

**PERBANDINGAN PROFIL KANDUNGAN KIMIA EKSTRAK AIR, EKSTRAK
HIDROTROPI, DAN EKSTRAK ETANOL RAMUAN JAMU SAINTIFIK
PENURUN KADAR GULA DARAH SERTA UJI STABILITASNYA**

**CHEMICAL CONTENT PROFILE COMPARISON OF WATER EXTRACT,
HYDROTROPIC EXTRACT, AND ETHANOLIC EXTRACT OF SCIENTIFIC
JAMU FOR LOWERING BLOOD SUGAR LEVEL AND ITS STABILITY TEST**

Sasmita, Retno Wahyuningrum*, Ika Yuni Astuti
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Email : retnowahyuningrum@ump.ac.id.
081578864962

Abstract

Scientific jamu for lowering blood sugar are used in the form of decoction preparations, so it is less practical. The method of using scientific herbal medicine which is still traditional has several disadvantages, namely it is impractical and reduces the level of patient compliance which can result in a decrease in the effectiveness of scientific jamu. Based on this, the development of scientific herbal medicine into a more modern dosage form is very important to do. The selection of the right extraction method and solvent will produce an extract with the most optimal active constituent in producing pharmacological effects, so that it can increase the effectiveness of research in the context of drug discovery and development. In this study, the chemical content profiles of 3 (three) different types of extracts were compared, namely water extract, hydrotropic extract, and ethanol extract. The three types of extracts were then compared for their yield values, total flavonoid levels, andrographolide, cinnamaldehyde, and curcumin. The total flavonoid levels were determined by the UV-Vis spectrophotometry method, the andrographolide, cinnamaldehyde, and curcumin levels were determined by the densitometry thin layer chromatography (TLC) method. The extract with the best chemical content profile was subjected to forced degradation tests. The results showed that the ethanol extract produced the highest yield compared to the water extract and hydrotrope extract, which was 4.48%. The ethanol extract also provided the best chemical content profile, namely the total flavonoid content of 16.15 ± 0.96 mg QE / g, andrographolide content of $2.14 \pm 0.12\%$, cinnamaldehyde content of $8.22 \pm 0.31\%$, and curcumin of $6.46 \pm 0.80\%$. In the forced degradation test, the total flavonoid content in the ethanol extract decreased due to several conditions, such as hydrolysis, oxidation, thermal, and photolytic.

Keywords: *Extraction, Forced degradation, Hydrotropic, Scientific jamu*

Abstrak

Jamu saintifik penurun gula darah digunakan dalam bentuk sediaan rebusan, sehingga kurang praktis. Cara penggunaan jamu saintifik yang masih tradisional tersebut memiliki beberapa kerugian, yaitu tidak praktis dan menurunkan tingkat kepatuhan pasien yang dapat berakibat pada penurunan efektivitas jamu saintifik. Berdasarkan hal tersebut, pengembangan jamu saintifik menjadi bentuk sediaan yang lebih modern sangat penting untuk dilakukan. Pemilihan metode dan pelarut ekstraksi yang tepat

akan menghasilkan ekstrak dengan kandungan aktif yang paling optimal dalam menghasilkan efek farmakologis, sehingga dapat meningkatkan efektivitas penelitian dalam rangka penemuan dan pengembangan obat. Pada penelitian ini dibandingkan profil kandungan kimia dari 3 (tiga) jenis ekstrak yang berbeda, yaitu ekstrak air, ekstrak hidrotropi, dan ekstrak etanol. Ketiga jenis ekstrak ini kemudian dibandingkan nilai rendemennya, kadar flavonoid total, andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin. Kadar flavonoid total ditetapkan dengan metode spektrofotometri UV-Vis, kadar andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin ditetapkan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) densitometri. Ekstrak dengan profil kandungan kimia terbaik dilakukan uji degradasi paksa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol menghasilkan rendemen yang paling tinggi dibandingkan dengan ekstrak air dan ekstrak hidrotropi, yaitu sebesar 4,48%. Ekstrak etanol juga memberikan profil kandungan kimia terbaik, yaitu kadar flavonoid total sebesar $16,15 \pm 0,96$ mg QE/g, kadar andrografolid sebesar $2,14 \pm 0,12\%$, kadar sinamaldehyd sebesar $8,22 \pm 0,31\%$, dan kurkumin sebesar $6,46 \pm 0,80\%$. Pada uji degradasi paksa, kadar flavonoid total dalam ekstrak etanol mengalami penurunan akibat beberapa kondisi, seperti hidrolisis, oksidasi, termal, dan fotolitik.

Kata Kunci: Degradasi paksa, Ekstraksi, Hidrotropi, Jamu saintifik.

PENDAHULUAN

Sebanyak 36,6 % jiwa dengan usia ≥ 15 tahun mengalami diabetes melitus berdasarkan data pencegahan dan pengendalian penyakit di Indonesia [1]. Selain menggunakan pengobatan medis, masyarakat juga menggunakan obat tradisional sebagai salah satu terapi. Menurut data badan pusat statistik (BPS) tahun 2014, proporsi penduduk yang menggunakan obat tradisional adalah 20,99% dari total penduduk [2]. Mengonsumsi obat tradisional (jamu) dipercaya relatif lebih aman dan tidak ada efek samping dibandingkan dengan obat medis [3].

Penggunaan obat tradisional (jamu) sebagai terapi alternatif perlu dijamin efektivitas dan keamanannya sehingga diperlukan langkah dan upaya untuk mengontrol kualitas jamu, seperti yang telah dirancang oleh Kementerian Kesehatan melalui program saintifikasi jamu. Saintifikasi jamu merupakan bagian dari upaya pemerintah Indonesia untuk membuktikan jamu

secara ilmiah melalui penelitian berbasis pelayanan kesehatan yang bertujuan sebagai landasan ilmiah dalam penggunaannya [4]. Saintifikasi jamu yang dilakukan oleh Balitbangkes di Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) Tawangmangu Jawa Tengah. Program tersebut menghasilkan beberapa ramuan jamu saintifik, salah satunya jamu saintifik penurun kadar gula darah. Jamu saintifik tersebut terdiri atas campuran beberapa jenis simplisia yaitu, daun salam (*Syzygii Polyanthi Folium*), sambiloto (*Andrographidis Paniculatae Herba*), kayu manis (*Cinnamomi Burmannii Cortex*), dan rimpang temulawak (*Curcuma Xanthorrhizae Rhizoma*) [5]. Jamu saintifik terbukti efektif menurunkan kadar glukosa darah dan kadar HbA1C pasien DM di klinik WKJ Tegal [6].

