

**PIPERIN SEBAGAI PENANDA UNTUK KONTROL KUALITAS  
OBAT TRADISIONAL BERBAHAN BAKU LADA**

**PIPERINE AS A MARKER FOR QUALITY CONTROL OF  
TRADITIONAL MEDICINES MADE FROM PEPPER**

**ARINY ANGGRENI MULYANI  
N012201006**



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PIPERIN SEBAGAI PENANDA UNTUK  
KONTROL KUALITAS OBAT  
TRADISIONAL BERBAHAN BAKU LADA**

Tesis  
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program studi  
Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

ARINY ANGGRENI MULYANI

kepada

**PROGRAM STUDI MEGISTER ILMU FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PIPERIN SEBAGAI PENANDA UNTUK  
KONTROL KUALITAS OBAT  
TRADISIONAL BERBAHAN BAKU LADA**

Disusun dan diajukan oleh

**ARINY ANGGRENI MULYANI**  
NIM N012201006

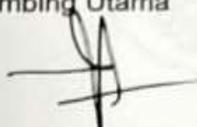
telah dipertahankan di hadapan panitia ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Magister Farmasi Sains dan Teknologi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

pada tanggal

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



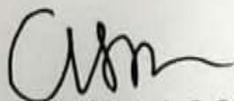
Prof. Subehan, M.Pharm., Sc.Ph.D., Apt  
NIP. 19750925 20012 1 002

Pembimbing Pendamping



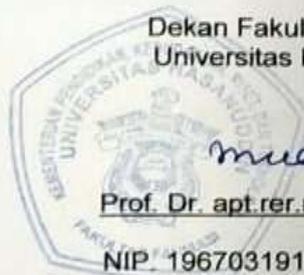
apt. Muh. Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D  
NIP. 198001101 20031 2 1004

Ketua program Studi Magister  
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi



apt. Muh. Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D  
Manggau  
NIP. 198001101 20031 2 1004

Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. apt.rer.nat.Marianti  
NIP. 19670319199203200

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Ariny Anggreni Mulyani

NIM : N012201006

Program studi : Farmasi

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

"Piperin Sebagai Penanda Untuk Kontrol Kualitas Obat Tradisional  
Berbahan Baku Lada"

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 18 September 2022

Yang Menyatakan



Ariny Anggreni Mulyani

## PRAKATA

Puji dan syukur kepada Allah *swt*, karena berkat dan rahmat\_Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat memperoleh gelar magister pada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Shalawat dan taslim penulis sampaikan kepada Rasulullah Muhammad *saw*. Dalam penyusunan tesis ini begitu banyak kendala yang penulis alami, sehingga dengan adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, akhirnya penulis mampu merampungkan tesis ini. Oleh karena itu, penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Subehan, M.Pharm., Sc.Ph.D.,Apt dan apt. Muh. Aswad, S.Si.,M.Si.,Ph.D selaku pembimbing yang telah banyak memberikan arahan, masukan, dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini.
2. Prof. Dr., Sartini. M.Si, apt. Dr. Herlina Rante, M.Si.,Apt dan Dr. Risfah Yulianty, M.Si., Apt selaku tim Komisi Penguji yang telah memberikan kritikan dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan tesis ini.
3. Dekan, Wakil Dekan, Kaprodi S-2, Bapak-Ibu dosen, serta seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah mendidik, memberikan sarana dan prasarana.
4. Kedua orang tua penulis yang tercinta Ayahanda Sahibuddin A Gani dan Ibu Aisyah Fatmawaty, suami tercinta Andi arfan, saudara-

saudariku beserta anak-anakku dan seluruh keluarga tersayang yang telah banyak mendoakan, memotivasi, dan selalu memberikan semangat kepada penulis.

5. Laboran Fakultas Farmasi UNHAS khususnya laboran laboratorium biofarmaka, dan dan laboran laboratorium penelitian STIFA atas segala bantuan dalam pelaksanaan penelitian tesis ini.
6. Rekan-rekan mahasiswa/i pascasarjana angkatan 2020 yang selalu memberikan semangat, dan motivasi.
7. Semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, karena kesempurnaan hanya milik Allah *swt.* Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat diharapkan untuk menciptakan karya yang lebih bermutu dan dapat memberi manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang farmasi, *Aamiin.*

Makassar, September 2023

## ABSTRAK

**ARINY ANGGRENI MULYANI** “Piperin Sebagai Penanda untuk Kontrol Kualitas Obat Tradisional Berbahan Baku Lada” (dibimbing oleh Subehan dan Muhammad Aswad).

Piperin adalah senyawa marker bagi tanaman dengan famili *Piperaceae*. Senyawa ini mempunyai rasa yang khas dan dijadikan rempah- rempah, sumber makanan, dan diaplikasikan sebagai pengobatan tradisional pada berbagai penyakit seperti antiproliferative, antitumor, antiangiogenesis, antioksidan, antidiabetes, antiobesitas, kardioprotektif, antimikroba, antipenuaan, hepatoprotektif, anti-alergi, anti-inflamasi, neuroprotektif, dan efek imunomodulator. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan validasi metode analisis senyawa piperin dan mendeteksi marker senyawa piperin dalam obat tradisional menggunakan KLT Densitometri. Penelitian ini bersifat eksperimental meliputi validasi metode analisis senyawa piperin dengan konsentrasi 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, dan 50 ppm dan deteksi piperin dalam jamu CM, Jamu AU, dan jamu pil sendi 100 ppm menggunakan KLT sebagai fase diam, heksan: etil asetat (2:1 v/v) sebagai fase gerak dan panjang gelombang 340 nm. Hasil penelitian menunjukkan validasi metode analisis diperoleh linearitas antara 0,9964 – 0,9969, koefisien variasi 0,55-3,16, % recovery rata – rata 97,32%, %RSD 0,47%, LoD 2,93 ppm, dan LoQ = 9,79 ppm. Marker piperin dalam jamu dapat ditemukan dengan nilai  $R_f$  0,3, dan kandungan kadar piperin terdeteksi dalam Jamu cleng marem 1,7 g/L > jamu pil sendi 0,08 g/L > Jamu AU 0,002 g/L. Penggunaan KLT Densitometri dalam validasi metode analisis dan kontrol kualitas senyawa dalam produk jamu dapat dilakukan dan menghasilkan nilai sesuai dengan syarat validasi dan mendeteksi marker senyawa dalam jamu dapat diaplikasikan dengan densitometri.

**Kata kunci:** Piperin, Validasi, KLT, Jamu, Densitometri

## ABSTRACT

**ARINY ANGGRENI MULYANI** “Piperine As A Marker For Quality Control Of Traditional Medicines Made From Pepper” (Supervised by Subehan dan Muhammad Aswad).

