*public warning* No. B-IN.05.03.1.43.12.17.5966) tentang obat tradisional mengandung bahan kimia obat menyatakan bahwa selama periode Desember 2016 sampai November 2017, BPOM telah menemukan 39 obat tradisional mengandung BKO. BKO yang teridentifikasi dalam produk OT tersebut didominasi oleh sildenafil dan turunannya serta fenilbutazon. Aturan tentang pengawasan obat tradisional dapat dilihat pada peraturan BPOM nomor 19 tahun 2021 tentang pedoman tindak lanjut hasil pengawasan obat tradisional, obat kuasi, suplemen kesehatan, dan kosmetika.

Bahaya bahan kimia obat yang terdapat pada obat tradisional tidak dapat terlihat secara cepat atau pada saat mengkonsumsinya langsung, tetapi kemungkinan muncul dalam jangka panjang. Sebagai contoh, penggunaan parasetamol (obat penghilang rasa sakit dan penurun panas) yang terus menerus dan pada dosis yang besar dapat mengakibatkan kerusakan hati;

fenilbutason (obat penghilang rasa sakit/analgesik) dapat menyebabkan pendarahan lambung, deksametason (golongan obat kortikosteroid) jika digunakan tidak sesuai dengan anjuran maka dapat menyebabkan meningkatnya kadar gula darah, pengeroposan tulang, menghambat pertumbuhan anak dan dapat menyebabkan *moon face* (wajah bengkak). Penggunaan jamu kuat yang mengandung sildenafil dan atau tadalafil (obat yang digunakan untuk mengatasi disfungsi ereksi) dapat menyebabkan efek kehilangan penglihatan dan pendengaran, stroke, serangan jantung, hingga kematian.

Obat tradisional yang sering dicemari BKO umumnya adalah obat tradisional yang digunakan pada beberapa jenis jamu seperti ditampilkan pada tabel 12.1.

Tabel 12.1. Jenis BKO yang ditambahkan pada obat tradisional

Klaim kegunaan obat tradisional	BKO yang sering ditambahkan
Rematik/ Pegal linu / encok	Fenilbutason, antalgin (metam-piron), natrium diklofenak, piroksikam, parasetamol, predni-son, atau deksametason
Asam urat	Parasetamol
Pelangsing	Sibutramin hidroklorida
Peningkat stamina / obat kuat pria	Sildenafil sitrat, taladafil
Kencing manis / diabetes	Glibenklamid
Sesak nafas / asma	Teofilin
Darah tinggi/hipertensi	Furosemid, hidroklorotiazid
Gatal-gatal/ alergi	Siproheptadin, CTM
Sakit kepala/ pusing/ sakit gigi	Natrium diklofenak, piroksikam, parasetamol
Jamu pelelap	Estazolam, diazepam

12.3 Kontaminasi

Kontaminasi melibatkan kondisi yang tidak sengaja karena kecerobohan dalam proses produksi seperti kerusakan, pencampuran (*admixture*), degradasi produk (deteriorasi), dan pembusukan. Deteriorasi adalah penurunan mutu obat, sedangkan *admixture* adalah penambahan suatu bahan ke bahan lain karena ketidaktahuan atau kecerobohan atau karena kecelakaan. Degradasi dan pembusukan disebabkan oleh serangan

mikroorganisme atau karena stabilitas obat tradisional yang tidak terjaga. Kontaminasi mungkin disebabkan oleh hal-hal berikut:

1. Kurang pemahaman tentang nama vernakular (nama lokal) dengan nama ilmiah

Tanaman obat memiliki nama daerah yang berbeda-beda di setiap provinsi atau negara sehingga dapat mengakibatkan kesalahan dalam pengambilan tanaman obat. Determinasi tanaman harus dilakukan menggunakan nama ilmiah dan bukan pada nama lokal (daerah) semata.

2. Kurangnya pengetahuan tentang tanaman asli mengenai aspek morfologi dan anatomi tanaman obat.

Kesalahan dalam koleksi tanaman kemungkinan diakibatkan oleh kemiripan morfologi tanaman/bagian tanaman. Sebagai contoh, temulawak ukuran kecil dan kunyit kadang terjadi pencampuran karena bentuknya yang mirip. Contoh lainnya adalah kesalahan pengambilan pada merica hijau dan merah yang akan menghasilkan jenis merica yang berbeda, yaitu merica hitam dan putih.

3. Kesamaan morfologi dan atau aroma antara tanaman obat dengan kontaminan.

Contoh kasus adalah penambahan daun jeruk biasa pada jeruk nipis (bergamot), pencampuran kemangi pada herba mint, dan pencampuran sitral pada minyak bergamot,

4. Proses penyiapan simplisia yang tidak baik
Kadang ditemukan butiran pasir/kerikil pada simplisia/serbuk tanaman. Hal ini kemungkinan pada saat pemanenan atau pengeringan tidak mengikuti prinsip pengolahan simplisia yang baik. Selain itu, apabila satu supplier memproduksi lebih dari satu jenis simplisia, kemungkinan terjadinya kontaminasi saat pemanenan dan proses pasca panen (pencucian dan pengeringan) akan semakin besar.

12.4 Kerusakan Obat Tradisional dalam Penyimpanan

Sediaan obat tradisional dapat mengalami kerusakan selama proses penyimpanan di gudang, proses distribusi, atau transportasi ke daerah lain. Kerusakan ini dapat diakibatkan oleh faktor fisik dan biologis. Faktor fisik meliputi kerusakan karena kandungan air/kelembaban, oksidasi, dan temperatur. Sediaan berupa simplisia baik berupa rajangan atau serbuk harus memiliki kandungan air < 10% untuk menginaktivasi enzim

dan untuk mencegah pertumbuhan mikroba. Dalam beberapa kasus (misalnya digitalis) yang mengandung air 10-12% cukup untuk mengaktifkan enzim yang ada di daun dan menyebabkan dekomposisi glikosida. Contoh lain, bahan seperti serbuk pati cepat menyerap kelembaban dan menjadi massa yang lengket. Untuk obat yang dikirim ke tempat lain seperti antar pulau atau antar negara juga perlu harus diperhatikan dalam hal kelembaban untuk mencegah pembusukan selama proses distribusi dan transportasi. Hal lain yang perlu diperhatikan adalah suhu penyimpanan. Adanya peningkatan suhu dan bertambahnya kelembaban dapat mempercepat aktivitas enzim. Selain itu, kenaikan suhu yang besar akan menyebabkan hilangnya konstituen yang mudah menguap seperti pada penurunan kadar minyak atsiri dari bahan tanaman kering. Sediaan harus dijaga dari sinar matahari langsung karena dapat menyebabkan dekomposisi konstituen tertentu (misalnya vitamin dalam minyak ikan cod) serta menghasilkan pemutihan pada daun dan bunga. Penyimpanan minyak atsiri harus menggunakan wadah yang kedap cahaya dan udara. Adanya oksigen mempercepat proses pembentukan resin pada minyak atsiri dan menyebabkan ketengikan pada minyak lemak.

Kerusakan karena faktor biologis meliputi kerusakan obat karena jamur, bakteri, atau organisme lain seperti serangga. Jamur yang ditemukan pada obat yang rusak biasanya sama dengan jamur yang mengkontaminasi produk makanan yang disimpan dengan buruk. Spesies jamur yang sering ditemukan adalah spesies dari *Rhizopus*, *Mucor*, *Penicillium* dan *Eurotium*. Keberadaan jamur pada sediaan ditunjukkan oleh adanya massa hifa atau miselium.

Kerusakan karena bakteri kurang umum ditemukan pada obat tradisional. Meskipun bukan penyebab kerusakan, bakteri patogen tertentu seperti *Salmonella* sp. dan *Escherichia coli* diuji dalam beberapa sediaan yang dikonsumsi secara internal (*per oral*). Bakteri ini biasanya berasal dari cemaran air yang digunakan pada proses pencucian bahan baku atau pembuatan produk jadi. Karena bahan tanaman yang telah dikeringkan dalam kondisi normal mengandung bakteri hidup dan spora jamur dalam jumlah yang bervariasi, aturan pemenuhan mutu dan keamanan obat tradisional menetapkan batas untuk jumlah aerobik total per gram obat.

Kerusakan biologis lainnya disebabkan oleh serangga seperti kumbang, ngengat, dan kupu-kupu. Telah banyak ditemukan sekitar 600 spesies serangga yang terkait dengan kerusakan produk makanan atau obat-obatan dalam penyimpanan. Serangga tersebut tidak mengkontam-

inasi langsung sediaan tetapi umumnya ditemukan di kayu kotak kemasan atau kemungkinan dibawa oleh hewan lain seperti tikus. Kerusakan oleh ngengat biasanya diakibatkan oleh larva dan bukan oleh serangga dewasa akan tetapi karena ngengat sangat mudah berpindah tempat dan dapat bertelur dalam jumlah banyak, kerusakan karena ngengat dapat mengakibatkan kerugian yang besar.

12.4.1 Pencegahan kerusakan obat tradisional

Metode untuk mencegah kerusakan bahan baku dan produk jadi obat dalam penyimpanan karena faktor biologis dapat dilakukan melalui deteksi, pencegahan, dan pemberantasan. Aspek higienis dari lokasi yang digunakan untuk produksi dan penyimpanan obat harus dijaga setiap saat. Langkah-langkah pencegahan yang efektif meliputi: kebersihan yang baik di gudang (pembuangan tumpahan, serpihan, dan bahan kemasan); menghilangkan sumber infeksi seperti adanya retak lantai dan celah di dinding); pengendalian stok yang efektif (inspeksi rutin, rotasi stok sesuai prinsip *first in first out* (FIFO)); kondisi penyimpanan yang optimal (pemeliharaan lingkungan yang sejuk dan kering); dan pengemasan yang baik (karung dan tas anyaman, karung kertas multi-lapis yang dijahit pada jahitannya), kertas, film plastik, karton tipis semuanya yang dapat ditembus oleh serangga dan tungau harus tertutup rapat).