Ramuan jamu saintifik penurun kadar gula darah digunakan dalam bentuk sediaan rebusan, sehingga penyiapan dan penggunaannya kurang praktis. Cara penggunaan jamu saintifik

yang masih tradisional tersebut dapat berdampak pada tingkat kepatuhan pasien dalam menggunakan jamu tersebut. Selain kurang praktis, cara penyiapan jamu yang masih tradisional mungkin juga berdampak pada tidak terstandarnya dosis. Berdasarkan hal tersebut pengembangan jamu menjadi bentuk sediaan yang lebih modern sangat penting dilakukan. Jamu tersebut dapat dikembangkan menjadi sediaan yang lebih praktis dalam penyiapan maupun penggunaannya, misalnya dalam bentuk sediaan kapsul, tablet emulsi, maupun sediaan modern lainnya. Agar dapat dikembangkan dalam bentuk sediaan modern perlu dilakukan beberapa tahap. Salah satunya adalah dengan melakukan tahap pengembangan metode ekstraksi terhadap simplisia yang menyusun ramuan jamu saintifik penurun kadar gula darah.

Penggunaan jamu saintifik oleh pasien dengan cara direbus menghasilkan ekstrak air, dimana air merupakan pelarut yang relatif kurang efektif dalam mengekstraksi kandungan kimia dalam simplisia, terutama senyawa-senyawa yang bersifat non polar hingga semi polar. Simplisia yang menyusun ramuan jamu saintifik penurun kadar gula darah mengandung berbagai senyawa yang polaritasnya beragam. Andrografolid merupakan salah satu senyawa yang terkandung dalam herba sambiloto yang tidak larut dalam air [7]. Andrografolid dilaporkan memiliki aktifitas antidiabetes dengan meningkatkan jumlah ekspresi mRNA dan kadar GLUT- 4 yang menembus sel [8]. Dengan demikian penggunaan jamu saintifik yang mengandung herba sambiloto dengan cara direbus kurang tepat karena kemungkinan

andrografolid yang tersari dalam sediaan rebusan akan sangat rendah. Salah satu cara ekstraksi yang dilaporkan dapat meningkatkan kelarutan andrografolid adalah ekstraksi hidrotropi dengan menggunakan larutan natrium benzoat.

Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan penelitian tentang metode ekstraksi yang paling tepat untuk mendapatkan ekstrak ramuan jamu tersebut. Metode dan cairan penyari ekstraksi mempengaruhi kandungan kimia yang terkandung dalam ekstrak. Dimana kandungan kimia yang terdapat pada ramuan jamu saintifik penurun kadar gula darah meliputi, daun salam mengandung flavonoid [9], herba sambiloto mengandung andrografolid [10], kayu manis mengandung sinamaldehyd [11], dan temulawak mengandung senyawa kurkumin [12] yang mempunyai peran masing-masing dalam penurunan kadar gula darah. Dengan diperolehnya metode dan cairan penyari yang tepat, diharapkan akan menghasilkan profil kandungan kimia yang paling baik.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh cairan penyari terhadap kadar flavonoid total, andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin yang terdapat dalam ekstrak ramuan simplisia jamu saintifik penurun kadar gula darah, serta mengetahui pengaruh degradasi paksa terhadap kadar flavonoid total dalam ekstrak. Pada penelitian ini akan dibandingkan profil kandungan kimia dari 3 jenis ekstrak ramuan jamu saintifik penurun kadar gula darah, yaitu ekstrak air, ekstrak hidrotropi, dan ekstrak etanol. Ekstrak air diperoleh melalui metode infundasi. Metode ini dipilih karena mendekati dengan penggunaan jamu

saintifik oleh masyarakat. Ekstrak hidrotropi diperoleh dari metode ekstraksi hidrotropi, dimana metode ini digunakan untuk mengekstraksi kandungan kimia yang sulit larut dalam air. Andrografolid dalam sambiloto merupakan senyawa yang sulit larut dalam air [13]. Ekstrak etanol diperoleh dari metode maserasi. Kandungan kimia dalam ekstrak yang akan ditetapkan kadarnya adalah flavonoid total, andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin. Ekstrak yang memiliki profil kandungan kimia yang paling baik akan dilakukan uji degradasi paksa, dimana parameter yang akan diukur adalah kadar flavonoid total pada ekstrak ramuan jamu saintifik [14]. Hipotesis pada penelitian ini adalah cairan penyari berpengaruh terhadap kadar flavonoid total, andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin dalam ekstrak ramuan simplisia jamu saintifik penurun kadar gula darah.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan berupa : blender, alat-alat gelas, *rotary evaporator* (Haidolph), panci, timbangan analitik (Shimadzu BL620S), *TLC Scanner* (Camag), Magnetic Stirer, sentrifuge (K Centrifuge KLC), dan spektrofotometer Uv.Vis (Shimadzu uv-2600 i).

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi simplisia daun salam dan herba sambiloto yang diperoleh dari klinik Wisata Kesehatan Jamu (WKJ) Tegal. Kulit kayu manis dan rimpang temulawak yang diperoleh dari klinik saintifikasi jamu B2P2TOOT, Tawangmangu. Bahan kimia yang

digunakan dalam penelitian ini meliputi : aquades, aluminium klorida (AlCl_3), asam klorida (HCl), andrografolid (Sigma Aldrich), sinamaldehyd (Chemistry Aldrich), etanol 70%, hidrogen peroksida (H_2O_2), kurkumin (Merck), kuersetin, natrium benzoat, natrium hidroksida (NaOH), natrium asetat, n-heksana, etil asetat, plat kromotografi lapis tipis (silica gel 60 F₂₅₄).

Prosedur

Ekstrak air, ekstrak hidrotropi, dan ekstrak etanol diperoleh melalui ekstraksi terhadap campuran simplisia yang terdiri atas 5 gram simplisia daun salam, 5 gram simplisia herba sambiloto, 7 gram simplisia kulit kayu manis, dan 10 gram simplisia rimpang temulawak. Campuran simplisia tersebut diekstraksi dengan masing-masing pelarut sesuai metode ekstraksi dengan rasio serbuk simplisia terhadap pelarut ekstraksi 1:9,25. Prosedur ekstraksi dilakukan sebagai berikut :

a. Ekstrak Air (EA)

Sebanyak 27 g campuran simplisia ramuan jamu saintifik diletakkan pada panci infusa yang ditambahkan dengan aquadest sebanyak 250 ml dan dipanaskan dengan suhu 90°C selama 15 menit diaduk sesekali. Hasil disaring dan dikeringkan sampai diperoleh ekstrak air yang kental [15].

b. Ekstrak Hidrotropi (EH)

Dilakukan optimasi larutan hidrotropi yaitu natrium benzoat 1.4 M [16], urea 0.2-0,3 M [7], dan sodium asetat 2 M [13], untuk mendapatkan pelarut hidrotropi. Sebanyak 27 g campuran simplisia ramuan jamu saintifik kemudian ditambahkan dengan larutan hidrotrop natrium benzoat (1,4 M) sebanyak 250 ml di dalam gelas

beaker. Campuran diaduk menggunakan pengaduk magnetik suhu 30 °C selama dua jam dengan kecepatan pengadukan 1.100 rpm [7]. Setelah selesai pengadukan dilanjutkan sonifikasi selama 1 jam. Kemudian didiamkan selama satu jam lalu disaring. Ditambah dengan 100 ml aquades, kemudian dimasukkan kedalam tabung *sentrifuge* menggunakan kecepatan 3.000 rpm selama 15 menit. Hasil sentrifugasi dikeringkan untuk mendapatkan ekstrak kental [13].

c. Ekstrak etanol (EE)

Sebanyak 27 g campuran simplisia ramuan jamu saintifik ditambahkan dengan etanol 70% sebanyak 250 ml pada wadah maserasi diaduk hingga homogen, didiamkan selama 24 jam dan disaring. Dilakukan remaserasi terhadap residu dengan menggunakan pelarut yang sama, didiamkan selama 24 jam lalu disaring. Hasil maserasi pertama dan remaserasi digabung, kemudian diuapkan sampai menghasilkan ekstrak kental [17].