Piperine is a marker compound for plants in the family Piperaceae. This compound has a distinctive taste as a spice and food source. It has antiproliferative, antitumor, antiangiogenesis, antioxidant, antidiabetic, antiobesity, cardioprotective, antimicrobial, antiaging, hepatoprotective, anti-allergic, anti-inflammatory, neuroprotective, and immunomodulatory effects. This study aims to validate the piperine compound analysis method and detect the marker of the piperine compound in traditional medicine using TLC Densitometry. This experimental study includes validation of piperine compound analysis methods with concentrations of 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, and 50 ppm and piperine detection in herbal medicines CM, AU, and pil sendi with a concentration of 100 ppm using TLC as a stationary phase, hexane: ethyl acetate (2: 1 v/v) as the mobile phase at wavelength 340 nm. The results showed that the analysis method validation obtained linearity between 0,9964 – 0,9969, the coefficient of variation was 0,55-3,16, % recovery averaged 97,32%, %RSD 0,47%, LoD 2,93 ppm, and LoQ = 9,79 ppm. Piperine markers in herbal medicine can be found with a value of Rf 0,3. The content of piperine levels were detected in cleng marem 1,7 g/L > AU = pil sendi 0,002 g/L. KLT Densitometry is used to validate analysis methods, quality control of compounds in herbal products, and detection of compound markers in herbal medicine.

**Keywords:** Piperine, Validation, KLT, Herbal, Densitometry

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Lada ( <i>Piper nigrum</i> Linn).....	5
B. Obat Tradisional.....	12
C. Ekstraksi.....	16

D. KLT-Densitometer.....	20
E. Validasi Metode Analisa.....	23
F. Kajian Sistematis.....	26
G. Kerangka Teori.....	28
H. Kerangka Konsep.....	29
<b>BAB III METODE KERJA.....</b>	<b>30</b>
A. Rancangan Penelitian.....	30
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
C. Alat dan Bahan.....	30
D. Metode Kerja.....	30
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>36</b>
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>43</b>
A. Kesimpulan.....	43
B. Saran.....	43
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>44</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>48</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Simplisia Buah Lada.....	5
<b>Gambar 2.</b> Struktur Kimia Piperin.....	12
<b>Gambar 3.</b> Logo Obat Herbal Terstandar .....	13
<b>Gambar 4.</b> Logo Jamu. ....	14
<b>Gambar 5.</b> Prosedur Jamu Menuju Obat OHT dan Fitofarmaka.....	15
<b>Gambar 6.</b> Logo Obat Herbal Fitofarmaka .....	16
<b>Gambar 7.</b> Skema Pengembangan Pelat KLT.....	22
<b>Gambar 8.</b> Densitometri Piperin .....	36
<b>Gambar 9.</b> Deteksi Piperin Dalam Jamu .....	41
<b>Gambar 10.</b> Pengukuran Piperin R1 .....	48
<b>Gambar 11.</b> Pengukuran Piperin R2 .....	48
<b>Gambar 12.</b> Pengukuran Piperin R3 .....	48
<b>Gambar 13.</b> Proses Ekstraksi Piperin.....	49
<b>Gambar 14.</b> Proses KLT Senyawa Piperin .....	49
<b>Gambar 15.</b> Alat instrumen .....	49

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Lineritas Piperin Menggunakan KLT Densitometri .....	37
<b>Tabel 2.</b> Presisi Piperin Menggunakan KLT Densitometri.....	38
<b>Tabel 3.</b> LoD dan LoQ Piperin Menggunakan KLT Densitometri .....	39
<b>Tabel 4.</b> Kurva Kalibrasi Piperin Menggunakan KLT Densitometri.....	40
<b>Tabel 5.</b> Deteksi Piperin Dalam Jamu Menggunakan KLT Densitometri..	41

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Obat Tradisional merupakan salah satu warisan budaya bangsa Indonesia yang telah digunakan secara turun temurun untuk pengobatan. Berdasarkan pada peraturan BPOM No. 32 Tahun 2019 menyatakan bahwa Obat tradisional merupakan bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan 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 (BPOM, 2019).

Salah satu sediaan obat tradisional yang masih populer hingga saat ini adalah sediaan jamu. Pada umumnya masyarakat mengkonsumsi jamu karena percaya telah memberikan pengaruh yang cukup besar dalam mencegah maupun mengobati berbagai jenis penyakit baik yang ringan maupun kronis. Selain itu, jamu dipercaya dapat menjaga kebugaran tubuh dan meningkatkan stamina sehingga dapat terhindar dari berbagai penyakit. Seiring dengan perkembangan zaman, saat ini telah banyak berdiri industri obat tradisional di Indonesia (Wulandari, 2014). Produk obat tradisional harus memiliki izin edar. Berdasarkan Peraturan

Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 007 Tahun 2012 tentang Registrasi Obat Tradisional harus memiliki izin edar produksi dengan memenuhi kriteria-kriteria yang telah ditentukan. Berbagai cara yang dilakukan oleh pelaku usaha untuk memasarkan obat tradisional dengan tidak adanya Nomor dari (BPOM) membuat harga produk lebih murah dan juga produk tersebut palsu. Izin edar adalah bentuk persetujuan registrasi obat tradisional untuk dapat diedarkan di wilayah Indonesia. Obat tradisional yang diedarkan tidak boleh mengandung Bahan Kimia Obat (BKO), mencantumkan tanggal kadaluarsa, label dan keadaan kemasan pada produk obat tradisional (Permenkes RI, 2012). Menurut aturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor : HK.00.05.41.1384 tentang kriteria dan tata laksana pendaftaran obat tradisional, obat herbal terstandar dan fitofarmaka, berdasarkan pasal 4 menyatakan bahwa untuk dapat memiliki izin edar sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 yaitu obat tradisional, obat herbal terstandar dan fitofarmaka harus memenuhi kriteria salah satunya yaitu menggunakan bahan berkhasiat dan bahan tambahan yang memenuhi persyaratan mutu, keamanan dan kemanfaatan / khasiat (BPOM, 2005).

Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 32 Tahun 2019 tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional yang terdiri dari obat tradisional (jamu, obat tradisional impor, dan obat tradisional lisensi) dan produk jadi termasuk obat herbal terstandar dan fitofarmaka. Pada pasal 8 (6) menyatakan bahwa dibutuhkan uji kualitatif dan kuantitatif,

salah satunya meliputi pengujian bahan aktif pada bahan baku produk berupa uji kandungan senyawa penanda. Cara pemeriksaan mutu bahan baku berupa sertifikat analisa dan spesifikasi bahan baku serta identifikasi bahan baku. (BPOM, 2019). Penelitian senyawa bioaktif tumbuhan obat dan pemanfaatannya untuk obat tradisional semakin meningkat. Obat tradisional berbahan baku piperin sebagai senyawa penanda adalah komponen yang paling sering dalam sediaan obat tradisional telah mulai dikembangkan pada industri obat tradisional seperti pada produk Tenangin® (PT. Air Mancur) yang mengandung *Piper retrofracti fructus* extract 10 mg dengan indikasi membantu meredakan gejala masuk angin seperti demam, pusing, mual, otot kaku, perut kembung.