Lalu apa yang harus dilakukan apabila produk kita terkontaminasi oleh serangga? Jika bahan yang terkontaminasi masih sedikit, bahan tersebut sebaiknya dikorbankan daripada berisiko mengkontaminasi bahan lain. Setelah obat yang terkontaminasi dikeluarkan, palet, rak, dinding, dan lantai harus dibersihkan secara menyeluruh dan disemprot dengan insektisida kontak seperti metil klorpirifos atau metil pirimifos. Penyemprotan udara mingguan dengan piretrin atau piretroid sintetis, dan penggunaan insektisida organosfosfat seperti strip diklorvos lepas lambat dapat mengendalikan serangga yang terbawa udara. Fumigasi harus dilakukan oleh operator profesional sesuai dengan Undang-Undang Kesehatan dan Keselamatan Kerja. Sebelum obat-obatan digunakan, fumigan harus benar-benar dihilangkan karena jika dikonsumsi dapat membahayakan kesehatan. Penyimpanan obat pada suhu rendah dapat mengurangi serangan serangga, tetapi juga secara bertahap dapat menghancurkan serangga, larva, dan telurnya. Suhu yang digunakan untuk penyimpanan obat tidak hanya memperhatikan pertumbuhan serangga saja tetapi harus memperhatikan kestrabilan obat yang disimpan.

12.5 Latihan Soal

1. Apa perbedaan antara adulterasi dan kontaminasi ?
2. Apa itu BKO dan mengapa ditambahkan pada sediaan obat tradisional ?
3. Sebutkan jenis BKO yang ditambahkan pada obat tradisional beserta efek sampingnya!
4. Sebutkan metode untuk mencegah deteriorasi produk obat tradisional

Referensi

- Azadmard-Damirchi, S., Alirezalu, K., Alirezalu, A., Fathi Achachlouei, B., Hesari, J., & Emami, S. (2018). Physiological and Medicinal Properties of Castor Oil. In *RPMP vol 33: Food Oils*. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/327345451>
- Bhargava, V. V., Patel, S. C., & Desai, K. S. (2013). International Journal of Herbal Medicine Importance of Terpenoids and Essential Oils in. *International Journal of Herbal Medicine*, 1(2), 14–21.
- Beers, S.J (2001) *Jamu-The ancient Indonesian art of herbal healing*, Singapore, Tuttle Publishing.
- Biren, S., & Seth. (2010). *Textbook of Pharmacognosy and Phytochemistry*. New Delhi: Elsevier. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(72\)85069-6](https://doi.org/10.1016/0031-9422(72)85069-6)
- Builders, P. F., & Arhewoh, M. I. (2016). Pharmaceutical applications of native starch in conventional drug delivery. *Starch/Staerke*, 68, 1–10. <https://doi.org/10.1002/star.201500337>
- Cang, M. H., Nhi, P. T. B., & Linh, N. T. C. (2020). Betel (Piper betle L.) leaf essential oil extraction using steam distillation. *International Journal of Advanced Engineering Research and Science*, 7(6), 166–169. <https://doi.org/10.22161/ijaers.76.20>
- Camel, V. (2014). Extraction Methodologies in Plants: General Introduction. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, 1–26. <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a9902>
- Crupi, R., Abusamra, Y. a K., Spina, E., Calapai, G., Abdel, Y., Abusamra, K., ... Calapai, G. (2013). Preclinical Data Supporting/Refuting the Use of Hypericum perforatum in the Treatment of Depression. *Cns & Neurological Disorders-Drug Targets*, 12(4), 474–486. <https://doi.org/CDTCNSND-EPUB-20130404-7> [pii]
- Delattre, C., Fenoradosoa, T. A., & Michaud, P. (2011). Galactans: An overview of their most important sourcing and applications as natural polysaccharides. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 54(6), 1075–1092. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132011000600002>

- Food Standards Australia New Zealand. (2004). *Cyanogenic Glycosides in Cassava and Bamboo Shoots - A human health risk assessment*.
- Gorini, I., Iorio, S., Ciliberti, R., Licata, M., & Armocida, G. (2019). Olive oil in pharmacological and cosmetic traditions. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(5), 1575–1579. <https://doi.org/10.1111/jocd.12838>
- Hung, W. L., Suh, J. H., & Wang, Y. (2017). Chemistry and health effects of furanocoumarins in grapefruit. *Journal of Food and Drug Analysis*, 25(1), 71–83. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.11.008>
- Irchhaiya, R., Kumar, A., Yadav, A., Gupta, N., Kumar, S., Gupta, N., ... Gurjar, H. (2015). Metabolites in Plants and Its Classification. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 287–305.
- Jian-guo, Z., Mang-liang, T., Xuan, P., & Qi, L. (2011). Standardization and quality control of herbal medicines. In Wi. J. Liu (Ed.), *Recent Developments in Phytomedicine Technology* (pp. 377–427). <https://doi.org/10.1201/9781315187853-2>
- Kar, A. (2007). *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology* (2nd ed.). New Delhi: New Age International Publishers.
- Kato, Y., Onishi, H., & Machida, Y. (2005). Application of Chitin and Chitosan Derivatives in the Pharmaceutical Field. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 4(5), 303–309. <https://doi.org/10.2174/1389201033489748>
- Kaur, R., & Arora, S. (2015). Alkaloids- Important Therapeutic Secondary Metabolites Of Plant Origin. *Journal of Critical Reviews*, 2(3), 1–8. Retrieved from <http://innovareacademics.in/journals/index.php/jcr/article/view/6756>
- Lemings, K. E. P. B., Chardl, C. H. L. S., Achado, C. A. M., & Eidel, G. E. E. S. (2006). Effects of Ergot Alkaloids on Food Preference and Satiety in Rabbits , As Assessed with Gene-Knockout Endophytes in Perennial Ryegrass (*Lolium perenne*), 1, 4582–4587.
- Lin, S. L., Wei, T., Lin, J. F., Guo, L. Q., Wu, G. P., Wei, J. Bin, ... Ouyang, P. L. (2018). Bio-production of Baccatin III, an Important Precursor of Paclitaxel by a Cost-Effective Approach. *Molecular Biotechnology*, 60(7), 492–505. <https://doi.org/10.1007/s12033-018-0090-7>

- Liu, W. J. . (Ed.). (2011). *Traditional Herbal Medicine Research Methods*. Singapore: Wiley.
- Ludwiczuk, A., Skalicka-Wó Zniak, K., & Georgiev, M. I. (2016). *Terpenoids Learning. Pharmacognosy*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802104-0.00011-1>
- Matsuura, H. N., & Fett-Neto, A. G. (2015). Plant Alkaloids: Main Features, Toxicity, and Mechanisms of Action. *Plant Toxins*, (July 2016), 1–15. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6728-7_2-1
- Mazzutti, S., Salvador Ferreira, S. R., Herrero, M., & Ibañez, E. (2017). Intensified aqueous-based processes to obtain bioactive extracts from *Plantago major* and *Plantago lanceolata*. *Journal of Supercritical Fluids*, 119, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2016.09.008>
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2016). Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2014. *J Nat Prod*, 79, 629–661. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>
- O. Kunle, O. (2020). Starch Source and Its Impact on Pharmaceutical Applications. In *Chemical Properties of Starch* (pp. 1–14). <https://doi.org/10.5772/intechopen.89811>
- Özer, Ö., Mutlu, B., & Kivçak, B. (2007). Antityrosinase activity of some plant extracts and formulations containing ellagic acid. *Pharmaceutical Biology*, 45(6), 519–524. <https://doi.org/10.1080/13880200701446746>
- Reece, K. E. (2004). *The Mesopotamians Conquerors of the Middle East*. Florida: Rourke Publishing LLC.
- Shitan, N. (2016). Secondary metabolites in plants: Transport and self-tolerance mechanisms. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 80(7), 1283–1293. <https://doi.org/10.1080/09168451.2016.1151344>
- Singh, S., Singh, G., & Arya, S. K. (2018). Mannans: An overview of properties and application in food products. *International Journal of Biological Macromolecules*, 119, 79–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.07.130>
- Trease, G. E., Evans, W. C. (2009). *Pharmacognosy* 16th edition. W.B. Sanders Company Ltd., New York., 42–44. 221–229, 246–249, 304–306, 331–332, 391–393.