Penetapan kadar kandungan kimia

a. Penetapan kadar flavonoid total

Penetapan kadar flavonoid total dalam masing-masing ekstrak dilakukan dengan menggunakan metode Spektrofotometri Uv-vis pada panjang gelombang 428 nm. Kuersetin digunakan sebagai standar. Data absorbansi dimasukkan dalam persamaan regresi linear yang diperoleh dari kurva baku yaitu $y = bx + a$ maka didapatkan kadar dihitung sebagai kadar total flavonoid total. Kadar flavonoid total (mg QE/g) sampel dihitung dengan persamaan :

$$\text{mg QE / g} = \frac{\text{konsentrasi } (\mu\text{g/ml}) \times \text{volume ekstrak (ml)} \times \text{faktor pengenceran}}{\text{Bobot sampel}}$$

b. Penetapan kadar andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin dengan KLT- Densitometri

Ditimbang masing-masing ekstrak (EA, EH, dan EE) sebanyak 0,1 gram kemudian dilarutkan dalam 5 ml etanol. Larutan sampel tersebut ditotolkan pada fase diam silica gel 60 F254. Larutan andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin digunakan sebagai pembanding. Fase diam yang telah ditotoli dengan sampel ekstrak dan pembanding dielusi dengan fase gerak hasil optimasi yaitu n-heksan dan etil asetat (2:8). Plat KLT yang telah dielusi dipindai dengan *TLC scanner* pada panjang gelombang 230 nm (andrografolid), 725 nm (sinamaldehyd), dan 425 nm (kurkumin) [18]. Data luas puncak di bawah kurva atau *area under curve* (AUC) digunakan untuk menghitung kadar masing-masing senyawa.

Penetapan kadar kandungan senyawa andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin menggunakan rumus:

$$\% = \frac{\text{CP} \times \frac{\text{Au}}{\text{Ap}} \times \text{V} \times \text{f}}{\text{w}} \times 100$$

Keterangan:

CP : kadar larutan pembanding,

Au : serapan larutan sampel,

Ap : serapan larutan pembanding,

V : volume larutan uji sebelum pengenceran,

f : faktor pengenceran larutan uji,

W : bobot bahan uji.

Degradasi Paksa

Uji degradasi paksa dilakukan terhadap ekstrak yang memiliki profil kandungan senyawa terbaik. Sampel ekstrak diberi perlakuan beberapa kondisi degradasi kemudian dilakukan penetapan kadar flavonoid total sebagai parameter untuk dibandingkan.

1. Degradasi asam

Diambil 0,05 ml (50 μ l) larutan sampel ekstrak ditambahkan 4,45 ml (4450 μ l) HCl 0,1 N dan disimpan pada suhu ruang ($\pm 30^{\circ}\text{C}$). Pada hari ke 1, hari ke 3, dan hari ke 7 dilakukan penetapan kadar flavonoid total menggunakan metode yang sama dengan tahap sebelumnya.

2. Degradasi basa

Diambil 0,05 ml (50 μ l) larutan sampel ekstrak ditambahkan 4,45 ml (4450 μ l) NaOH 0,1 N dan disimpan pada suhu ruang ($\pm 30^{\circ}\text{C}$). Pada hari ke 1, hari ke 3, dan hari ke 7 dilakukan penetapan kadar flavonoid total menggunakan metode yang sama dengan tahap sebelumnya.

3. Degradasi oksidatif

Diambil 0,05 ml (50 μ l) larutan sampel ekstrak ditambahkan 4,45 ml (4450 μ l) H_2O_2 0,1 N dan disimpan pada suhu ruang ($\pm 30^{\circ}\text{C}$). Pada hari ke 1, hari ke 3, dan hari ke 7 dilakukan penetapan kadar flavonoid total menggunakan metode yang sama dengan tahap sebelumnya.

4. Degradasi termal

Larutan stok di simpan pada oven dengan suhu 60°C . Pada hari ke 1, hari ke 3, dan hari ke 7 dilakukan penetapan kadar flavonoid total menggunakan metode yang sama dengan tahap sebelumnya.

5. Degradasi fotolitik

Larutan stok di simpan dalam ruang UV selama 7 hari. Pada hari ke 1, hari ke 3, dan hari ke 7 dilakukan penetapan kadar flavonoid total menggunakan metode yang sama dengan tahap sebelumnya.

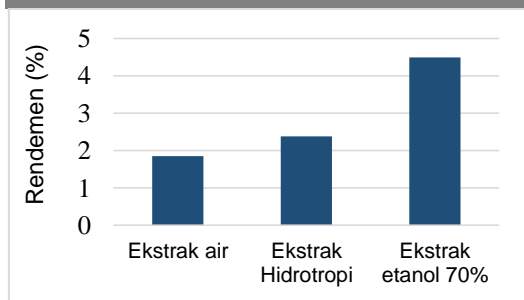
Analisa Data

Analisis menggunakan SPSS versi 25. Dilakukan uji homogenitas dan normalitas terhadap data yang diperoleh. Jika uji homogen dan terdistribusi normal dilanjutkan dengan uji Anava 1 arah. Bila $P < 0,05$ dilanjutkan dengan uji post hoc tukey.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rendemen ekstrak

Dalam penelitian ini, ramuan jamu yang dibuat yaitu jamu penurun kadar gula darah yang terdiri dari daun salam, herba sambiloto, kulit kayu manis dan rimpang temulawak dengan rasio (5:5:7:10). Dilakukan metode ekstraksi infusa, hidrotropi, dan maserasi dengan menggunakan 3 (tiga) jenis pelarut yang berbeda untuk mendapatkan ekstrak kental. Ketiga metode tersebut merupakan metode dengan perbedaan pada suhu, jenis pelarut, dan waktu ekstraksi. Namun metode ini sama-sama dilakukan perendaman. Gambar 1 menunjukkan perbedaan rendemen ekstrak dari ketiga metode. Hal ini menunjukkan bahwa pelarut ekstraksi yang digunakan mempunyai pengaruh terhadap rendemen.