Piperin merupakan salah satu kandungan alkaloid golongan piridin-piperidin yang terkandung dalam beberapa tanaman. Piperine dapat digunakan secara luas dalam penanganan nyeri, menggigil, artritis reumatik, influenza, dan demam. Piperin dilaporkan digunakan untuk meningkatkan sirkulasi darah, air liur, stimulasi nafsu makan, hipotensi, dan modulasi sel vaskular (Correa *et al.*, 2010). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Do *et al* (2013) piperin memiliki aktivitas.

Pengujian kadar piperin sebagai kontrol kualitas diperlukan pada obat tradisional karena piperin merupakan senyawa aktif berkhasiat sekaligus sebagai senyawa mayor dalam beberapa tanaman. Senyawa piperin terkandung pada *Piper retrofracti.*, *Piper nigrum*, *Piper longum*, *Piper cubeba* dan *Piper betle* (Vinay *et al.*, 2012).

## **B. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini yaitu bagaimana validitas metode KLT-Densitometri untuk penentuan kadar piperin dalam jamu berbahan baku lada

## **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan pada penelitian ini adalah menentukan parameter-parameter validasi metode analisis seperti presisi, akurasi, linearitas, LoD dan LoQ, untuk penentuan kadar piperin dalam beberapa jamu berbahan baku lada menggunakan KLT-Densitometri.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Lada (*Piper nigrum* Linn)

##### 1. Uraian Tanaman

###### a. Klasifikasi Tanaman Lada (Ditjenbun, 2013)

Kingdom	: <i>Plantae</i> (Tumbuhan)
Subkingdom	: <i>Tracheobionata</i> (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i> (Tumbuhan berbiji)
Divisi	: <i>Magnoliopsida</i> (berkeping dua/dikotil)
Kelas	: <i>Magnoliidae</i>
Sub-kelas	: <i>Monocotyledonae</i>
Ordo	: <i>Piperales</i>
Famili	: <i>Piperaceae</i> (Suku sirih-sirihan)
Genus	: <i>Piper</i>
Spesies	: <i>Piper nigrum</i>



**Gambar 1.** Simplisia Buah Lada (Kemenkes RI, 2017).

## **b. Morfologi**

Tanaman ini adalah batang pokok berkayu, beruas-ruas dan tumbuh merambat dengan menggunakan akar pelekat pada tiang panjat atau menjalar di atas permukaan tanah. Tanaman lada merupakan akar tunggang dan memiliki daun tunggal, berseling dan tersebar.

Daun berbentuk bulat telur sampai memanjang dengan ujung meruncing. Buah merupakan produksi pokok daripada hasil tanaman lada. Buah lada berbentuk bulat, berbiji keras dan berkulit buah yang lunak. Kulit buah yang masih muda berwarna hijau, sedangkan yang tua berwarna kuning. Buah yang sudah masak berwarna merah, berlendir dengan rasa manis. Sesudah dikeringkan lada berwarna hitam. buah lada merupakan buah duduk, yang melekat pada malai. Besar kulit dan bijinya 4-6 mm, sedangkan besarnya biji 3-4 mm. Berat 100 biji kurang lebih 38 gram atau rata-rata 4,5 gram. Kulit buah atau pericarp terdiri dari 3 bagian, yaitu epicarp (kulit luar), mesocarp (kulit tengah), endocarp (kulit dalam). Kulit ini terdapat biji-biji yang merupakan produk dari lada, biji-biji ini juga mempunyai lapisan kulit yang keras.

Buah lada umumnya dikenal dalam dua jenis, yaitu lada hitam dan lada putih. Yang membedakan kedua jenis ini adalah proses pembuatannya. Proses pembuatan lada hitam adalah dengan mengambil buah yang masih hijau, diperam, kemudian dijemur sampai kering. Dari penjemuran diperoleh buah lada yang keriput dan berwarna kehitam-hitaman. Sedangkan lada putih diambil dari buah yang hampir

masak, direndam, dan dikupas kulitnya yang kemudian dijemur hingga berwarna putih.

### **c. Kandungan Kimia**

Lada hitam memiliki kandungan karbohidrat sebanyak 37,4%, protein 25,5%, serat 23,6%, kelembaban 4,7% dan lemak 5,3%. Selain itu lada hitam juga memiliki kandungan mineral seperti kalium sebanyak 0,66%, kalsium 0,20%, fosfor 0,16% dan magnesium 0,16% (Al-Jasass *et al.*, 2012). Senyawa volatil utama dalam lada hitam adalah terpene, dan minyak lada hitam mengandung senyawa yang mengandung nitrogen (Jelen *et al.*, 2015). Senyawa yang memberikan aroma utama lada hitam adalah  $\alpha$ - dan  $\beta$ -pinene, myrcene,  $\alpha$ -phellandrene, limonene, linalool, methyl propanal, 2- and 3-methylbutanal, butyric acid dan 3-methylbutyric acid. Senyawa 2,3-dietil-5-methylpyrazine dan 2-isopropyl-3-methoxypyrazine bertanggung jawab atas rasa apak dan berjamur pada lada hitam (Lee *et al.*, 2020). Lebih dari seratus senyawa telah dilaporkan dalam minyak lada hitam. Minyak didominasi oleh hidrokarbon monoterpen (47-64%) diikuti oleh hidrokarbon seskuiterpen (30-47%). Dalam literatur, komponen utama yang sering disebutkan dalam minyak *P. nigrum* tampaknya adalah  $\beta$ -caryophyllene, limonene,  $\beta$ -pinene,  $\alpha$ -pinene,  $\delta$ -3-carene, sabinene, dan myrcene dengan variasi persentase yang besar (Dosky *et al.*, 2019).

#### d. Manfaat *Piper nigrum* Linn

*Piper nigrum* Linn. terkenal dengan khasiat dalam pengobatan. Secara tradisional, *P. nigrum* telah digunakan di banyak negara Asia untuk mengobati gangguan pencernaan, asma, nyeri, infeksi saluran pernafasan, dan rheumatoid arthritis, *P. nigrum* juga merupakan stimulan, pencernaan, tonik, dan antiseptik (Bagheri *et al.*, 2014). Minyak esensial *P. nigrum* menunjukkan aktivitas antioksidan, karminatif, larvasida, antibakteri, dan antijamur (Jeena *et al.*, 2014). Minyak *P. nigrum* menunjukkan aktivitas antibakteri yang kuat terhadap *Acinetobacter calcoacetica*, *Alcaligenes faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Beneckea natriegens*, *Brevibacterium linens*, *Brocothrix thermosphacta*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium sporogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Erwinia carocotovora*, *Microavecoccus*, *Moraxella sp.*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella pullorum*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, dan *Yersinia enterocolitica*.