- Triastuti, A. Andini F.A., Fakhruddin, N. (2019). Aktivitas Penghambatan Migrasi Leukosit Ekstrak Diklorometana Daun Sendok (*Plantago major*) pada Mencit yang Diinduksi Tioglikolat. *EKSAKTA: Jurnal Ilmu-Ilmu MIPA*, 19, 208–215. <https://doi.org/10.20885/eksakta.vol19.iss2.art11>
- Walzel, B., Riederer, B., & Keller, U. (1997). Mechanism of alkaloid cyclopeptide synthesis in the ergot fungus *Claviceps purpurea*. *Chemistry and Biology*, 4(3), 223–230. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(97\)90292-1](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(97)90292-1)
- Zamroni, S., & Ernawati, M. (Eds.). (2017). *Info Komoditi Tanaman Obat. Learning Disability Practice* (Vol. 1). Badan Pengkajian dan Pengembangan Perdagangan, Kementrian Perdagangan RI. <https://doi.org/10.7748/ldp.5.4.28.s16>
- Zhang, Q. W., Lin, L. G., & Ye, W. C. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 13(1), 1–26. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>
- Zhao, J., Xia, H., Yu, T., Jin, L., Li, X., Zhang, Y., ... He, Z. (2018). A colorimetric assay for vanillin detection by determination of the luminescence of o-toluidine condensates. *PLoS ONE*, 13(4), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194010>



Lampiran

Beberapa lampiran tentang peraturan mengenai obat tradisional. Aturan ini dapat diunduh di laman www.pom.go.id

1. Peraturan BPOM RI nomor 12 tahun 2014 tentang persyaratan mutu obat tradisional
2. Lampiran 14 Peraturan Kepala BPOM No. HK.00.05.41.1384 tentang Kriteria dan Tata Laksana Pendaftaran Obat Tradisional, Obat Herbal Terstandar dan Fitofarmaka
3. Lampiran 3 Keputusan Kepala BPOM No. HK.00.05.23.3644 tentang Ketentuan Pokok Pengawasan Suplemen Makanan
4. Peraturan Kepala BPOM No. 10 tahun 2014 tentang Larangan Memproduksi dan Mengedarkan Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan yang Mengandung Tumbuhan *Coptis Sp*, *Berberis Sp*, *Mahonia sp.*, *Chelidonium majus*, *Phellodendron Sp*, *Arcangelica flava*, *TinosporaerRadix*, dan *Cataranthus roseus*
5. Peraturan Kepala No. HK. 03.1.23.05.12.3428 tahun 2012 tentang Larangan Memproduksi dan Mengedarkan Obat Tradisional dan Suplemen Makanan yang Mengandung Tumbuhan *Pausinystalia yohimbe*
6. Peraturan Kepala BPOM No. HK. 00.05.41.2803 Tahun 2005 tentang Larangan Obat Tradisional yang Mengandung *Cinchonae Cortex* atau *Artemisiae Folium*
7. Keputusan Kepala BPOM No. HK.00.05.4.02647 Tahun 2002 tentang Larangan Peredaran Obat Tradisional dan Suplemen Makanan yang Mengandung Tanaman Kava-Kava
8. Keputusan Kepala BPOM No. HK. 00.05.4.03960 Tahun 2001 tentang Larangan Produksi Dan Distribusi Obat Tradisional dan Suplemen Makanan yang Mengandung Tanaman *Aristolochia Sp*
9. Keputusan Kepala BPOM No. HK. 00.05.4.03961 Tahun 2001 tentang Larangan Produksi Dan Distribusi Obat Tradisional dan Suplemen Makanan yang Mengandung Tanaman *Ephedra*
10. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1147/D/SK/LV/81 tentang Larangan Produksi dan Distribusi Obat Tradisional yang Digunakan Sebagai Pelancar Haid dan Sejenisnya yang Berisi *Simplisia Angelicae Sinensis Radix* dan/atau *Ligustici Rhizoma*

11. Peraturan Kepala BPOM Nomor 9 tahun 2017 tentang Larangan Memproduksi dan Mengedarkan Obat Tradisional yang Mengandung *Cassia senna* L. dan *Rheum officinale* Dengan Klaim Untuk Menurunkan Lemak Tubuh atau Menurunkan Berat Badan

Bahan yang dilarang untuk digunakan dalam obat tradisional

A. Tumbuhan

No	Nama Tumbuhan (spesies)	Nama Umum	Bagian yang Dilarang	Nama Simplisia
1.	<i>Abrus precatorius</i> L.	Saga	Biji	Abri Precatorii Semen
2.	<i>Aconitum</i> spp.	Akonitum	Seluruh bagian	Aconiti Herba dan Aconiti Radix
3.	<i>Adonis vernalis</i> L.	Adonis	Seluruh bagian	Adonis Vernalidis Herba dan Adonis Vernalidis Radix
4.	<i>Arcangelisia flava</i> (L.) Merr.	Kayu kuning, akar kuning	Kayu	Arcangelisiae Flavae Caulis
5.	<i>Aristolochia</i> spp.	Aristolokia	Seluruh bagian	Aristolochiae Herba dan Aristolochiae Radix
6.	<i>Artemisia</i> spp.	Artemisia	Daun	Artemesiae Folium
7.	<i>Atropa belladonna</i> L.	Beladona	Seluruh bagian	Atropae Belladonnae Herba dan Atropae Belladonnae Radix
8.	<i>Berberis</i> spp.	Berberis	Batang	Berberis Caulis
9.	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don Syn. <i>Vinca rosea</i> L.	Tapak dara	Seluruh bagian	Catharanthi Rosei Herba dan Catharanthi Rosei Radix Syn. Vincae Roseae Herba dan Vincae Roseae Radix
10.	<i>Chelidonium majus</i> L.	Cheladine	Seluruh bagian	Chelidonii Majusi Herba dan Chelidonii Majusi Radix
11.	<i>Chincona</i> spp.	Kina	Kulit batang	Cinchonae Cortex
12.	<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrader	Bitter apple	Buah, biji	Citrulli Colocynthis Fructus dan Citrulli Colocynthis Semen

13.	<i>Colchicum autumnale</i> L.	Kolkhisi	Biji	Colchici Autumnalis Semen
14.	<i>Convolvulus scammonia</i> L.	-	Biji, Akar	Scammoniae Radix, Scammoniae Semen
15.	<i>Coptis spp.</i>	Koptidis	Rimpang	Coptis Rhizoma
16.	<i>Croton tiglium</i> L.	Cerakin	Biji, Minyak	Croton Tiglii Semen dan Croton Tiglii Oleum
17.	<i>Datura spp.</i>	Kecubung	Seluruh bagian	Daturae Herba dan Daturae Radix
18.	<i>Delphinium staphisagria</i> L.	-	Biji	Delphinii Staphisagriae Semen
19.	<i>Digitalis spp.</i>	Digitalis	Seluruh bagian	Digitalis Herba dan Digitalis Radix
20.	<i>Dryopteris filix-max</i> (L.) Schott	Filisis	Seluruh bagian	Dryopteridis Filisis Herba dan Dryopteridis Filisis Radix
21.	<i>Ephedra spp.</i>	Efedra	Seluruh bagian	Ephedrae Herba dan Ephedrae Radix
22.	<i>Euphorbia tirucalli</i> L.	Patah tulang	Herba	Euphorbiae Tirucallii Herba
23.	<i>Garcinia hanburyi</i> Hook. f. Syn. <i>Garcinia morella</i> Gaertn.	Getah kuning, Gamboge	Seluruh bagian	Garciniae Hanburyii Radix, Garciniae Hanburyii Caulis, Garciniae Hanburyii Folium, Garciniae Hanburyii Flos, Garciniae Hanburyii Fructus, Garciniae Hanburyii Semen Syn. Garciniae Morellae Radix, Garciniae Morellae Caulis, Garciniae Morellae Folium, Garciniae Morellae Flos, Garciniae Morellae Fructus, Garciniae Morellae Semen
24.	<i>Hydrastis canadensis</i> L.	Golden seal	Akar dan umbi	Hydrastis Canadensis Radix, Hydrastis Canadensis Rhizoma

25.	<i>Hypericum perforatum</i> L	St. John's wort	Herba	Hyperici Perforati Herba
26.	<i>Hyoscyamus niger</i> L.	Hiosiami, Bisson Tobacco, Black Henbane	Seluruh bagian	Hyoscyami Nigeris Herba, Hyoscyami Nigeris Radix
27.	<i>Justicia gendarussa</i> Burm f.	Gan-darussa	Seluruh bagian	Justiciae gendarussae Folium
28.	<i>Lantana camara</i> L.	Tem-belekan	Seluruh bagian	Lantanae Camarae Radix, Lantanae Camarae Herba
29.	<i>Lobelia chinensis</i> Lour.	Lobelia Cina	Seluruh bagian	Lobeliae Chinensidis Herba, Lobeliae Chinensidis Radix
30.	<i>Mahonia</i> spp.	Mahonia	Akar, Kulit batang, Rimpang	Mahoniae Radix, Mahoniae Cortex, Mahoniae Rhizoma
31.	<i>Mitragyna speciosa</i> (Korth.) Havil. Syn. <i>Mitragyna stivulosa</i> (DC.) Kuntze.	Kratom	Seluruh bagian	Mitragynae Speciosae Herba, Mitragynae Speciosae Radix
32.	<i>Nerium oleander</i> L. Syn. <i>Nerium indicum</i> Mill	Oleander	Seluruh bagian	Nerii Oleanderis Herba, Nerii Oleanderis Radix Syn. Nerii Indici Herba, Nerii Indici Radix
33.	<i>Pausinystalia johimbe</i> (K.Schum) Pierre ex Beille	Yohimbe	Kulit Batang	Pausinystaliae Johimbe Cortex
34.	<i>Phellodendron</i> spp.	Amur Cork tree	Kulit Batang	Phellodendronis Cortex
35.	<i>Pinnelia ternata</i> (Thumb) Ten. Ex Breitenbach	-	Umbi	Pinneliae Tuber
40.	<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	Kava-kava Daun wati	Seluruh bagian	Piperis Methystici Herba