Gambar 1. Rendemen Ekstrak

Ekstrak air memiliki rendemen terendah dibandingkan dengan rendemen ekstrak hidrotropi dan ekstrak etanol. Ditinjau dari waktu, metode infusa memerlukan waktu singkat dibanding metode lainnya. Penggunaan waktu yang singkat bertujuan untuk mencegah terjadinya kerusakan pada sampel akibat pemanasan yang lebih lama. Tidak semua senyawa tahan akan pemanasan, bahkan hampir sebagian senyawa dapat terekstraksi dengan cara dingin [19]. Senyawa yang tidak tahan dengan pemanasan kurang efektif jika diekstraksi dengan metode tersebut. Air merupakan pelarut polar yang tidak dapat mengekstraksi senyawa yang relatif non polar dan semi polar. Hal tersebut menyebabkan rendemen ekstrak air lebih rendah dibandingkan dengan ekstrak hidrotropi dan ekstrak etanol. Meski memiliki kelemahan, sebagai pelarut ekstraksi, air memiliki beberapa kelebihan seperti mudah didapat, tidak beracun, dan harga lebih ekonomis dibanding dengan pelarut lain.

Ekstrak hidrotropi memiliki rendemen lebih besar dibandingkan ekstrak air. Ekstraksi hidrotropi mampu mengekstraksi senyawa yang bersifat non polar dengan menggunakan pelarut hidrotropi. Pelarut hidrotropi memiliki kemampuan meningkatkan kelarutan senyawa yang kurang larut

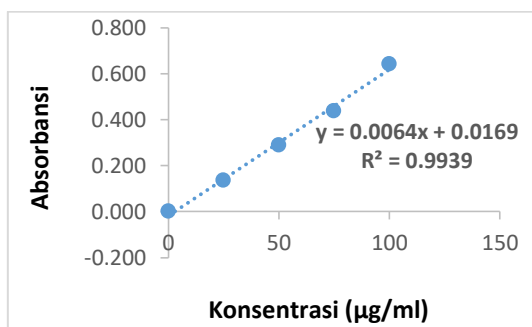
dan bahkan tidak larut dalam air [7]. Kelebihan dari metode ini adalah ekonomis dan tidak menggunakan bahan kimia yang bersifat toksik.

Ekstrak etanol memiliki rendemen tertinggi dibandingkan dengan ekstrak air dan ekstrak hidrotropi yaitu sebesar 4,48%. Etanol 70% membantu menarik senyawa aktif lebih banyak karena sifat etanol sebagai *magic solvent* yang bersifat semi polar, mampu menarik senyawa polar dan non polar [20]. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang membandingkan nilai rendemen ekstrak tanaman kayu Beta-beta (*Lunasia amara*) yang diekstraksi dengan metode maserasi, refluks dan sokhlet. Penelitian tersebut menyebutkan bahwa ekstrak yang dihasilkan dari metode maserasi memiliki rendemen tertinggi dibanding dengan metode refluks dan sokhlet [21]. Hal ini dikarenakan proses ekstraksi yang dilakukan terus menerus (remaserasi). Penyaringan yang dilakukan berulang-ulang dengan jumlah pelarut yang relatif konstan sehingga komponen atau senyawa kimia dalam sampel akan terisolasi dengan baik. Semakin lama waktu ekstraksi maka semakin tinggi hasil rendemennya, karena semakin lama reaksi antara bahan dan pelarut, maka proses penyerapan pelarut kedalam sel bahan semakin baik yang menyebabkan banyak senyawa yang terdifusi keluar sel [22]. Penggunaan metode maserasi relatif lebih aman dibanding dengan metode ekstraksi yang lain di karenakan lebih aman untuk tanaman yang mengandung senyawa yang tidak tahan terhadap suhu panas dan penggunaan alat yang relatif lebih sederhana.

Profil kadar kandungan kimia ekstrak

a. Kadar Flavonoid Total

Kuersetin digunakan sebagai senyawa pembanding karena kuersetin dapat membentuk kompleks dengan aluminium klorida ($AlCl_3$) pada gugus keto pada atom C-4 dan juga dengan gugus hidroksil pada atom C-3 atau C5 yang bertetangga dari flavon dan flavonol [23]. Tujuan penambahan aluminium klorida adalah membentuk kompleks yang mengakibatkan terjadi pergeseran panjang gelombang ke arah sinar tampak yang ditandai dengan larutan menghasilkan warna yang lebih kuning. Sedangkan penambahan natrium asetat bertujuan untuk mempertahankan panjang gelombang pada daerah tampak [24]. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum diperoleh sebesar 428 nm. Panjang gelombang maksimum tersebut kemudian digunakan untuk mengukur serapan kurva kalibrasi dan sampel ekstrak.

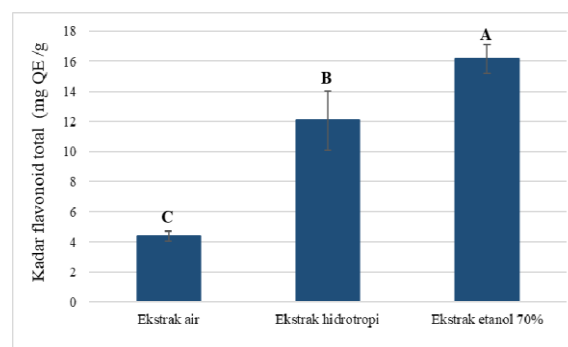


Gambar 2. Kurva baku kuersetin

Hasil pengukuran absorbansi larutan standar pada berbagai konsentrasi kurva kalibrasi diperoleh persamaan registrasi linear yaitu $y = 0.0064x + 0.0169$ dengan nilai $R^2 = 0.9939$ (Gambar 2). Nilai R^2 yang mendekati satu menunjukkan bahwa

bersamaan bersifat linear dan terdapat hubungan antara konsentrasi larutan kuersetin dengan nilai serapan [24].

Hasil penetapan kadar flavonoid total dalam ketiga jenis ekstrak menunjukkan bahwa ekstrak etanol memiliki kadar flavonoid total tertinggi yaitu sebesar $16,15 \pm 0,96$ mg QE /g (Gambar 3).



Gambar 3. Kadar Flavonoid Total Ekstrak Ramuan Jamu Santifik Penurun Kadar Gula Darah

Penelitian sebelumnya yang dilakukan Sa'adah *et al* (2017), mengenai pengaruh metode ekstraksi terhadap kadar flavonoid pada ekstrak etanol umbi daun bawang dayak menunjukkan bahwa kadar flavonoid total tertinggi terdapat pada ekstrak hasil maserasi [25]. Hasil perhitungan kadar flavonoid total dengan metode sokhletasi tidak lebih baik dibandingkan dengan metode maserasi, hal ini disebabkan oleh faktor pemanasan. Proses pemanasan dapat mengakibatkan penurunan kadar total flavonoid sebesar 15-78%. Peningkatan suhu menyebabkan kadar flavonoid meningkat hingga suhu tertentu kemudian seiring dengan peningkatan suhu. Suhu $50^\circ C$ relatif aman dan serta menghindari terjadinya kerusakan pada senyawa metabolit sekunder tertentu. Flavonoid merupakan senyawa fenol yang memiliki sistem aromatik yang

terkonjugasi. Sistem aromatik terkonjugasi rentan terhadap kerusakan pada suhu tinggi. Beberapa golongan flavonoid memiliki ikatan glikosida dengan molekul gula. Ikatan glikosida akan mudah rusak atau putus pada suhu tinggi [24].