Selain itu, minyak esensia *P.nigrum* menghambat pembentukan biofilm *Staphylococcus aureus* melalui down-regulasi dari ekspresi gen  $\alpha$ -toksin (hla), gen nuklease, dan gen pengatur (Lee *et al.*, 2014). *P.nigrum* juga dilaporkan untuk menurunkan virulensi *S. aureus* di *Caenorhabditis elegans* (Lee *et al.*, 2014). Minyak mencegah pembentukan aflatoksin B1-DNA dalam reaksi yang dimediasi oleh enzim mikrosomal (in vitro). Minyak buah *P. nigrum* menunjukkan beberapa aktivitas insektisida (toksisitas kontak) terhadap *Sitophilus zeamais* (LD50 = 26,4  $\pm$  1,5  $\mu$ L / g). Pada pasien

dengan visibilitas vena yang buruk, aplikasi topikal minyak esensial lada hitam (20% dalam gel lidah buaya) dilaporkan dapat meningkatkan visibilitas vena dan pemasangan kateter intravena (Kristiniak *et al.*, 2012). Menghirup minyak esensial lada hitam dapat mengaktifkan korteks insular atau orbitofrontal, yang menyebabkan peningkatan gerakan menelan refleksif pada pasien pasca-stroke yang lebih tua dengan disfungsi menelan (disfagia) dalam studi acak terkontrol selama satu bulan.

Selain itu, minyak esensial *P.nigrum* ini dapat digunakan sebagai perawatan pencegahan untuk kerutan dan penuaan kulit melalui penetrasi ke kulit dan secara efektif menghambat aktivitas elastase (enzim yang merosot elastin dermal). Dibandingkan dengan butylated hydroxyanisole (BHA) dan butylated hydroxytoluene (BHT), minyak esensial *P. nigrum* dan ekstraknya dilaporkan memiliki antioksidan yang kuat secara *in vitro* dan *in vivo* serta aktivitas pembersihan radikal (Bagheri *et al.*, 2014). Pemberian minyak secara oral selama sebulan untuk tikus, sangat mengurangi produksi radikal superoksida dan meningkatkan kadar superoksida dismutase, glutathione, dan glutathione reduktase dalam darah serta tingkat katalase hati, superoksida dismutase, glutathione, glutathione- S-transferase, dan glutathione peroksidase (Jeena *et al.*, 2014). Pemberian intra peritoneal minyak esensial lada hitam (500 mg / kg berat badan) selama lima hari berturut-turut menunjukkan sifat anti-inflamasi dan antinositif yang kuat (Jeena *et al.*, 2014). Minyak tersebut menghambat inflamasi akut yang diinduksi oleh karagenan dan dekstran yang diinduksi

oleh formalin serta inflamasi kronis yang diinduksi oleh formalin. Ekstrak *P. nigrum* menghambat produksi faktor inti pro-inflamasi (NF- $\kappa$ B), siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2), dan proliferasi sel tumor. Dalam studi acak, inhalasi *P. nigrum* selama 15 menit menunjukkan aktivitas analgesik yang signifikan pada 54 pasien dengan jenis nyeri yang berbeda (Costa *et al.*,2016).

## **2. Jenis-jenis *Piper nigrum* Linn**

### **a. Lada Hijau**

Merupakan lada yang berwarna kehijauan dan dipetik saat belum terlalu tua. Biasanya dijual dalam bentuk lada kering, segar, maupun direndam dalam larutan bumbu. Lada yang dipetik dipertahankan dalam bentuk basah dalam air asin dan cuka, dibekukan atau dikeringkan.

### **b. Lada Merah Jambu**

Lada ini bukan benar-benar lada, melainkan buah beri mentah yang berasal dari pohon lada di Brasil. Pohon lada ini bisa ditemukan di California, Arizona, Florida, dan Texas. Lada ini juga biasa disebut sebagai lada merah dalam perdagangan dan buku masak. Lada merah jambu biasa digunakan dalam hidangan Nouveau atau sebagai campuran dengan bumbu lainnya. Rasanya sama seperti lada hitam, tapi lebih lembut dan lebih asam, dengan sedikit rasa manis. Jenis lada ini memiliki harga yang mahal dan sulit untuk ditemui di pasaran.

**c. Lada merah**

Lada merah dapat digunakan saat masih segar, namun lada jenis ini cepat rusak. Oleh karena itu, lada ini dapat disimpan dalam air asin, *freeze-dried*, atau *air-dried*. Aroma lada merah sangat kompleks dengan sedikit rasa pedas dan panas.

**d. Lada Putih**

Lada putih adalah jenis lada yang sudah matang dan bagian kulit luarnya sudah hilang terkelupas. Cara umum yang biasa dilakukan untuk menghilangkan seluruh kulit luar lada ini adalah dengan merendamnya dengan air selama beberapa hari, kemudian menggosok kulit luarnya hingga benar-benar terkelupas.

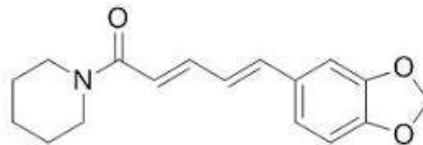
**e. Lada Hitam**

Lada hitam paling terkenal dan banyak digunakan di Amerika Serikat. Rempah berwarna hitam ini dibuat dari buah lada matang tapi tidak terlalu matang, yakni buah lada berwarna hijau yang sudah mulai berubah menjadi kuning. Setelah dipetik, buah ini direbus sebentar, kemudian difermentasi dan dikeringkan secara alami di bawah sinar matahari (atau dengan pemanasan dengan udara panas) sampai keriput dan menghitam. Lada hitam memiliki rasa yang panas, pedas, dan aromatik.

**f. Piperin**

Piperin merupakan salah satu kandungan alkaloid golongan piridin- piperidin yang terkandung dalam merica hitam atau merica putih. Tumbuhan merica (*piper nigrum* L) berasal dari vietman dan beberapa

tempat di India dan dibudidayakan di India selatan, Amerika selatan dan negara-negara tropikal yang lain. Penghasil utama adalah Indonesia, Singapura dan India. Lebih dari 40,000,000 pon diimpor ke Amerika serikat setiap tahunnya.



**Gambar 2.** Struktur Kimia Piperin (Sumber: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/piperin>)

Piperin merupakan alkaloid basa lemah, kristal berbentuk jarum, berwarna kuning dan rasa pedas. Hampir tidak larut dalam air (40 mg dalam 1 L air pada suhu 18°C) dan petroleum eter, 1 g larut dalam 15 mL alkohol, 17 mL kloroform, 36 mL eter dan larut dalam benzena dan asam asetat. Piperin yang merupakan amida basa lemah dapat bereaksi dengan asam mineral kuat membentuk garam. Stereokimia piperin adalah trans dan mempunyai panjang gelombang maksimum 345 nm.