41.	<i>Podophyllum emodi</i> Wall.ex. Hook.f. & Thomson	Mandrake	Akar dan Daun	<i>Podophylli Emodii Folium</i> dan <i>Podophylli Emodii Radix</i>
42.	<i>Rauvolfia</i> spp.	Pulepan-dak Indian snake-root, Snake-root	Seluruh Bagian	<i>Rauvolfiae Herbadan Rauvolfiae Radix</i>
43.	<i>Schoenocaulon officinale</i> (Schltdl. & Cham.) A. Gray ex Benth	Sabadila	Biji	<i>Schoenocaulonis officinalis Semen</i>
44.	<i>Scilla sinensis</i>	Skila	Umbi	<i>Scillae Bulbus</i>
45.	<i>Strophanthus</i> spp.	Kombe Gardenia oleander, Climbing oleander	Seluruh Bagian	<i>Strophanthi Herba</i> dan <i>Strophanthi Radix</i>
46.	<i>Strychnos</i> spp.	Nux vom-ica, Igna-tius bean, Phayaa mue Lek	Biji dan Akar	<i>Strycni Semen</i> dan <i>Strycni Radix</i>
47.	<i>Symphytum officinale</i>	Komfrey	Daun	<i>Symphyti Folium</i>
48.	<i>Tinospora crispa</i> (L.) Miers ex Hook.f. & Thoms	Brotowali	Akar	<i>Tinosporae Crispae Radix</i>

Selain itu, terdapat beberapa tumbuhan yang dilarang untuk digunakan dengan klaim tertentu, antara lain:

No	Nama Tumbuhan (Spesies)	Nama Simplisia	Klaim
1.	<i>Angelica sinensis</i>	<i>Angelicae Sinensis Radix</i>	Pelancar haid, dan sejenisnya

2.	<i>Ligusticum chuanxiong</i>	Ligustici Rhizoma	Pelancar haid, dan sejenisnya
3.	<i>Cassia senna</i> L.	Cassiae Sennae Folium	Menurunkan lemak tubuh atau Menurunkan Berat Badan
4.	<i>Rheum officinale</i>	Rhei Officinalis Radix	Menurunkan lemak tubuh atau Menurunkan Berat Badan

B. Hewan

1. *Bufo gargarizans* Cantor, *Bufo melanostictus* Schneider, *Bufo vulgaris* Lour (Samsu, Kodok Kerok)
2. Bagian dari organ hewan : Glandula parathyreoideae, glandula suprarenalis, glandula thyreoideae, Glandula pinealis (Pituitary gland), Glandula thyreoidea (Thymus gland), hypophysis posterior, hypophysis anterior, ovarium, pankreas, testis, plasenta, hormon.
3. *Lytta vesicatoria* (Cantharis)
4. *Mylabris phalerata* Pall
5. *Mylabris cichorii* Linnaeus

C. Mineral

1. Senyawa Tembaga : Chalcanthite/blue stone/blue vitriol/ Terusi/ Tembaga (II) sulfat pentahidrat
2. Senyawa Timbal
 - Litharge/Timbal oksida
 - Minium/ Timbal tetraoksida
3. Senyawa Arsen
 - Arsen trioksida
 - Arsen triklorida
 - Orpiment/Arsen Trisulfida
 - Realgar
4. Senyawa raksa
 - Kalomel/Merkuro klorida
 - Sublimat/Merkuri klorida
 - Cinnabaris/Sinabar/Merkuri sulfida
5. Sulfur (kecuali untuk obat luar)

D. Senyawa Alkohol

Kecuali etil alkohol kurang dari 1% (untuk membantu kelarutan bahan baku)

Peraturan BPOM Nomor 32 Tahun 2019 tentang persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional



PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 32 TAHUN 2019
TENTANG
PERSYARATAN KEAMANAN DAN MUTU OBAT TRADISIONAL

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa Peraturan Kepala Badan Obat dan Makanan Nomor 12 Tahun 2014 tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional sebagai pelaksanaan ketentuan Pasal 6 ayat (2) Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 7 Tahun 2012 tentang Registrasi Obat Tradisional sudah tidak sesuai dengan kebutuhan hukum serta perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang Obat Tradisional sehingga perlu diganti;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional;
- Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
2. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 7 Tahun 2012 tentang Registrasi Obat Tradisional (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 226);

- a. ekstrak kering;
 - b. bahan cair;
 - c. campuran Ekstrak kental dengan bahan pengering; dan/atau
 - d. serbuk Simplisia tertentu.
- (2) Bentuk sediaan Tablet/Kaplet sebagaimana dimaksud pada Pasal 6 ayat (4) huruf g dapat berisi:
- a. ekstrak kering;
 - b. campuran ekstrak kental dengan bahan pengering; dan/atau
 - c. serbuk Simplisia tertentu.
- (3) Bentuk sediaan serbuk Simplisia tertentu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf d dan ayat (2) huruf c dievaluasi berdasarkan kajian ilmiah dan pertimbangan teknologi pada proses registrasi.
- (4) Dalam hal Kapsul berisi bahan cair sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b, Pelaku Usaha dalam membuat Obat Tradisional wajib menggunakan:
- a. Kapsul Lunak; atau
 - b. Kapsul yang dibuat dengan teknologi khusus.

Pasal 8

- (1) Persyaratan keamanan dan mutu Produk Jadi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 5 dan Pasal 6 berupa parameter uji.
- (2) Parameter uji sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
- a. organoleptik;
 - b. kadar air;
 - c. cemaran mikroba;
 - d. aflatoksin total;
 - e. cemaran logam berat;
 - f. keseragaman bobot;
 - g. waktu hancur;
 - h. volume terpindahkan;
 - i. penentuan kadar alkohol; dan/atau

- j. pH.
- (3) Persyaratan keamanan dan mutu Produk Jadi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
 - (4) Dalam hal Produk Jadi menggunakan bahan tambahan, selain harus memenuhi parameter uji sebagaimana dimaksud pada ayat (2) persyaratan keamanan dan mutu Produk Jadi juga harus memenuhi persyaratan Bahan Tambahan sebagaimana tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
 - (5) Dalam hal Produk Jadi tertentu, selain harus memenuhi parameter uji sebagaimana dimaksud pada ayat (2) persyaratan keamanan dan mutu produk jadi harus memenuhi uji kualitatif dan kuantitatif.
 - (6) Uji kualitatif dan kuantitatif produk jadi tertentu sebagaimana dimaksud pada ayat (5) meliputi:
 - a. bahan baku Obat Herbal Terstandar;
 - b. bahan aktif pada bahan baku dan produk jadi Fitofarmaka;
 - c. residu pelarut produk dengan pelarut ekstraksi selain etanol dan/atau air yang ditetapkan penggunaannya berdasarkan persetujuan registrasi; dan
 - d. produk lain yang berdasarkan kajian membutuhkan uji kualitatif dan/atau kuantitatif.
 - (7) Pemenuhan persyaratan keamanan dan mutu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibuktikan melalui pengujian di laboratorium yang terakreditasi dan/atau laboratorium internal industri atau usaha Obat Tradisional yang diakui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan.

BAB III
PENGKAJIAN

Bagian Kesatu
Pengajuan Permohonan

Pasal 9

- (1) Dalam hal persyaratan keamanan dan mutu Obat Tradisional belum diatur dalam Peraturan Badan ini, Pendaftar harus mengajukan permohonan pengkajian kepada Kepala Badan melalui Direktur Standardisasi Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Kosmetik.
- (2) Permohonan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disampaikan secara tertulis.
- (3) Permohonan tertulis sebagaimana dimaksud pada ayat (2) harus disertai dengan kelengkapan data sebagaimana tercantum dalam Lampiran III yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (4) Kepala Badan melalui Direktur Standardisasi Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Kosmetik melakukan evaluasi terhadap pengajuan permohonan pengkajian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) yang telah dinyatakan memenuhi kelengkapan dokumen.

Bagian Kedua
Keputusan

Pasal 10

- (1) Kepala Badan menyampaikan keputusan hasil evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (4) paling lama 85 (delapan puluh lima) hari kerja terhitung sejak dokumen permohonan pengkajian diterima dengan lengkap.
- (2) Keputusan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa:
 - a. persetujuan; atau
 - b. penolakan,

terhadap persyaratan keamanan dan mutu yang belum diatur dalam Peraturan Badan ini.

BAB IV SANKSI ADMINISTRATIF

Pasal 11

- (1) Pelanggaran terhadap ketentuan dalam Pasal 3 ayat (1), ayat (2) dan/atau Pasal 7 ayat (4) dikenai sanksi administratif berupa:
 - a. peringatan tertulis;
 - b. penarikan Obat Tradisional dari peredaran;
 - c. penghentian sementara kegiatan produksi dan/atau distribusi; dan/atau
 - d. pembatalan izin edar.
- (2) Pengenaan sanksi administratif berupa penghentian sementara kegiatan produksi dan/atau distribusi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c diberikan oleh Kepala Badan kepada Pelaku Usaha paling lama 6 (enam) bulan.

Pasal 12

Tata cara pengenaan sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 11 dilaksanakan sesuai dengan Keputusan Kepala Badan yang mengatur mengenai tindak lanjut hasil pengawasan.

BAB V KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 13

- (1) Permohonan registrasi Obat Tradisional yang telah diajukan sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, tetap diproses berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 12 Tahun 2014 tentang

Persyaratan Mutu Obat Tradisional (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 1200).

- (2) Izin edar Obat Tradisional yang telah ada sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, tetap berlaku dan harus menyesuaikan dengan Peraturan Badan ini paling lambat 12 (dua belas) bulan sejak Peraturan Badan ini diundangkan.