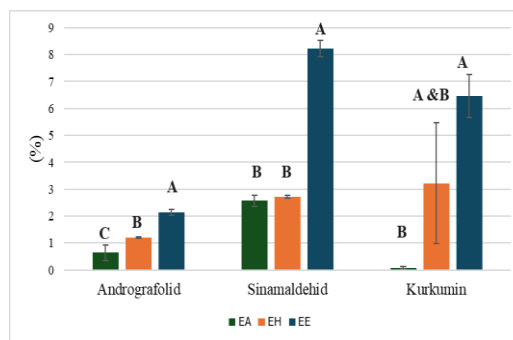
Dalam penelitian ini, ekstrak air hasil metode infundasi memiliki kadar flavonoid total paling rendah. Adanya pemanasan suhu tinggi hingga 90°C dianggap menjadi salah satu faktor penyebab kurangnya kandungan flavonoid.

Ekstrak etanol hasil maserasi memiliki kadar flavonoid yang paling tinggi dibanding ekstrak air dan ekstrak hidrotropi. Hal ini menunjukkan bahwa pelarut etanol efektif dalam mengekstraksi senyawa flavonoid.

Hasil kadar flavonoid total yang telah diperoleh dari metode dengan perbedaan pelarut kemudian dianalisis dengan SPSS Anova satu arah dengan uji *post hoc tukey* untuk mengetahui pengaruh perbedaan pelarut cairan penyari terhadap kadar flavonoid total. Dari hasil analisis data tersebut diketahui terdapat perbedaan signifikan pada jenis ekstrak terhadap kadar flavonoid total.

b. Kadar Andrografolid, Kurkumin, Sinamaldehyd

Uji analisis kualitatif dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) dapat dilanjutkan dengan menggunakan densitometer untuk mengetahui kadar kandungan senyawa dalam sampel. Hasil KLT sampel dipindai dengan KLT densitometer dimana bercak dilihat pada panjang gelombang sesuai dengan senyawa yang ingin dideteksi [26].



Gambar 4. Kadar Senyawa Andrografolid, Sinamaldehyd, dan Kurkumin dalam Ekstrak

Keterangan : EA (Ekstrak Air), EH (Ekstrak Hidrotropi), EE (Ekstrak Etanol 70%).

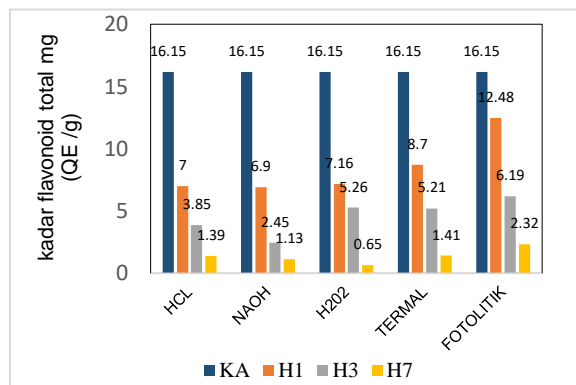
Hasil penetapan kadar senyawa andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin dalam 3 (tiga) jenis ekstrak dapat dilihat pada Gambar 4. Ekstrak etanol 70% memiliki kadar senyawa andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin yang paling tinggi dibandingkan dengan ekstrak air dan ekstrak hidrotropi. Ekstrak etanol 70% memiliki kandungan senyawa andrografolid sebesar $2,14 \pm 0,12\%$, senyawa sinamaldehyd sebesar $8,22 \pm 0,31\%$ dan senyawa kurkumin sebesar $6,46 \pm 0,80\%$. Ekstrak air dan ekstrak hidrotropi memiliki kadar senyawa andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin lebih kecil dibandingkan dengan ekstrak etanol. Hal ini disebabkan oleh faktor polaritas pelarut. Andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin relatif bersifat semi polar, sehingga ketiga senyawa tersebut relatif lebih mudah larut dalam pelarut etanol yang bersifat semi polar. Selain itu, faktor suhu yang tinggi dan lama perebusan pada metode infundasi dapat menyebabkan kerusakan pada senyawa yang tidak tahan terhadap pemanasan, sehingga kadar ketiga senyawa tersebut dalam ekstrak air

relatif lebih rendah dibandingkan ekstrak etanol [27]. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada kadar senyawa dalam ketiga jenis ekstrak.

Berdasarkan penetapan kadar 4 (empat) senyawa identitas dalam ketiga jenis ekstrak, diketahui bahwa ekstrak etanol 70% memiliki kandungan senyawa identitas tertinggi dibandingkan ekstrak air dan ekstrak hidrotropi. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% ramuan jamu saintifik penurun kadar gula darah yang diperoleh dari metode maserasi dapat direkomendasikan sebagai ekstrak yang digunakan untuk tahap pengembangan formulasi sediaan jamu saintifik ini.

Uji Degradasi Paksa

Penentuan stabilitas kandungan senyawa pada ekstrak ramuan jamu saintifik penurun gula darah dilakukan dengan *forced degradation study*. Uji ini dilakukan untuk menentukan stabilitas kandungan senyawa obat ataupun produk obat sehingga mampu menghasilkan formulasi yang lebih stabil [28]. *Forced degradation study* bertujuan untuk mengetahui kemungkinan terjadi degradasi terhadap produk, yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor lingkungan (suhu, dan cahaya) dan bahkan pengaruh kimia. Uji degradasi paksa dilakukan terhadap ekstrak etanol 70% yang merupakan ekstrak dengan kadar flavonoid total, andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin yang paling tinggi dibandingkan dengan ekstrak air dan ekstrak hidrotropi.



Gambar 5. Kadar flavonoid total dalam ekstrak etanol pada uji degradasi paksa dengan beberapa kondisi

Keterangan: KA (kadar awal), H1(hari pertama), H2, (hari kedua) dan H7 (hari ketujuh)

a). Degradasi berbasis asam

Pengujian berbasis asam merupakan salah satu parameter yang dapat mempengaruhi kestabilan senyawa obat. Tujuan dari pengujian ini adalah untuk menentukan senyawa uji dapat mengalami degradasi oleh penambahan asam klorida (HCl) dengan konsentrasi 0,1 N sebagai asam kuat melalui jalur hidrolisis. HCl merupakan senyawa asam anorganik dengan nilai pH tinggi yang biasanya digunakan sebagai reagen dalam hidrolisis asam. Keelektronegatifan asam kuat lebih besar sehingga menarik ikatan elektron lebih kuat dibandingkan atom hidrogen, dan lebih mudah dalam pembentukan ion H^+ [29]. Sehingga semakin besar jumlah ion H^+ maka kecepatan reaksi semakin meningkat dan memberikan produk hasil hidrolisis yang semakin besar. Pengujian ini menggunakan HCl 0,1 N sebagai pereaksi yang disimpan pada suhu ruang selama 7

hari serta dilakukan sampling pada hari ke 1, 3, dan 7.