## B. 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, dan dapat diterapkan sesuai norma yang

berlaku dimasyarakat (Kemenkes, 2010). Berdasarkan cara pembuatan serta jenis klaim penggunaan dan tingkat pembuktian khasiat obat bahan alam di Indonesia saat ini digolongkan menjadi 3 yaitu: Jamu, obat herbal terstandar dan fitofarmaka (BPOM, 2008).



**Gambar 3.** Logo obat herbal terstandar (Kurniawan *et al.*, 2022).

## **Penggolongan Obat Tradisional**

### **a. Jamu**

Jamu adalah obat tradisional yang disiapkan dan disediakan secara tradisional. Berisi seluruh bahan tanaman yang menjadi penyusun jamu tersebut, higienis (bebas cemaran) serta digunakan secara tradisional berdasarkan pengalaman. Jamu telah digunakan secara turun temurun selama berpuluh-puluh tahun bahkan mungkin ratusan tahun. Pada umumnya, jenis ini dibuat dengan mengacu pada resep peninggalan leluhur atau pengalaman leluhur. Sifat jamu umumnya belum terbukti secara ilmiah sampai dengan klinis, tetapi digunakan dengan bukti empiris berdasarkan pengalaman turun temurun.

Mutu jamu ditentukan oleh beberapa persyaratan pokok yang meliputi komposisi yang benar, tidak mengalami perubahan fisika kimia dan

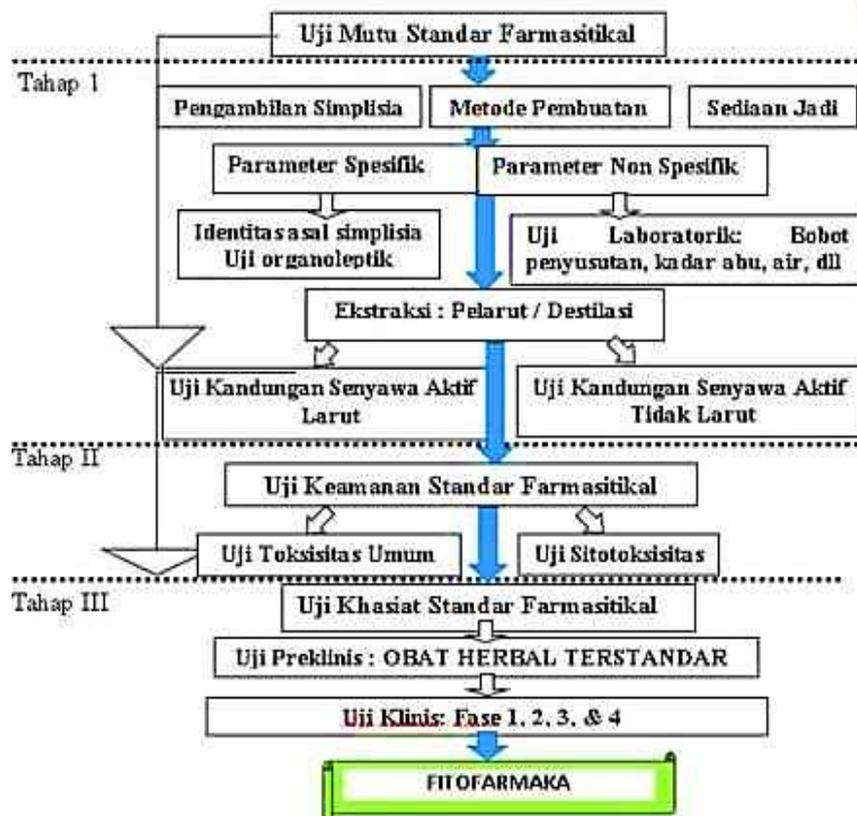
tidak tercemar bahan asing. Hal ini berarti secara kualitatif dan kuantitatif jamu tersebut diolah dari simplisia sebagaimana tertera pada pendaftaran jamu. Selain itu dalam ramuan jamu tidak diperbolehkan memasukkan zat berkhasiat lain.



**Gambar 4.** Logo Jamu (Kurniawan et.al., 2022).

#### **b. Herbal terstandar**

Obat Herbal Terstandar (Scientific based herbal medicine) adalah obat tradisional yang disajikan dari ekstrak atau penyarian bahan alam yang dapat berupa tanaman obat, binatang, maupun mineral untuk melaksanakan proses ini membutuhkan peralatan yang lebih kompleks dan berharga mahal, ditambah dengan tenaga kerja yang mendukung dengan pengetahuan maupun ketrampilan pembuatan ekstrak. selain proses produksi dengan teknologi maju, jenis ini pada umumnya telah ditunjang dengan pembuktian ilmiah berupa penelitian-penelitian pre-klinik seperti standart kandungan bahan berkhasiat, standart pembuatan ekstrak tanaman obat, standart pembuatan obat tradisional yang higienis, dan uji toksisitas akut maupun kronis.



**Gambar 5.** Prosedur jamu menuju obat OHT dan Fitofarmaka (Yuslianti et al., 2016).

### c. Fitofarmaka

Fitofarmaka (*Clinical based herbal medicine*) merupakan bentuk obat tradisional dari bahan alam yang dapat disejajarkan dengan obat modern karena proses pembuatannya yang telah tersandar, ditunjang dengan bukti ilmiah sampai uji klinik pada manusia. dengan uji klinik akan lebih menyakinkan para profesi medis untuk menggunakan obat herbal di sarana pelayanan kesehatan. Masyarakat juga bisa didorong untuk menggunakan obat herbal karena manfaatnya jelas dengan pembuktian secara ilmiah.



**Gambar 6.** Logo obat herbal fitofarmaka (Kurniawan *et al.*, 2022).

### **C. Ekstraksi**

Ekstraksi adalah kegiatan menarik kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dilakukan dengan pelarut cair (Depkes RI, 2000). Pemisahan tersebut didasarkan pada kemampuan larutan yang berbeda tiap komponennya sehingga diperlukan metode ekstraksi dengan pelarut tertentu dalam mengekstraksinya. Ekstraksi didasarkan pada prinsip perpindahan massa komponen zat ke dalam pelarut, dimana perpindahan mulai terjadi pada lapisan antar muka kemudian berdifusi masuk ke dalam pelarut.

Metode ekstraksi secara panas yang menggunakan air adalah sebagai berikut (Ditjen POM, 2000):

#### **a. Infusa**

Infusa adalah proses penyarian dengan menggunakan pelarut air pada temperatur 90° C selama 15-20 menit. Infusa dipersiapkan dengan cara merendam sampel dalam bejana, perlakuan ini dapat dilakukan pada sampel yang segar maupun dalam bentuk simplisia.

**b. Dekok**

Dekok adalah proses penyarian dengan menggunakan pelarut air pada temperatur 90° C selama 30 menit.