BAB VI

KETENTUAN PENUTUP

Pasal 14

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku, Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 12 Tahun 2014 tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 1200), dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 15

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

- 15 -

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Badan ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 22 Oktober 2019

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 23 Oktober 2019

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

WIDODO EKATJAHJANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2019 NOMOR 1294

Salinan Sesuai Dengan Aslinya
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
Kepala Biro Hukum dan Organisasi,



Bobot rata-rata serbuk	Penyimpangan terhadap bobot rata-rata
$\leq 0,1$ g	$\pm 15\%$
$> 0,1 - 0,5$ g	$\pm 10\%$
$> 0,5 - 1,5$ g	$\pm 8\%$
$> 1,5 - 6$ g	$\pm 7\%$
> 6 g	$\pm 5\%$

d. Cemarkan mikroba

- Angka Lempeng Total (ALT) : $\leq 5 \times 10^7$ koloni/g
- Angka Kapang Khamir (AKK) : $\leq 5 \times 10^5$ koloni/g
- *Escherichia coli* : ≤ 10 koloni/g
- Angka Enterobacteriaceae : $\leq 10^3$ koloni/g
- Clostridia : negatif/g
- *Salmonella* : negatif/g
- *Shigella* : negatif/g

e. Aflatoksin total (aflatoksin B1, B2, G1 dan G2)

Kadar aflatoksin total (aflatoksin B1, B2, G1 dan G2) ≤ 20 $\mu\text{g/kg}$ dengan syarat aflatoksin B1 ≤ 5 $\mu\text{g/kg}$.

f. Cemarkan Logam Berat

- Timbal (Pb) : ≤ 10 mg/kg atau mg/L atau ppm
- Kadmium (Cd) : $\leq 0,3$ mg/kg atau mg/L atau ppm
- Arsen (As) : ≤ 5 mg/kg atau mg/L atau ppm
- Raksa (Hg) : $\leq 0,5$ mg/kg atau mg/L atau ppm

g. Bahan Tambahan

Penggunaan pemanis yang diizinkan tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

4. Sediaan lainnya

Serbuk Instan, Granul, serbuk Efervesen, Pil, Kapsul, Kapsul Lunak, Tablet/kaplet, Tablet Efervesen, Tablet hisap, Pastiles, Dodol/Jenang, Film Strip dan Cairan Obat Dalam.

a. Organoleptik

Pengamatan dilakukan terhadap bentuk, rasa, bau dan warna.

b. Kadar air

Sediaan padat Obat Dalam mempunyai kadar air $\leq 10\%$, kecuali untuk Efervesen $\leq 5\%$ dan untuk Film Strip $\leq 15\%$.

c. Waktu hancur

- Pil : ≤ 60 menit
- Kapsul : ≤ 30 menit
- Kapsul Lunak : ≤ 60 menit
- Tablet/kaplet tidak bersalut : ≤ 30 menit
- Tablet bersalut gula : ≤ 60 menit
- Tablet bersalut film : ≤ 60 menit
- Tablet hisap : ≤ 5 menit
- Tablet bersalut enterik : tidak hancur dalam waktu 120 menit dalam larutan asam dan selanjutnya hancur ≤ 60 menit dalam larutan dapar fosfat
- Tablet Efervesen : ≤ 5 menit
- Film Strip : ≤ 5 menit

d. Keseragaman bobot

- Serbuk Instan, serbuk Efervesen dan Granul

Dari 20 kemasan primer tidak lebih dari 2 kemasan yang masing-masing bobot isinya menyimpang dari bobot isi rata-rata yang dinyatakan pada penandaan lebih besar dari harga yang ditetapkan dalam kolom A dan tidak satu kemasanpun yang bobot isinya menyimpang dari bobot isi rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan dalam kolom B, yang tertera pada daftar berikut:

Bobot rata-rata isi serbuk/granul	Penyimpangan terhadap bobot isi rata-rata	
	A	B
5 g sampai dengan 10 g	8%	10%

- Pil

Dari 10 Pil, tidak lebih 2 Pil yang menyimpang dari tabel, dan tidak satupun yang menyimpang dua kali lipat dari tabel berikut.

Bobot rata-rata pil	Penyimpangan terhadap bobot rata-rata
Kurang dari 50 mg	$\pm 12\%$
50 mg s/d 100 mg	$\pm 11\%$
100 mg s/d 300 mg	$\pm 10\%$
300 mg s/d 1500 mg	$\pm 9\%$
1500 mg s/d 3000 mg	$\pm 8\%$
3000 mg s/d 6000 mg	$\pm 7\%$
6000 mg s/d 9000 mg	$\pm 6\%$
Lebih dari 9000 mg	$\pm 5\%$

▪ Kapsul dan Kapsul Lunak

Untuk Kapsul yang berisi Obat Tradisional kering:

Dari 20 Kapsul, tidak lebih dari 2 Kapsul yang masing-masing bobot isinya menyimpang dari bobot isi rata-rata lebih besar dari 10% dan tidak satu Kapsulpun yang bobot isinya menyimpang dari bobot isi rata-rata lebih besar dari 25%.

Untuk Kapsul yang berisi Obat Tradisional cair:

Tidak lebih dari satu Kapsul yang masing-masing bobot isinya menyimpang dari bobot isi rata-rata lebih besar dari 7,5% dan tidak satu Kapsul pun yang bobot isinya menyimpang dari bobot isi rata-rata lebih besar dari 15%.

▪ Tablet/Kaplet, Tablet Hisap, Pastiles, Tablet Efervesen

Dari 20 Tablet/kaplet/tablet hisap/Pastiles/Tablet Efervesen, tidak lebih dari 2 Tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari pada harga yang ditetapkan dalam kolom A dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan dalam kolom B, yang tertera pada daftar berikut:

Bobot rata-rata	Penyimpangan terhadap bobot rata-rata	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai 150 mg	10%	20%
151 mg sampai 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

- Dodol/Jenang
Tidak dipersyaratkan
- Film Strip
Dari 3 lembar Film Strip yang ditimbang, persentase maksimum variasi bobot tidak lebih dari 5%.
- Cairan Obat Dalam
 - Volume terpindahkan
Volume rata-rata larutan yang diperoleh dari 10 wadah tidak kurang dari 100%, dan tidak satupun volume wadah yang kurang dari 95% dari volume yang dinyatakan pada penandaan. Jika dari 10 wadah yang diukur terdapat volume rata-rata kurang dari 100% dari yang tertera pada penandaan akan tetapi tidak satupun volume wadah yang kurang dari 95% dari volume yang tertera pada penandaan, atau terdapat tidak lebih dari satu wadah volume kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% dari volume yang tertera pada penandaan, dilakukan pengujian terhadap 20 wadah tambahan.
Volume rata-rata larutan yang diperoleh dari 30 wadah tidak kurang dari 100% dari volume yang tertera pada penandaan, dan tidak lebih dari satu dari 30 wadah volume kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% seperti yang tertera pada penandaan.
 - Penentuan kadar alkohol
Batas maksimum etil alkohol yang diizinkan dalam Obat Tradisional dengan kadar tidak lebih besar dari 1% (satu persen) dalam bentuk sediaan cairan oral. Penentuan kadar alkohol dengan cara destilasi atau kromatografi gas.
 - Penentuan pH seperti pada Farmakope Indonesia.
- e. Cemar mikroba
 - Angka Lempeng Total (ALT) : $\leq 10^5$ koloni/g
 - Angka Kapang Khamir (AKK) : $\leq 10^3$ koloni/g
 - *Escherichia coli* : ≤ 10 koloni/g
 - Angka Enterobacteriaceae : $\leq 10^3$ koloni/g
 - Clostridia : negatif/g
 - *Salmonella* : negatif/g

- *Shigella* : negatif/g
Untuk Cairan Obat Dalam satuan dihitung per mL.
- f. Aflatoksin total (aflatoksin B1, B2, G1 dan G2)
Kadar aflatoksin total (aflatoksin B1, B2, G1 dan G2) $\leq 20 \mu\text{g/kg}$ dengan syarat aflatoksin B1 $\leq 5 \mu\text{g/kg}$.
- g. Cemaran logam berat
 - Timbal (Pb) : $\leq 10 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm
 - Kadmium (Cd) : $\leq 0,3 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm
 - Arsen (As) : $\leq 5 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm
 - Raksa (Hg) : $\leq 0,5 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm
- h. Batas residu pelarut ekstraksi selain etanol dan/atau air
- i. Bahan Tambahan
Penggunaan pengawet, pemanis, pewarna, antioksidan dan bahan tambahan lain yang diizinkan tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini dengan mempertimbangkan tujuan penggunaannya.

B. OBAT LUAR

1. Sediaan Cair

Cairan Obat Luar, Losio, Parem Cair

a. Organoleptik

Pengamatan dilakukan terhadap bentuk, bau dan warna.

b. Volume terpindahkan

Volume rata-rata larutan yang diperoleh dari 10 wadah tidak kurang dari 100%, dan tidak satupun volume wadah yang kurang dari 95% dari volume yang dinyatakan pada penandaan.

Jika dari 10 wadah yang diukur terdapat volume rata-rata kurang dari 100% dari yang tertera pada penandaan akan tetapi tidak ada satu wadahpun volumenya kurang dari 95% dari volume yang tertera pada penandaan, atau terdapat tidak lebih dari satu wadah volume kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% dari volume yang tertera pada penandaan, dilakukan pengujian terhadap 20 wadah tambahan.

Volume rata-rata larutan yang diperoleh dari 30 wadah tidak kurang dari 100% dari volume yang tertera pada penandaan, dan tidak lebih dari satu dari 30 wadah volume kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% seperti yang tertera pada penandaan.

c. Cemarkan mikroba

▪ Angka Lempeng Total (ALT)

- Cairan Obat Luar, Losio dan Parem cair : $\leq 10^7$ koloni/mL
- Cairan Obat Luar untuk luka : $\leq 2 \times 10^2$ koloni/mL

▪ Angka Kapang Khamir (AKK)

- Cairan Obat Luar berupa minyak : tidak dipersyaratkan
- Cairan Obat Luar non minyak dan parem cair : $\leq 10^4$ koloni/mL
- Cairan Obat Luar untuk luka : $\leq 2 \times 10$ koloni/mL

▪ *Staphylococcus aureus* : negatif/mL

▪ *Pseudomonas aeruginosa* : negatif/mL

d. Bahan Tambahan

Penggunaan pewarna yang diizinkan tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

e. Batas residu pelarut ekstraksi selain etanol dan/atau air.