Dari hasil pengujian stabilitas sampel ekstrak etanol terhadap pengaruh asam yang disimpan pada suhu ruang, terjadi perubahan kadar pada hari ke 1, ke 3 dan hari ke 7 (gambar 5). Dimana dengan bertambahnya waktu penyimpanan, maka terjadi penurunan kadar total flavonoid. Hal ini menunjukkan terjadinya degradasi senyawa yang dipengaruhi oleh adanya senyawa asam dan waktu penyimpanan. Degradasi senyawa diduga karena terjadinya protonasi oksigen karbonil (C=O) yang menyebabkan ikatan π melemah karena adanya serangan nukleofilik sehingga terjadi reaksi adisi. Proton ditransfer ke atom nitrogen melalui deprotonasi oksigen. Nitrogen yang bermuatan positif secara signifikan menjadi gugus pergi sehingga terjadi reaksi eliminasi dengan pemutusan ikatan C-N membentuk kembali ikatan π karbonil (C=O) menjadi asam karboksilat.

Data yang diperoleh kemudian diolah menggunakan one sampel t test. Dari hasil yang diperoleh diketahui nilai signifikansi (2-tailed) pada sampel kadar flavonoid total 0,000 yang menunjukkan nilai $P < 0.05$ yang dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kadar flavonoid total sebelum dan setelah perlakuan degradasi asam (HCl 0,1 N) baik di hari 1, hari ke 3 dan hari ke 7.

b). Degradasi berbasis basa

Pengujian dengan penambahan basa merupakan salah satu parameter yang

digunakan untuk menentukan degradasi senyawa obat ataupun produk obat. NaOH merupakan basa kuat yang digunakan dalam hidrolisis basa. Kecepatan reaksi hidrolisis dipengaruhi oleh beberapa faktor salah satunya adalah pH larutan [30]. Senyawa obat biasanya stabil pada pH 4 - 8. Dengan adanya penambahan asam dan basa yang memiliki sifat katalis atau dapat menyebabkan penguraian struktur senyawa menjadi dipercepat yang pada akhirnya dapat menyebabkan senyawa kurang stabil [31].

Dalam penelitian ini digunakan natrium hidoksida (NaOH) dengan konsentrasi 0,1 N yang di tambahkan pada larutan sampel. Larutan tersebut disimpan pada suhu ruang selama 7 hari serta dilakukan sampling pada hari ke 1, 3, dan 7.

Hasil menunjukkan bahwa ekstrak etanol mengalami proses degradasi dengan penambahan basa kuat (NaOH 0,1 N), ditandai dengan perubahan signifikan pada kadar sampel sebelum dan sesudah perlakuan (Gambar 5). Penentuan stabilitas terhadap senyawa *N-Sulfonylphenyl D-Gluconoamidine* pada kondisi basa bertujuan untuk menghasilkan degradasi melalui reaksi hidrolisis yang merupakan reaksi yang dapat mengganggu kestabilan suatu senyawa obat. Menurut Li (2012), salah satu faktor degradasi senyawa obat paling sering diamati melalui reaksi hidrolisis karena beberapa gugus fungsi atau struktur molekul obat mudah mengalami degradasi oleh hidrolisis seperti amida. Mekanisme terjadinya degradasi senyawa kemungkinan melalui beberapa tahap reaksi (1)

reaksi adisi, adanya serangan nukleofilik dari ion hidroksil (NaOH) menyebabkan ikatan π melemah, (2) reaksi eliminasi, terjadi melalui transfer proton ke atom nitrogen, (3) deprotonasi nitrogen, yang menghasilkan gugus ester dengan reaksi samping amina sekunder [32].

Data yang diperoleh kemudian diolah menggunakan one sampel t test. Dari hasil yang diperoleh diketahui nilai signifikansi (2-tailed) pada sampel kadar flavonoid total 0,000 yang menunjukkan nilai $P < 0.05$ yang dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kadar flavonoid total sebelum dan setelah perlakuan degradasi basa (NaOH 0,1 N) baik di hari 1, hari ke 3 dan hari ke 7.

c). Degradasi oksidasi.

Reaksi oksidasi dapat terjadi oleh adanya peroksida. Reaksi ini melibatkan mekanisme transfer elektron untuk membentuk anion dan kation reaktif [33]. Tujuan dari pengujian ini untuk menghasilkan degradasi yang disebabkan penambahan peroksida. Peroksida yang digunakan dalam penelitian adalah H_2O_2 3% yang merupakan senyawa oksidator kuat. Peneliti sebelumnya penggunaan H_2O_2 dengan konsentrasi 3% sudah menghasilkan produk degradasi sekitar 5 - 30%. Sampel uji disimpan pada suhu ruang selama 7 hari [34].

Hasil pengukuran ekstrak etanol dengan adanya penambahan peroksida pada suhu ruang menunjukkan bahwa sampel mengalami degradasi terhadap peroksida, yang dibuktikan dengan terjadinya perubahan kadar yang

signifikan sebelum dan sesudah perlakuan (Gambar 5). Penentuan stabilitas dengan paparan peroksida bertujuan untuk menentukan ada tidaknya degradasi yang terbentuk dalam senyawa yang terdeteksi menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Penentuan stabilitas ini penting dilakukan di awal sebelum dilakukannya formulasi suatu obat. Data yang diperoleh akan memudahkan dalam pemilihan bahan tambahan sediaan obat (eksipien) pada saat preformulasi dan formulasi, misalnya senyawa obat yang akan diformulasi labil terhadap oksidasi, maka penambahan antioksidan dapat dipertimbangkan [33].

Data yang diperoleh kemudian diolah menggunakan one sampel t test. Dari hasil yang diperoleh diketahui nilai signifikansi (2-tailed) pada sampel kadar flavonoid total pada hari 1 menghasilkan nilai 0.9 ($P > 0.05$) tidak terdapat perbedaan yang signifikan tetapi mengalami penurunan kadar. Hari ke 3 dan hari ke 7 0.00 ($P < 0.05$) yang dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kadar flavonoid total sebelum dan setelah perlakuan degradasi oksidasi (H_2O_2).

d). Dekradasi termal

Pengujian stabilitas termal bertujuan untuk mengetahui sampel dapat terdegradasi oleh pengaruh suhu tinggi ($60^\circ C$). Suhu adalah salah satu faktor yang mempengaruhi senyawa obat. Suhu yang terlalu tinggi akan menyebabkan stabilitas obat menjadi berkurang dan akhirnya menyebabkan

penurunan kadar dari obat tersebut [35].

Sampel uji yang disimpan pada suhu 60°C selama 7 hari dan dilakukan pengambilan sampling pada hari ke 1, 3, dan 7 menunjukkan bahwa sampel tidak stabil terhadap suhu tinggi. Hal ini dibuktikan dengan terjadinya perubahan kadar sebelum dan setelah perlakuan. Semakin lama waktu penyimpanan pada suhu 60°C, maka kadar flavonoid total semakin berkurang.

Data yang diperoleh kemudian diolah menggunakan one sampel t test. Dari hasil yang diperoleh diketahui nilai signifikansi (2-tailed) pada sampel kadar flavonoid total pada hari 1 menghasilkan nilai 0.20 ($P>0.05$) hari ke 3 0.06 ($P>0.05$) disimpulkan untuk hari ke 1 dan ke 3 tidak terdapat perbedaan yang signifikan tetapi mengalami penurunan kadar. hari ke 7 0.00 ($P<0.05$) yang dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kadar flavonoid total sebelum dan setelah perlakuan degradasi termal.