**c. Destilasi**

Pada metode ini, bahan yang akan disuling kontak langsung dengan air mendidih. Bahan tersebut mengapung diatas air atau terendam secara sempurna tergantung dari bobot jenis dan jumlah bahan yang disuling. Air dipanaskan dengan metode pemanasan yang biasa dilakukan, yaitu dengan panas langsung, mantel uap, pipa uap melingkar tertutup, atau dengan memakai pipa uap berlingkar terbuka atau berlubang.

Metode ekstraksi secara panas yang menggunakan pelarut organik adalah sebagai berikut (Najib, 2018):

**a. Digesti**

Digesti adalah cara maserasi dengan menggunakan pemanasan lemah, yaitu pada suhu 40°C – 50°C, hanya untuk simplisia yang zat aktifnya tahan terhadap pemanasan. Proses pemanasan pada sisitem penyarian dimaksudkan untuk meningkatkan efisiensi dari pelarut dalam menyari sampel.

**b. Refluks**

Cara ini termasuk cara ekstraksi berkesinambungan, bahan yang akan diekstraksi direndam dalam cairan penyari dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan pendinginan tegak, kemudian dipanaskan hingga mendidih cairan penyari akan menguap, uap tersebut diembunkan oleh

pendingin tegak dan turun kembali menyari zat aktif dalam simplisia. Simplisia yang biasa diekstraksi dengan metode ini yaitu simplisia yang mempunyai komponen kimia yang tahan terhadap pemanasan dan tekstur yang keras seperti akar, batang, biji dan herba. Serbuk simplisia atau bahan yang akan diekstraksi secara refluks ditimbang kemudian dimasukkan kedalam labu alas bulat dan ditambahkan pelarut organik sambil serbuk simplisia terendam kurang dari 2 cm di atas permukaan simplisia atau  $2/3$  dari volume labu, kemudian labu alas bulat dipasang kuat pada statif pada mantel pemanas atau *heating mantle*, kemudian kondensor dipasang pada labu alas bulat yang di kuatkan dengan klem dan satif. Aliran air dan pemanas dijalankan sesuai dengan suhu pelarut yang digunakan.

### **c. Soxhlet**

Soxhlet adalah metode ekstraksi untuk bahan yang tahan pemanasan dengan cara meletakkan bahan yang akan di ekstraksi dalam sebuah kantong ekstraksi (kertas sari) didalam sebuah alat ekstraksi dari gelas yang bekerja kontinu dengan pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik dan turun menyari simplisia dalam klongsong dan selanjutnya masuk kembali kedalam labu alas bulat setelah melewati pipa sifon.

Metode ekstraksi secara dingin adalah sebagai berikut (Najib, 2018):

**a. Maserasi**

Maserasi merupakan jenis ekstraksi sederhana karena pengerjaan hanya dilakukan dengan cara merendam bahan simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut dan adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka zat aktif (zat terlarut) ditarik keluar. Peristiwa tersebut terjadi berulang kali hingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar dan di dalam sel. Metode maserasi digunakan untuk penyarian simplisia yang mengandung zat aktif yang mudah larut dalam cairan penyari, tidak mengandung zat yang mudah mengembang dalam cairan penyari, tidak mengandung benzoin, tiraks dan lilin. Keuntungan dari metode ini adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Pada umumnya maserasi dilakukan dengan cara 10 bagian simplisia dengan derajat halus tertentu dimasukkan ke dalam suatu bejana, kemudian dituangi dengan 75 bagian penyari, ditutupi, dan dibiarkan selama 3 hari di tempat yang terlindung dari cahaya sambil sesekali diaduk. Setelah 3 hari endapan dipisahkan, ampas ditambahkan cairan penyari hingga di peroleh sari sebanyak 100 bagian.

## **b. Perkolasi**

Perkolasi merupakan proses penyarian simplisia yang dilakukan pada temperatur kamar dengan menggunakan pelarut yang selalu baru, jika penyarian sudah sempurna maka dihentikan penggunaan penambahan pelarut. Perkolasi dilakukan dalam wadah berbentuk silindris atau kerucut (perkolator), yang memiliki jalan masuk dan keluar yang sesuai. Bahan pengestraksi yang dialirkan secara terus menerus dari atas, akan mengalir turun secara lambat melintasi simplisia yang umumnya berupa serbuk kasar. Proses penyarian pada perkolasi memiliki beberapa tahap, diantaranya adalah tahap pelembapan bahan, tahap perendaman antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan atau penampungan ekstrak) terus menerus sampai diperoleh perkolat).

## **D. KLT-Densitometer**

### **1. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)**

#### **a. Uraian KLT**

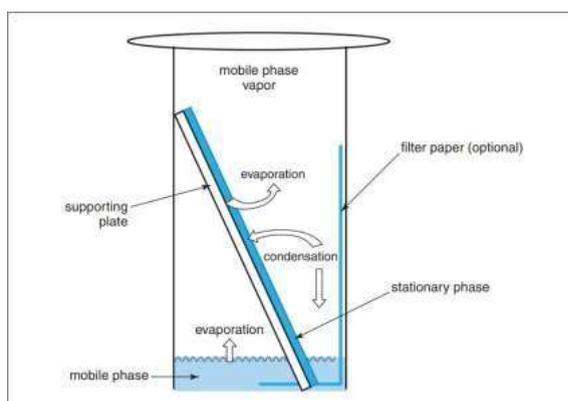
KLT adalah metode yang baik untuk memisahkan campuran yang berbeda polaritasnya. KLT merupakan metode kromatografi cair dimana sampel diberikan berbentuk spot kecil atau garis pada plat penyerap pada kaca, plastik atau plat logam. Fase gerak bermigrasi melalui fase diam melalui lubang kapiler, kadang dibantu oleh gravitasi tekanan. Fase gerak pada metode KLT dapat terdiri dari pelarut tunggal atau campuran pelarut organik. Saat ini telah banyak penyerap yang dapat digunakan antara lain

silica gel, selulosa, alumina, poliamida, penukar ion dan ikatan kimia yang dilapisi pada kaca atau polyester atau lembaran aluminium. KLT juga dapat dikembangkan menjadi fingerprinting kromatografi yang digunakan untuk identifikasi dan kontrol kualitas ekstrak tanaman. Keuntungan menggunakan KLT sebagai penentuan senyawa marker spesifik tanaman pada obat herbal: lebih sederhana, fleksibel, lebih cepat, kepekaan tertentu, dan preparasi sampel yang lebih sederhana.