2. Sediaan Semi Padat

Salep, Krim, Gel

a. Organoleptik

Pengamatan dilakukan terhadap bentuk, bau dan warna.

b. Cemarkan mikroba

▪ Angka Lempeng Total

- Salep, Krim dan Gel : $\leq 10^7$ koloni/g
- Salep, Krim, Gel untuk luka : $\leq 2 \times 10^2$ koloni/g

▪ Angka Kapang Khamir

- Salep, Krim dan Gel : $\leq 10^4$ koloni/g
- Salep, Krim, Gel untuk luka : $\leq 2 \times 10$ koloni/g

▪ *Staphylococcus aureus* : negatif/g

▪ *Pseudomonas aeruginosa* : negatif/g

c. Bahan Tambahan

Penggunaan pewarna yang diizinkan tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

d. Batas residu pelarut ekstraksi selain etanol dan/atau air.

3. Sediaan Padat

Parem, Serbuk Obat Luar, Pilis, Tapel, Plester, Supositoria untuk wasir, Rajangan Obat Luar dan bentuk lain yang sesuai.

a. Organoleptik

Pengamatan dilakukan terhadap bentuk, bau dan warna.

b. Kadar Air

$\leq 10\%$

c. Waktu hancur

▪ Supositoria untuk wasir

Tidak lebih dari 30 menit untuk Supositoria dengan dasar lemak, tidak lebih dari 60 menit untuk Supositoria dengan dasar larut dalam air.

d. Keseragaman bobot

▪ Supositoria untuk wasir

Dari 10 Supositoria, tidak lebih 1 Supositoria menyimpang dari tabel, dan tidak satupun menyimpang dua kali lipat dari tabel berikut.

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot
Kurang dari 1,0 g	$\pm 10,0\%$
1,0 g s/d 3,0 g	$\pm 7,5\%$
Lebih dari 3,0 g	$\pm 5,0\%$

▪ Parem, Pilis, Tapel, Plester

Tidak dipersyaratkan

▪ Serbuk Obat Luar

Dari 20 kemasan primer tidak lebih dari 2 kemasan yang masing-masing bobot isinya menyimpang dari bobot isi rata-rata yang dinyatakan pada penandaan lebih besar dari harga yang ditetapkan dalam kolom A dan tidak satu kemasanpun yang bobot isinya menyimpang dari bobot isi rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan dalam kolom B, yang tertera pada daftar berikut:

Bobot rata-rata isi serbuk	Penyimpangan terhadap bobot isi rata-rata	
	A	B
5 g sampai dengan 10 g	8%	10%

e. Cemar mikroba

▪ Angka Lempeng Total (ALT)

- 25 -

- Sediaan Padat kecuali Supositoria : $\leq 10^7$ koloni/g
- Supositoria untuk wasir : $\leq 2 \times 10^3$ koloni/g

- Angka Kapang Khamir (AKK)
 - Sediaan Padat kecuali Supositoria : $\leq 10^4$ koloni/g
 - Supositoria untuk wasir : $\leq 2 \times 10^2$ koloni/g
- f. Bahan Tambahan
 - Param, Pilis, Tapel
Penggunaan pengawet yang diizinkan tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- g. Batas residu pelarut ekstraksi selain etanol dan/atau air

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN II
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 32 TAHUN 2019
TENTANG
PERSYARATAN KEAMANAN DAN MUTU OBAT
TRADISIONAL

BAHAN TAMBAHAN

A. PENGAWET

Serbuk dengan Bahan Baku Simplisia tidak boleh mengandung pengawet. Sediaan yang diperbolehkan mengandung pengawet adalah serbuk dengan Bahan Baku Ekstrak, sediaan obat dalam lainnya dan sediaan obat luar. Untuk Obat Tradisional yang diizinkan mengandung lebih dari satu macam pengawet, maka perhitungan hasil bagi masing-masing bahan dengan batas maksimum penggunaannya jika dijumlahkan tidak boleh lebih dari 1 (satu).

No	Pengawet	batas maksimum
1.	Asam benzoat, Kalium benzoat, Kalsium benzoat, Natrium Benzoat	2000 mg/kg produk sediaan Oral dihitung sebagai asam benzoat (<i>benzoic acid</i>)
2.	Asam sorbat, Natrium sorbat, Kalium sorbat, Kalsium sorbat	2000 mg/kg produk sediaan Oral dihitung sebagai asam sorbat (<i>sorbic acid</i>)
3.	Asam propionat, Natrium propionat, Kalsium propionat, Kalium propionat	10000 mg/kg produk sediaan Oral dihitung sebagai asam propionat (<i>propionic acid</i>)
4.	Metil para -hidroksibenzoat	
	- Larutan dan Suspensi oral	2000 mg/kg produk sediaan Oral
	- Kapsul lunak	2000 mg/kg (dihitung sebagai produk jadi)
	- Sediaan Topikal	3000 mg/kg produk sediaan Topikal
5.	Propil para-hidroksibenzoat	
	- Sediaan topikal	6000 mg/kg produk sediaan Topikal

No	Pengawet	batas maksimum
6.	Butil para-hidroksibenzoat	
	- Sediaan topikal	4000 mg/kg produk sediaan Topikal
7.	Etil para -hidroksibenzoat	
	- Larutan dan Suspensi oral	2000 mg/kg produk sediaan Oral
	- Kapsul lunak	2000 mg/kg (dihitung sebagai produk jadi)
	- Sediaan Topikal	3000 mg/kg produk sediaan Topikal
8.	Bronopol	1000 mg/kg produk untuk sediaan Topikal
9.	Cetrimide	50 mg/kg untuk sediaan Topikal

Contoh penggunaan campuran pengawet :

Pengawet	Batas Maksimum (mg/kg)	Penggunaan pada Produk (mg/kg)	Perhitungan
Asam benzoat	2000	X	$X/2000$
Asam sorbat	2000	Y	$Y/2000$
			$(X/2000)+(Y/2000)$

B. PEMANIS

Dapat menggunakan pemanis alami dan/atau pemanis lainnya sebagaimana tercantum pada Tabel.

Pemanis alami (*natural sweetener*) adalah pemanis yang dapat ditemukan dalam bahan alam meskipun prosesnya secara sintetik ataupun fermentasi.

No	Pemanis Alami
1.	Gula tebu (gula pasir), gula aren, gula kelapa, gula bit, daun stevia, daun saga, kayu legi, dan pemanis alami lainnya
2.	Sorbitol (<i>Sorbitol</i>) Sorbitol Sirup (<i>Sorbitol syrup</i>)
3.	Manitol (<i>Mannitol</i>)

No	Pemanis Alami
4.	Isomalt/Isomaltitol (<i>Isomalt/ Isomaltitol</i>)
5.	Glikosida steviol (<i>Steviol glycosides</i>) dengan batas maksimal setara steviol 2.500 mg/kg produk
6.	Maltitol (<i>Maltitol</i>)
	Maltitol sirup (<i>Maltitol syrup</i>)
7.	Laktitol (<i>Lactitol</i>)
8.	Silitol (<i>Xylitol</i>)
9.	Eritritol (<i>Erythritol</i>)

Rumus Perhitungan Ekivalensi Steviol

$$[SE] = \Sigma([SG] \times CF)$$

Keterangan:

[SE] = Kadar Ekivalen steviol (*Steviol Equivalents*)

[SG] = Kadar jenis Glikosida steviol (*Steviol Glycoside*)

CF = Faktor konversi Glikosida steviol (*Conversion Factor*)

Faktor Konversi Glikosida Steviol (CF)

Jenis Glikosida Steviol	Faktor Konversi Glikosida Steviol
Dulkosida A	0,40
Rebaudiosida A	0,33
Rebaudiosida B	0,40
Rebaudiosida C	0,33
Rebaudiosida D	0,28
Rebaudiosida F	0,34
Rubusosida	0,50
Steviol	1,00
Steviolbiosida	0,50
Steviosida	0,40

No	Pemanis Buatan	Batas Maksimal
1.	Asesulfam-K (<i>Acesulfame potassium</i>)	2000 mg/kg produk
2	Aspartam (<i>Aspartame</i>)	5500 mg/kg produk
3	Asam siklamat (<i>Cyclamic acid</i>) Natrium siklamat (<i>Sodium Cyclamate</i>) Kalsium siklamat (<i>Calcium Cyclamate</i>)	1250 mg/kg produk (sebagai asam siklamat)

4	Kalium sakarin (<i>Potassium saccharin</i>) Natrium sakarin (<i>Sodium saccharin</i>) Kalsium sakarin (<i>Calcium Saccharin</i>)	1200 mg/kg produk (sebagai sakarin)
5	Sukralosa (<i>Sucralose/</i> <i>Trichlorogalactosucrose</i>)	2400 mg/kg produk
6	Neotam (<i>Neotame</i>)	90 mg/kg produk

*) Untuk produk yang harus direkonstitusi (contoh: produk effervesen), dihitung terhadap produk siap konsumsi.

Penggunaan pemanis buatan dalam kombinasi mengikuti ketentuan rasio penggunaan kurang dari atau sama dengan 1 (satu).

Contoh penggunaan campuran pemanis :

Pemanis	Batas Maksimum (mg/kg)	Penggunaan pada Produk (mg/kg)	Perhitungan
Aspartam	5500	X	X/5500
Sukralosa	2400	Y	Y/2400
			(X/5500)+(Y/2400)

C. PEWARNA

Dapat menggunakan pewarna alami dan/atau pewarna lainnya sebagaimana tercantum pada Tabel.