5). Degradasi fotolitik

Uji stabilitas terhadap sampel jamu dengan paparan cahaya bertujuan untuk mengetahui ada atau tidak adanya degradasi pada senyawa yang diakibatkan oleh paparan UV atau *fluorescent*. Respon senyawa terhadap absorpsi dan eksitasi cahaya dapat dianggap sebagai reaksi fotodegradasi (fotolisis) melalui pembentukan radikal bebas atau reaksi fotosensitisasi dengan transfer energi antarmolekul [36].

Kadar flavonoid total sebelum dan setelah perlakuan mengalami perubahan (Gambar 5). Hal ini menunjukkan bahwa semakin lama terpapar sinar matahari, maka terjadi degradasi senyawa sehingga menyebabkan terjadinya penurunan kadar flavonoid total yang terdapat pada sampel.

Data yang diperoleh kemudian diolah menggunakan one sampel t test. Dari hasil yang diperoleh diketahui nilai signifikansi (2-tailed) pada sampel kadar flavonoid total pada hari 1 menghasilkan nilai 0.41 ($P>0.05$) hari ke 3 0.09 ($P>0.05$) disimpulkan untuk hari ke 1 dan ke 3 tidak terdapat perbedaan yang signifikan tetapi mengalami penurunan kadar pada hari ke 7 0.02 ($P<0.05$) yang dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kadar flavonoid total sebelum dan setelah perlakuan degradasi fotolitik.

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Pelarut ekstraksi berpengaruh terhadap kadar kandungan kimia ekstrak. Ekstrak etanol ramuan jamu saintifik penurunan kadar gula darah memiliki kadar flavonoid total, andrografolid, sinamaldehyd, dan kurkumin yang paling tinggi. Kadar flavonoid total dalam ekstrak etanol hasil maserasi ramuan jamu saintifik tidak stabil terhadap asam, basa, peroksida, termal, dan fotolitik, yang ditandai dengan terjadinya penurunan kadar flavonoid total sebelum dan setelah uji degradasi paksa.

SARAN

Dilakukan tahapan pengembangan formulasi sediaan jamu saintifik dengan menggunakan ekstrak etanol sebagai bahan baku.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. "Laporan Kinerja Direktorat Jenderal Pencegahan Dan Pengendalian Penyakit," *Kemkes*, Pp. 1–114, 2022, [Online]. Available: <https://E-Renggar.Kemkes.Go.Id/File2018/E-Performance/1-465827-3tahunan-768.Pdf>.
- [2] Pane M. H., Rahman A. O., And Ayudia, E. I. 2020. "Gambaran Penggunaan Obat Herbal Pada Masyarakat Indonesia Dan Interaksinya Terhadap Obat Konvensional Tahun 2020," *Journal Of Medical Studies*, Vol. 1, No. 1, Pp. 40–62, 2021, [Online]. Available: <https://Online-Journal.Unja.Ac.Id/Joms/Article/View/14527>.
- [3] Siregar R. S., Hadiguna R. A., Kamil I., And Nazir N., "Permintaan Dan Penawaran Tanaman Obat Tradisional Di Provinsi Sumatera Utara Demand And Supply Analysis Of Traditional Medicinal Plants In Sumatera Utara," *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, Vol. 13, No. 1, Pp. 50–59, 2020.
- [4] Kristiana L., Maryani H., And Lestari W. 2017. "Gambaran Pelaksanaan Pelayanan Kesehatan Tradisional Ramuan Menggunakan Jamu Tersaintifikasi (Studi Kasus Di BKTM Makassar Dan Puskesmas A Karanganyar)," *Media Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*, Vol. 27, No. 3, Pp. 185–196, 2017, Doi:10.22435/Mpk.V27i3.6233.185-196.
- [5] Balai Besar Penelitian Dan Pengembangan Tanaman Obat Dan Obat Tradisional (B2P2TOOT). 2019. "11 Ramuan Jamu Saintifik," *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, Vol. 9, No. 11, Pp. 1–2, 2019.
- [6] Priadiatna A., Astuti I. Y., And Wahyuningrum R. 2021. "Efektivitas Jamu Saintifik Terhadap Kadar Gula Darah Sewaktu Dan Hba1c Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Klinik Sainifikasi Jamu Kabupaten Tegal," *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, Vol. 8, No. 3, P. 264, 2021, Doi: 10.25077/Jsfk.8.3.264-270.2021.
- [7] Fitriyah L., Ratnani R., And Hartati I. 2015. "Ekstraksi Hidrotropi Andrographolide Dari Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis Paniculata* Ness) Menggunakan Larutan Urea," *Jurnal Momentum UNWAHAS*, Vol. 11, No. 1, P. 113508, 2015.
- [8] Mardiansyah R. A. 2020. "Pengaruh Efek Ekstrak Sambiloto Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Yang Diinduksi Streptozotocin," *Jurnal Medika Hutama*, Vol. 02, No. 01, Pp. 287–291, 2020, [Online]. Available: <http://Jurnalmedikahutama.Com/ndex.Php/JMH/Article/View/70>.

- [9] Rahim N. S. M., Ahmad I. F., And Tan T. Y. C. 2021. "Potential Of Syzygium Polyanthum (Daun Salam) In Lowering Blood Glucose Level: A Review," *Pertanika J Sci Technol*, Vol. 29, No. 4, Pp. 2261–2277, 2021, Doi: 10.47836/PJST.29.4.02.
- [10] Azizah N., Syamsi N., Nayoan C. R., And Tanra A. A. M. 2022. "Uji Efektivitas Ekstrak Herbal Daun Sambiloto (Andrographis Panicula) Terhadap Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Jantan Yang Di Induksi Aloksan," *J. Kesehatan Tadulako*, Vol. 8, No. 3, Pp. 172–179, 2022.
- [11] Zare R., Shams M., Heydari M., Najarzadeh A., And Zarshenas M. 2020. "Analysis Of The Efficacy Of Cinnamon For Patients With Diabetes Mellitus Type II Based On Traditional Persian Medicine Syndrome Differentiation: A Randomized Controlled Trial," *Shiraz E Medical Journal*, Vol. 21, No. 7, Pp. 1–8, 2020, Doi: 10.5812/Semj.95609.
- [12] Fajar N., Agus T. 2017. "Studi Klinis Formula Jamu Antihiperqlikemia Terhadap Fungsi Hati," *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, Vol. 0, No. 0, Pp. 35–41, 2017, [Online]. Available: <https://Publikasiilmiah.Unwahas.Ac.Id/Index.Php/Farmasi/Article/View/1970>.
- [13] Anas Y., Ratnani R. D. 2020. "Aktivitas Antiplasmodium Ekstrak Hidrotropi Daun Sambiloto (Andrographis Paniculata Ness.) Secara In Vitro Pada Plasmodium Falciparum," *Ilmu Farmasi*, Vol. 17, No. 1, Pp. 1–7, 2020, [Online]. Available: <https://Publikasiilmiah.Unwahas.Ac.Id/Index.Php/Farmasi/Article/Viewfile/3479/3204>.
- [14] Putri N. M., Wiraningtyas A., Mutmainah P. A. 2021, "Perbandingan Metode Ekstraksi Senyawa Aktif Daun Kelor (Moringa Oleifera): Metode Maserasi Dan Microwave-Assisted Extraction (Mae)," *Dalton : Jurnal Pendidikan Kimia Dan Ilmu Kimia*, Vol. 4, No. 2, Pp. 25–33, 2021, Doi: 10.31602/DI.V4i2.5931.
- [15] Oktavia S.N., Wahyuningsi E., Andasari S. D., Normaidah. 2020. "Skrining Fitokimia Dari Infusa Dan Ekstrak Etanol 70% Daun Cincau Hijau(Cyclea Barbata Miers)," *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*, Vol. 11, No. 1, Pp. 1–6, 2020, Doi: 10.61902/Cerata.V11i1.84.
- [16] Illah Z. A., Ratnani R. D., Suwardiyono, And Hartati I. 2014. "Ekstraksi Hidrotropi Dengan Magnetic Stirer Untuk Mendapatkan Senyawa Androghapholide Dari Tanaman Sambiloto (Andrographis Paniculata)," *Momentum*, Vol. 10, No. 1, Pp. 38–42, 2014.
- [17] Riyanta N. K. A, A. B., And Amananti W. 2024. "Stabilitas Formula Foot Sanitizer Spray Ekstrak Etanol Kencur (Kaempferia Galanga) Dan Ekstrak Etanol Jahe (Zingiber Officinale)," Vol. 5, Pp. 1230–1238, 2024.
- [18] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. "Formularies,"