#### **b. Prinsip KLT**

Penggunaan kromatografi lapis tipis, pelat kaca tipis yang dilapisi dengan aluminium oksida atau silika gel sebagai fase padat. Fase gerak adalah pelarut yang dipilih menurut sifat komponen dalam campuran. Prinsip KLT yaitu distribusi suatu senyawa antara fase padat (lapisan tipis) yang diterapkan ke pelat kaca atau plastik dan fase gerak berupa cairan atau eluen (eluting pelarut) yang bergerak di atas fase padatan. Sejumlah kecil senyawa atau campuran diterapkan ke titik awal tepat di atas bagian bawah Pelat KLT. Selanjutnya pelat KLT dikembangkan ke dalam *chamber* yang berisi pelarut atau campuran pelarut (eluen) dengan posisi kemiringan 30°. Selanjutnya komponen senyawa akan terdistribusi dan terpisah mengikuti kepolaran dari pelarut atau campuran pelarut berdasarkan prinsip *like dissolved like*. Semakin mirip sifat fisik senyawa ke fase gerak, maka akan semakin lama tetap berada dalam fase seluler. Fase seluler akan membawa senyawa yang paling larut di tempat terjauh dari pelat KLT. Senyawa yang kurang larut dalam fase seluler dan memiliki afinitas yang

lebih tinggi ke partikel pada pelat KLT maka akan tetap berada di bagian akhir (Bele *et al.*,2010). Berikut adalah gambaran pelat KLT dalam ruang pengembangan (*chamber*) yang diadaptasi dari (Cai Li *et al.*, 2018).



**Gambar 7.** Skema pengembangan pelat KLT (Nurhayati, 2020).

## 2. Densitometer

Densitometri merupakan salah satu dari metode analisa KLT kuantitatif. Penetapan kadar suatu senyawa dengan metode ini dilakukan dengan mengukur kerapatan bercak senyawa yang dipisahkan dengan cara KLT. Pada umumnya pengukuran kerapatan bercak tersebut dibandingkan dengan kerapatan bercak senyawa standar yang dielusi bersama-sama. Syarat-syarat untuk senyawa adalah murni, inert dan stabil. Metode densitometri mempunyai cara kerja yang sederhana dan cepat. Pada metode densitometri diperlukan adsorbens dan fase gerak yang murni. Untuk memperoleh hasil yang baik lazimnya digunakan adsorbens siap pakai yang telah mengalami prapencucian.

Alat densitometry mempunyai sumber sinar yang bergerak diatas bercak pemisahan pada lempeng kromatografi yang akan ditetapkan kadar

komponennya. Lazimnya lempeng itu digerakkan menyusuri berkas sinar yang berasal dari sumber sinar tersebut. Bercak yang kecil dan intensif akan menghasilkan suatu puncak kurva absorpsi yang sempit dan tajam, sebaliknya bercak yang lebar akan menghasilkan puncak kurva absorpsi yang melebar dan tumpul.

Teknik pengukuran dapat didasarkan atas pengukuran intensitas sinar yang diserap (absorbansi), intensitas sinar yang dipantulkan (reflektansi) atau intensitas sinar yang difluoresensikan (fluoresensi). Teknik pengukuran berdasarkan refleksi dimana sinar datang sebagian diserap dan sebagian lagi dipantulkan.

### **E. Validasi Metode Analisa**

Validasi dari suatu metode analisis adalah suatu seri percobaan laboratorium yang tujuannya untuk memastikan bahwa metode analisis yang akan divalidasi, beberapa parameternya memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Parameter yang harus dipenuhi menurut USP 24 adalah linearitas, akurasi, presisi, spesifitas, batas deteksi LoD dan batas kuantifikasi LoQ.

#### **a. Akurasi (Harmita, 2004)**

Ukuran yang menunjukkan kedekatan hasil analisis dengan nilai yang sebenarnya. Akurasi dihitung dengan persen rekovery, yang dilakukan dengan menambahkan sejumlah analit yang diketahui kadarnya pada sampel. Untuk analisis sediaan obat jadi sebaiknya % rekovery berkisar antara 98%-102%, tetapi angka (95%-105%) sudah cukup memadai untuk

suatu laboratorium QC di industri farmasi (Indrayanto, 1994). Untuk sampel bahan alam rentang akurasi yang dibolehkan antara 80-120% (Indrayanto, 1994).

**b. Presisi** (Harmita, 2004)

Suatu metode analisis menyatakan kedekatan hasil dari beberapa seri pengukuran dengan multiple sampel yang homogen dibawah kondisi tertentu. Presisi ada tiga tingkatan yaitu repeatabilitas, intermediate precision, dan reproduibilitas. Repeatabilitas menunjukkan presisi di bawah kondisi operasional yang sama dengan interval waktu yang pendek. Intermediate precision menggambarkan nilai presisi jika dilakukan pada laboratorium yang berbeda, waktu yang berbeda, operator yang berbeda, alat yang berbeda, dan lain-lain. Reprodusibilitas menggambarkan presisi antar laboratorium. Presisi dari suatu metode analisis biasanya dinyatakan dalam standar deviasi atau relatif standar deviasi (koefisien variasi) dari

suatu pengukuran :  $RSD = \frac{S}{X} \times 1000 \text{ ppt}$

$$CV = \frac{S}{X} \times 100\%$$

$RSD < 2 \text{ ppt}$  atau  $CV < 2\%$  dapat dikatakan metode tersebut memberikan presisi yang bagus.

**c. Batas deteksi (LoD)** (Harmita, 2004)

Batas deteksi merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang masih dapat terdeteksi. LoD dapat ditentukan dengan membandingkan signal yang terukur dari sampel yang mengandung analit konsentrasi

rendah dengan blanko dari sampel. Perbandingan atau rasio signal dan noise yang dapat diterima adalah 2:1 atau 3:1. Batas deteksi juga dapat dihitung secara statistik dengan garis linear dari kurva kalibrasi. Nilai pengukuran akan sama dengan nilai b pada persamaan linear  $y=bx+a$ , sedangkan simpangan blanko sama dengan simpangan baku residual atau  $Sy/x$  (Harmita, 2004).

$$Lod = \frac{3Sy/x}{slope}$$

**d. Batas Kuantifikasi (LoQ)** (Harmita, 2004)

Batas kuantifikasi merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat diukur secara kuantitatif dengan akurasi dan presisi yang sesuai. LoQ dapat ditentukan dengan cara yang sama dengan LoD. Rasio untuk LoQ antar signal dengan noise yaitu 10:1. Batas kuantifikasi juga dapat dihitung secara statistik dengan garis regresi linier dari kurva kalibrasi. Nilai pengukuran akan sama dengan nilai b pada persamaan garis linier  $y=bx+a$ , sedangkan simpangan blanko sama dengan simpangan baku residual atau  $Sy/x$  (Harmita, 2004).

$$Lod = \frac{10Sy/x}{slope}$$

**e. Lineritas** (Harmita, 2004)

Lineritas dari suatu prosedur analisis adalah kemampuan (dalam range yang diberikan) untuk menunjukkan hasil analisis secara langsung dan proporsional dengan konsentrasi jumlah analit dalam sampel.