No.	Pewarna Alami	Batas Maksimum
1.	Riboflavin (<i>Riboflavins</i>); Riboflavin (sintetik) (<i>Riboflavin, synthetic</i>) Riboflavin 5'-natrium fosfat (<i>Riboflavin 5'-phosphate sodium</i>) Riboflavin dari <i>Bacillus subtilis</i> (<i>Riboflavin Bacillus subtilis</i>)	150 mg/kg produk
2.	Karmin dan ekstrak cochineal CI. No. 75470 (<i>Carmines and cochineal extract</i>); Karmin CI. No. 75470 (<i>Carmines</i>) Ekstrak cochineal No. 75470 (<i>Cochineal extract</i>)	300 mg/kg produk
3.	Klorofil CI. No. 75810 (<i>Chlorophyll</i>)	500 mg/kg produk

No.	Pewarna Alami	Batas Maksimum
4.	Klorofil dan klorofilin tembaga kompleks CI. No. 75810 (<i>Chlorophylls and chlorophyllins, copper complexes</i>)	500 mg/kg produk
5.	Karamel III amonia proses (<i>Caramel III – ammonia process</i>)	20000 mg/kg produk
6.	Karamel IV amonia sulfit proses (<i>Caramel IV – sulphite ammonia process</i>)	20000 mg/kg produk
7.	Beta-karoten (sayuran) CI. No. 75130 (<i>Carotenes, beta (vegetable)</i>)	600 mg/kg produk
8.	Karotenoid (<i>Carotenoids</i>) Beta-karoten (sentetik) CI. No. 40800 (<i>beta-Carotenes, synthetic</i>). Beta-karoten (sintetik) CI. No. 40800 (<i>beta-Carotenes (Blakeslea trispora)</i>) Beta-apo-8'-karotenal CI. No. 40820 (<i>beta-Apo-8'-Carotenal</i>) Etil ester dari beta-apo-8'-asam karotenoat CI. No. 40825 (<i>beta-apo-8'-Carotenoic acid ethyl ester</i>)	300 mg/kg produk
9.	Ekstrak kulit anggur (<i>Grape Skin Extract</i>)	500 mg/kg produk

No	Pewarna Sintetik	Batas Maksimum
1.	Kuning FCF CI. No. 15985 (<i>Sunset yellow FCF</i>)	300 mg/kg produk
2.	Ponceau 4R CI. No. 16255 (<i>Ponceau 4R</i>)	300 mg/kg produk
3.	Merah allura CI. No. 16035 (<i>Allura red</i>)	300 mg/kg produk
4.	Indigotin CI. No. 73015 (<i>Indigotine</i>)	300 mg/kg produk
5.	Biru berlian FCF CI No. 42090 (<i>Brilliant blue FCF</i>)	300 mg/kg produk
6.	Hijau FCF CI. No. 42053 (<i>Fast green FCF</i>)	300 mg/kg produk
7.	Besi oksida Besi oksida merah No. 77491 Besi oksida hitam No. 77499 Besi oksida kuning No. 77492	7500 mg/kg produk
8.	Vegetable black, INS No. 153 (<i>Vegetable Carbon</i>)	Quantum satis

Contoh penggunaan campuran pewarna:

Pewarna	Batas Maksimum (mg/kg)	Penggunaan pada Produk (mg/kg)	Perhitungan
Klorofil CI. No. 75810	500	X	X/500
Biru berlian FCF CI No. 42090	300	Y	Y/300
			(X/500)+(Y/300)

D. ANTIOKSIDAN

Dapat menggunakan antioksidan sebagaimana tercantum pada Tabel.

No.	Antioksidan	Batas Maksimum
1.	Alpha-Tocopherol	500 mg/kg produk (digunakan pada formula berbasis lemak; v/v)
2.	Asam askorbat	1000 mg/kg produk (digunakan pada formula berbasis air; w/v)
3.	- Askorbil palmitat (<i>Ascorbyl palmitate</i>) - Askorbil stearat (<i>Ascorbyl stearate</i>)	500 mg/kg produk (sebagai Askorbil stearat)
4.	Butil hidroksi anisol/BHA (<i>Butylated hydroxyanisole</i>)	400 mg/kg produk (untuk formula berbasis lemak atau minyak), tunggal atau dapat dikombinasikan dengan BHT dan/atau propil galat
5.	Butil hidroksi toluen/BHT (<i>Butylated hydroxytoluene</i>)	400 mg/kg produk (untuk formula berbasis lemak atau minyak), tunggal atau dapat dikombinasikan dengan BHA dan/atau propil galat
6.	Butil hidrokinon tersier/TBHQ (<i>Tertiary butylhydroquinone</i>)	400 mg/kg produk (untuk formula berbasis lemak atau minyak), tunggal atau dapat dikombinasikan dengan BHA dan/atau BHT

No.	Antioksidan	Batas Maksimum
7.	Propil galat (<i>Propyl gallate</i>)	400 mg/kg produk (untuk formula berbasis lemak atau minyak), tunggal atau dapat dikombinasikan dengan BHA dan/atau BHT
8.	- Kalsium disodium etilen diamin tetraasetat (<i>Calcium disodium ethylenediamine tetraacetate</i>) - Disodium etilen diamin tetraasetat (<i>Disodium ethylenediamine tetraacetate</i>)	150 mg/kg produk (sebagai Calcium disodium etilen diamin tetraasetat)

Contoh penggunaan campuran antioksidan :

Antioksidan	Batas Maksimum (mg/kg)	Penggunaan pada Produk (mg/kg)	Perhitungan
BHA	400	X	X/400
BHT	400	Y	Y/400
			(X/400)+(Y/400)

E. BAHAN TAMBAHAN LAIN (ANTIEMULSI, PENGEMULSI, PELAPIS, PENSTABIL, PELARUT, PENGISI DAN LAINNYA)

Dapat menggunakan bahan tambahan lain sebagaimana tercantum pada Tabel.

No	Bahan Tambahan Lain	Batas Maksimum
1.	Minyak jarak (<i>Ricinus oil</i>)	1000 mg/kg produk
2.	Carnauba wax	5000 mg/kg produk (<i>surface treatment</i>)
3.	Setil alkohol (<i>Cetyl alcohol</i>)	100000 mg/kg produk (sebagai pelapis, pengemulsi)
4.	Diasetil tartart (<i>Diacetyltartaric</i>) dan ester asam lemak dari gliserol	5000 mg/kg produk
5.	Magnesium stearat	50000 mg/kg produk (sebagai lubrikan)

No	Bahan Tambahan Lain	Batas Maksimum
6.	Fosfat	2200 mg/kg produk (sebagai fosforus)
7.	Polidimetilsiloksan	50 mg/kg produk
8.	Polietilen glikol	70000 mg/kg produk
9.	- Polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate (Polysorbate 20) - Polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (Polysorbate 80) - Polyoxyethylene (20) sorbitan monopalmitate (Polysorbate 40) - Polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate (Polysorbate 60) - Polyoxyethylene (20) sorbitan tristearate (Polysorbate 65)	25000 mg/kg produk
10.	Polivinil alkohol (<i>Polyvinyl alcohol</i>)	45000 mg/kg produk (sebagai pelapis dan penstabil)
11.	Potasium sitrat (<i>Potassium citrate</i>)	20000 mg/kg produk (sebagai <i>alkalizing agent</i> , <i>buffering agent</i> , dan <i>sequestering agent</i>)
12.	Sukrogliserida (<i>Sucroglycerides</i>)	2500 mg/kg produk
13.	Titanium dioksida (TiO ₂)	q.s. sebagai pewarna Opak
14.	Dekstrin	q.s. sebagai bahan pengisi
15.	Avicel	q.s. sebagai bahan pengisi
16.	Amilum	q.s. sebagai bahan pengisi

Pengawet, pemanis, pewarna dan Bahan Tambahan lainnya yang tidak tercantum dalam Lampiran II Peraturan Badan ini, mengikuti ketentuan Peraturan Menteri Kesehatan yang mengatur mengenai Bahan Tambahan Pangan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN I
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 32 TAHUN 2019
TENTANG
PERSYARATAN KEAMANAN DAN MUTU OBAT
TRADISIONAL

PERSYARATAN KEAMANAN DAN MUTU PRODUK JADI

A. OBAT DALAM

1. Rajangan yang diseduh dengan air panas sebelum digunakan

- a. Organoleptik
Pengamatan dilakukan terhadap bentuk, rasa, bau dan warna.
- b. Kadar air
 $\leq 10\%$
- c. Cemarkan mikroba
 - Angka Lempeng Total (ALT) : $\leq 5 \times 10^7$ koloni/g
 - Angka Kapang Khamir (AKK) : $\leq 5 \times 10^5$ koloni/g
 - *Escherichia coli* : ≤ 10 koloni/g
 - Angka Enterobacteriaceae : $\leq 10^3$ koloni/g
 - Clostridia : negatif/g
 - *Salmonella* : negatif/g
 - *Shigella* : negatif/g
- d. Aflatoksin total (aflatoksin B1, B2, G1 dan G2)
Kadar aflatoksin total (aflatoksin B1, B2, G1 dan G2) $\leq 20 \mu\text{g/kg}$ dengan syarat aflatoksin B1 $\leq 5 \mu\text{g/kg}$.
- e. Cemarkan Logam Berat
 - Timbal (Pb) : $\leq 10 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm
 - Kadmium (Cd) : $\leq 0,3 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm
 - Arsen (As) : $\leq 5 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm
 - Raksa (Hg) : $\leq 0,5 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm
- f. Bahan Tambahan
Penggunaan pemanis yang diizinkan tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