- Pills And The Public Purse*, Pp. 97–103, 2023, Doi: 10.2307/Jj.2430657.12.
- [19] Istiqomah. 2013. Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Sokletasi Terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (*Piperis Retrofracti Fructus*) Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- [20] Zaini Miftach. 2018. "Perbedaan Peningkatan Volume Saliva Berkumur Larutan Ekstrak Delima Beralkohol Dan Tidak Beralkohol Sebagai Alternatif Obat Kumur (Kajian Mahasiswa FKG UMS)," Pp. 53–54, 2018.
- [21] Hasnaeni S. U., Wisdawati. 2019. "Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen Dan Kadar Fenolik Ekstrak Tanaman Kayu Beta-Beta (*Lunasia Amara Blanco*)," *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal Of Pharmacy) (E-Journal)*, Vol. 5, No. 2, Pp. 166–174, 2019, Doi: 10.22487/J24428744.2019.V5.I2.13149.
- [22] Mardina P., Astarina E. N., And Aquarista S. 2011. "Pengaruh Kecepatan Putar Pengaduk Dan Waktu Operasi Pada Ekstraksi Tannin Dari Mahkota Dewa," *Jurnal Kimia*, Vol. 5, No. 2, Pp. 125–132, 2011.
- [23] Syamsul E. S., Hakim Y. Y., And Nurhasnawati H. 2019. "Penetapan Kadar Flavonoid Ekstrak Daun Kelakai (*Stenochlaena Palustris* (Burm. F.) Bedd.) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis," *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, Vol. 1, No. 1, Pp. 11–20, 2019, Doi: 10.33759/Jrki.V1i1.46.
- [24] Winahyu D. A, Retnaningsih A., And Aprillia M. 2019. "Determination Of Flavonoid Levels In Raru Wood Stone (*Cotylelobiummelanoxylo*) With Method Uv-Vis Spectrofotometry Penetapan Kadar Flavonoid Pada Kulit Batang Kayu Raru (*Cotylelobiummelanoxylo*) Dengan Metode Spektrofotometri Uv-VIS," *Jurnal Analis Farmasi*, Vol. 4, No. 1, Pp. 29–36, 2019.
- [25] Sa'adah H., Nurhasnawati H., And Permatasari V. 2017. "Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia(L.)Merr*) Dengan Metode Spektrofotometri," *Jurnal Borneo Journal Of Pharmascientech*, Vol. 01, No. 01, Pp. 1–9, 2017.
- [26] Suharyani I., Karlina N., Rahmi N., Salsabila D. Z., Sadira N.A, A., Astuti S. Y., Rahmasari Y. 2022. "Analisis Kualitatif Dan Kuantitatif Hidrokuinon Dalam Sediaan Kosmetika," *Journal Of Pharmacopolium*, Vol. 4, No. 3, Pp. 162–173, 2022, Doi: 10.36465/Jop.V4i3.807.
- [27] Sulistyowati. 2022. "Penetapan Kadar Andrografolid Dalam Sambiloto (*Andrographis Paniculata* (Burm. F.) Ness) Secara KLT-Densitometri," *Jurnal Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*, Vol. 8, No. Penetapan Kadar Andrografolid Dalam Sambiloto (*Andrographis Paniculata* (Burm. F.) Ness)

- Secara KLT-Densitometri, P. 11, 2022.
- [28] ICH. 2013. "Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Stability Testing Of," *20th ACCSQ-PPWG Meeting, Bali, Indonesia*, No. February, Pp. 1–40, 2013.
- [29] Hapsari N., Rosida D. F. 2014, "Efektivitas Metode Pemisahan Dalam Produksi Isolat Protein Nabati Berbahan Baku Lokal," *Jurnal Ilmiah Teknik Lingkungan*, Vol. 6, No. 1, Pp. 23–28, 2014.
- [30] Niazi S.K. 2019, *Handbook Of Preformulation*. 2019. Doi: 10.3109/9781420006629.
- [31] Gokani R.H., Desai K.N. 2013 "Stability Study: Regulatory Requirement," *International Journal Of Advances In Pharmaceutical Analysis*, Vol. 2, No. 4, Pp. 73–78, 2013, Doi: 10.7439/ljapa.V2i4.24.
- [32] Min Li. 2012. "Drug Impurities, Degradants And The Importance Of Understanding Drug Degradation Chemistry," No. 29, Pp. 1–15, 2012.
- [33] Rawat T. And Pandey I. P. 2015. "Forced Degradation Studies For Drug Substances And Drug Products- Scientific And Regulatory Considerations," *Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, Vol. 7, No. 5, Pp. 238–241, 2015.
- [34] Ngwa G. 2010. "Forced Degradation As An Integral Part Of HPLC Stability-Indicating Method Development," *Drug Delivery Technology*, Vol. 10, No. 5, Pp. 56–59, 2010.
- [35] Uzunovic A., Vranic E. 2008 "Stability Of Cefuroxime Axetil Oral Suspension At Different Temperature Storage Conditions," Vol. 8, No. 1, Pp. 93–97.
- [36] Ahmad I., Ahmed S., Anwar Z., Sheraz M. A., And Sikorski M. 2016. "Photostability And Photostabilization Of Drugs And Drug Products," *International Journal Of Photoenergy*, Vol. 2016, 2016, Doi: 10.1155/2016/8135608.