Penentuan linieritas minimal dilakukan dengan 5 konsentrasi. Linieritas harus diuji untuk membuktikan adanya hubungan linier antara konsentrasi analit dan respon detector. Sebagai parameter adanya hubungan linier atau tidak digunakan koefisien korelasi ( $r$ ) pada analisis regresi linier  $y = a + bx$ . Parameter lain yang ditentukan untuk mengevaluasi linieritas menurut adalah deviasi rata – rata dari garis regresi ( $S_y$ ), standar deviasi fungsi ( $S_{X0}$ ) dan koefisien variasi dari fungsi ( $V_{X0}$ ), dimana harganya tidak boleh melebihi 5%, parameter tersebut dapat dihitung dengan rumus:

$$\sqrt{\frac{\sum(y_1 - \hat{y}_1)^2}{n - 2}}$$

Dimana  $\hat{y}_1 = a + b_x$

$$S_{x0} = \frac{S_y}{b}$$

$$V_{x0} = \frac{S_{x0}}{\bar{X}} \times 100\%$$

## F. Kajian Sistematis

Kajian sistematis adalah suatu desain penelitian yang dilakukan untuk mengevaluasi, mengidentifikasi dan interpretasi, terhadap semua hasil riset yang berarti dan berhubungan dengan pertanyaan riset tertentu, masalah tertentu, atau kejadian yang menarik perhatian. Studi sendiri (*individual study*) merupakan bentuk studi primer (*primary study*), sedangkan kajian sistematis adalah studi sekunder (*secondary study*). Untuk melakukan penegasan berbagai hasil penelitian yang relevan, perlu

dilakukan kajian sistematis sehingga bukti yang disajikan kepada penentu kebijakan menjadi lebih komprehensif dan berimbang. Tinjauan sistematis sering disebut iktisar, merupakan studi ilmiah yang dapat digunakan untuk menilai, meringkas, dan mengomunikasikan hasil dan implikasi dari sejumlah penelitian. Pentingnya tinjauan sistematis karena meringkas sejumlah besar informasi kesehatan berbasis penelitiandan meminimalkan risiko bias. Tinjauan sistematis berkontribusi memecahkan masalah klinis.

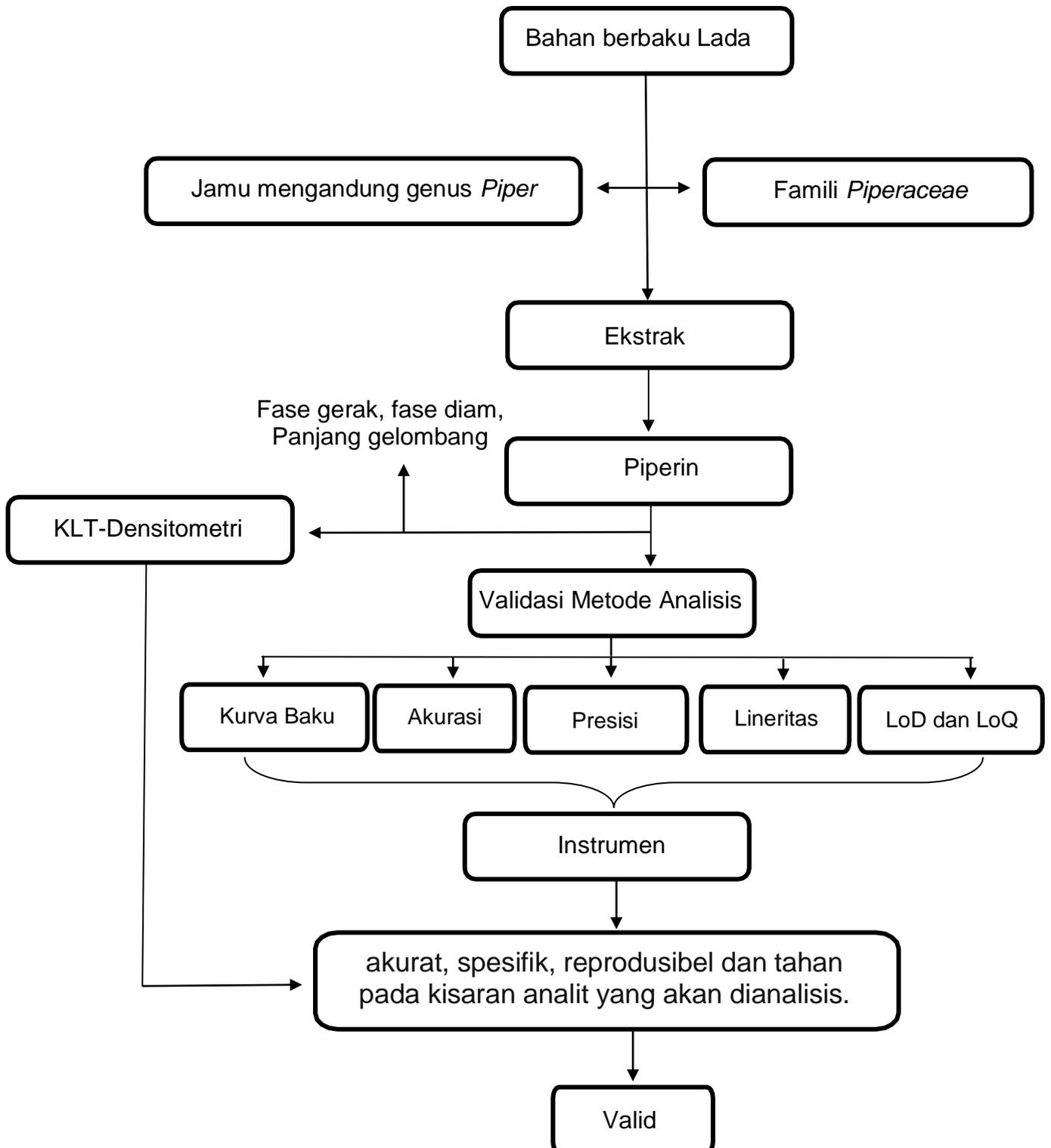
Karakteristik tinjauan sistematis antara lain:

1. Memiliki tujuan yang jelas dengan kriteria kelayakan dan relevansi yang telah ditentukan untuk studi.
2. Penelusuran dilakukan dengan teliti yang dirancang untuk menemukan semua studi yang memenuhi syarat.

Tahapan dalam proses tinjauan sistematis :

1. Menentukan pertanyaan penelitian yang jelas
2. Menentukan kriteria inklusi
3. Studi identitas dengan strategi pencarian
4. Abstrak & menilai informasi secara kritis
5. Mengumpulkan informasi secara sistematis
6. Membuat kesimpulan
7. Melaporkan hasil yang diketahui dan tidak diketahui Perbedaan antara kajian sistematis dan kajian tradisional.

### G. Kerangka Teori



## H. Kerangka Konsep