2. Rajangan yang direbus sebelum digunakan

a. Organoleptik

Pengamatan dilakukan terhadap bentuk, rasa, bau dan warna.

b. Kadar air

$\leq 10\%$

c. Cemar mikroba

- Angka Lempeng Total (ALT) : $\leq 5 \times 10^7$ koloni/g
- Angka Kapang Khamir (AKK) : $\leq 5 \times 10^5$ koloni/g
- *Escherichia coli* : $\leq 10^2$ koloni/g
- Angka Enterobacteriaceae : $\leq 10^4$ koloni/g
- Clostridia : negatif/g
- *Salmonella* : negatif/g
- *Shigella* : negatif/g

d. Aflatoksin total (aflatoksin B1, B2, G1 dan G2)

Kadar aflatoksin total (aflatoksin B1, B2, G1 dan G2) $\leq 20 \mu\text{g/kg}$
dengan syarat aflatoksin B1 $\leq 5 \mu\text{g/kg}$.

e. Cemar Logam Berat

- Timbal (Pb) : $\leq 10 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm
- Kadmium (Cd) : $\leq 0,3 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm
- Arsen (As) : $\leq 5 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm
- Raksa (Hg) : $\leq 0,5 \text{ mg/kg}$ atau mg/L atau ppm

f. Bahan Tambahan

Penggunaan pemanis yang diizinkan tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

3. Serbuk yang diseduh dengan air panas sebelum digunakan

a. Organoleptik

Pengamatan dilakukan terhadap bentuk, rasa, bau dan warna.

b. Kadar air

$\leq 10\%$

c. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot untuk Serbuk Simplisia.

Dari 10 kemasan primer tidak lebih dari 2 kemasan yang masing-masing bobot isinya menyimpang dari tabel dan tidak satu kemasanpun yang bobot isinya menyimpang dua kali lipat dari tabel berikut:

Glosari obat tradisional

Obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut, yang secara turun-temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman.

Obat herbal terstandar adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan bahan bakunya telah di standarisasi.

Fitofarmaka adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik, bahan baku dan produk jadi telah di standarisasi.

Sediaan galenik adalah hasil ekstraksi simplisia yang berasal dari tumbuh-tumbuhan atau hewan.

Obat tradisional dalam negeri adalah obat tradisional yang dibuat dan dikemas oleh industri di dalam negeri meliputi obat tradisional tanpa lisensi, obat tradisional lisensi dan obat tradisional kontrak.

Obat tradisional lisensi adalah obat tradisional yang dibuat di Indonesia atas dasar lisensi.

Obat tradisional kontrak, obat herbal terstandar kontrak dan fitofarmaka kontrak adalah produk yang pembuatannya dilimpahkan kepada industri obat tradisional lain atau industri farmasi berdasarkan kontrak.

Formula adalah susunan kualitatif dan kuantitatif bahan berkhasiat dan bahan tambahan. Serbuk Simplisia adalah sediaan Obat Tradisional berupa butiran homogen dengan derajat halus yang sesuai, terbuat dari simplisia atau campuran dengan Ekstrak yang cara penggunaannya diseduh dengan air panas.

Serbuk Instan adalah sediaan Obat Tradisional berupa butiran homogen dengan derajat halus yang sesuai, terbuat dari Ekstrak yang cara penggunaannya diseduh dengan air panas atau dilarutkan dalam air dingin.

Kapsul adalah sediaan Obat Tradisional yang terbungkus cangkang keras.

Kapsul Lunak adalah sediaan Obat Tradisional yang terbungkus cangkang lunak.

Tablet adalah sediaan Obat Tradisional padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih, silindris, atau bentuk lain, kedua permukaannya rata atau cembung, terbuat dari Ekstrak kering atau campuran Ekstrak kental dengan bahan pengering dengan bahan tambahan yang sesuai.

Efervesen adalah sediaan padat Obat Tradisional, terbuat dari Ekstrak, mengandung natrium bikarbonat dan asam organik yang menghasilkan gelembung gas (karbon dioksida) saat dimasukkan ke dalam air.

Pil adalah sediaan padat Obat Tradisional berupa masa bulat, terbuat dari serbuk Simplisia dan/atau Ekstrak. Dodol/Jenang adalah sediaan padat Obat Tradisional dengan konsistensi lunak tetapi liat, terbuat dari Serbuk Simplisia dan/atau Ekstrak.

Pastiles adalah sediaan padat Obat Tradisional berupa lempengan pipih, umumnya berbentuk segi empat, terbuat dari Serbuk Simplisia dan/atau Ekstrak.

Cairan Obat Dalam adalah sediaan Obat Tradisional berupa minyak, larutan, suspensi atau emulsi, terbuat dari Serbuk Simplisia dan/atau Ekstrak dan digunakan sebagai obat dalam.

Cairan Obat Luar adalah sediaan Obat Tradisional berupa minyak, larutan, suspensi atau emulsi, terbuat dari Simplisia dan/atau Ekstrak dan digunakan sebagai obat luar.

Salep dan Krim adalah sediaan Obat Tradisional setengah padat terbuat dari Ekstrak yang larut atau terdispersi homogen dalam dasar Salep/ Krim yang sesuai dan digunakan sebagai obat luar.

Parem adalah sediaan padat atau cair Obat Tradisional, terbuat dari Serbuk Simplisia dan/atau Ekstrak dan digunakan sebagai obat luar.

Pilis dan Tapel adalah sediaan padat Obat Tradisional, terbuat dari Serbuk Simplisia dan/atau Ekstrak dan digunakan sebagai obat luar.

Koyo/Plester adalah sediaan Obat tradisional terbuat dari bahan yang dapat melekat pada kulit dan tahan air yang dapat berisi Serbuk Simplisia dan/atau Ekstrak, digunakan sebagai obat luar dan cara penggunaannya ditempelkan pada kulit.

Supositoria untuk wasir adalah sediaan padat Obat Tradisional, terbuat dari Ekstrak yang larut atau terdispersi homogen dalam dasar supositoria yang sesuai, umumnya meleleh, melunak atau melarut pada suhu tubuh dan cara penggunaannya melalui rektal.

Film Strip adalah sediaan padat Obat Tradisional berbentuk lembaran tipis yang digunakan secara oral.

Index

A

alkaloid 11, 19, 22, 24, 25, 65, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116,
117, 118, 119, 120, 124, 125, 167
amilopektin 32, 34
Amilosa 32
Amilum 19, 32
Arctostaphylos 62, 63
artemisinin 11
Ayurveda 3, 6

B

Beeswax 17, 52
BKO 157, 158, 159, 160, 163

C

Centhini 4, 148
CPOTB 137, 138, 148

D

Dekoksi 129, 133
Destilasi 134, 135
Digesti 129
Disakarida 30

E

ergot 12, 17, 113, 114, 115, 167
Ergotamin 115

F

farmakognosi vi, 1, 5, 6, 7
Fitofarmaka 147, 148, 151, 152, 169, 177
flavonoid 19, 22, 57, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 124, 131, 133, 140, 142, 145
Furanokumarin 73

G

GACP 137, 138
Ginsenosida 83, 84

glikosida jantung 12, 24, 55, 78, 79, 80, 81, 82

H

HTS 10

Hypericum 60, 133, 165, 171

I

Infus 128

Inulin 35

isokuinolin 113

J

Jamu 4, 147, 148, 150, 151, 160

K

Kafein 118

Karbolin 114

Kitin 38

kitosan 38, 39

kumarin 57, 71, 73, 74, 108, 125, 140

L

Lanolin 53, 54

licorice 84, 85, 158

lobelia 117

Lobelin 117

M

MAE 131, 134

Maserasi 127, 133

Metabolit primer 21

Metabolit sekunder 21

Monosakarida 28

O

OHT 147, 149, 154, 156

P

paclitaxel 11, 119, 133

Papyrus Ebers 2, 116

Perkolasi 128, 133

Piper 96, 116, 117, 172

Pirolizidin 113



PLE 132, 133

Q

QC 137, 145

R

refluk 129, 130

S

sapogenin 77, 78

sianogen 74, 75

Soxhlet 127, 130, 133

Spermaseti 52

Stevia 86, 87, 100

T

tanin 63, 64, 65, 108, 116, 124, 131

terpenoid 22, 24, 25, 89, 91, 92, 93, 96, 105, 119, 124, 125

Tetrasakarida 31

trisakarida 28, 31

tropan 108, 111, 112

U

UAE 132, 133

Uji Baljet 82

Uji Keller -Kiliani 82

Uji legal 82

Uji Raymond 82

Uji Tollen 82

V

Vanilin 88

FARMAKOLOGI

Obat Tradisional

Dr. apt. Asih Triastuti, M.Pharm.

Buku ini penulis persembahkan bagi mahasiswa farmasi sebagai buku ajar dalam mempelajari farmakognosi dan kimia bahan alam. Pengetahuan dan keahlian dalam penguasaan obat dari bahan alam merupakan hal yang harus dikuasai bagi seorang farmasis karena penggunaan dan perkembangan obat dari bahan alam selalu meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Seorang farmasis harus memahami arti penting bahan alam di dalam pengembangan obat dan juga dalam pelayanan kesehatan di masyarakat dengan mengetahui jenis simplisia, kandungan kimia, aktivitas farmakologi, maupun efek sampingnya.

Buku ini terdiri dari dua belas bab yang meliputi, pengantar farmakognosi, metabolit primer dan sekunder, metode ekstraksi bahan alam, obat tradisional dan persyaratan mutu, serta standarisasi bahan alam.

Kami berharap buku ini bisa menambah pengetahuan mahasiswa farmasi akan senyawa bahan alam (metabolit) dari tanaman obat dan mendukung keilmuan lain tentang bahan alam berkhasiat obat.