

## REVIEW ARTIKEL ANALISIS KANDUNGAN SILDENAFIL SITRAT DALAM SEDIAAN CAIR JAMU KUAT DENGAN METODE KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI

Fawandi Fuad Alkindi<sup>1</sup>, Kusuma Hendrajaya<sup>2</sup>, Tariq Hasan Fadhil<sup>3</sup>

<sup>(1,2,3)</sup>Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Surabaya

Email : <sup>1)</sup>[alkindifawandi@staff.ubaya.ac.id](mailto:alkindifawandi@staff.ubaya.ac.id)

<sup>2)</sup>[kusuma\\_hendrajaya@staff.ubaya.ac.id](mailto:kusuma_hendrajaya@staff.ubaya.ac.id)

<sup>3)</sup>[tahafeas@gmail.com](mailto:tahafeas@gmail.com)

### ABSTRAK

Sebagian masyarakat Indonesia memilih mengkonsumsi sediaan sildenafil sitrat yang dijual dipasaran untuk mengatasi disfungsi ereksi. Berkembangnya obat tradisional, masyarakat cenderung memilih mengonsumsi obat tradisional daripada obat sintetik. Perkembangan minat masyarakat yang besar terhadap produk jamu penambah stamina sering disalahgunakan produsen jamu yang dalam menambahkan bahan kimia obat (BKO) dimana dalam pemakaian jangka panjang menyebabkan toksisitas, salah satu BKO yang sering disalahgunakan adalah sildenafil sitrat yang penggunaannya harus dengan pengawasan dokter serta dalam dosis yang tepat agar tidak menimbulkan toksisitas. *Review* artikel ini bertujuan untuk menjawab permasalahan pada penerapan identifikasi sildenafil sitrat pada sediaan cair jamu kuat dengan menggunakan metode KCKT. Penerapan penelitian menggunakan metode naratif dari hasil pengelompokan data-data *review* artikel yang sejenis sesuai dengan kriteria jurnal yang ditetapkan. Hasil *review* yang diperoleh sebanyak 8 artikel yang ditemukan yaitu metode KCKT dapat digunakan untuk mengidentifikasi kandungan bahan kimia obat sildenafil sitrat dalam sediaan cair jamu kuat dengan preparasi sampel menggunakan pelarut metanol, air, dan asetonitril dan mengandung buffer asam format 0,1 % kemudian dilakukan vortex dan ultrasonik dan sistem KCKT yang digunakan yaitu Fase gerak A (Acetonitrile):Fase gerak B (20 mmol/L ammonium acetate, 0.2% formic acid dan 10 mmol/L triethylamine) dengan elusi secara gradien Laju aliran di set 1,0 ml/menit, volume injeksi 5 µL, suhu kolom diset 30°C dan pada panjang gelombang 292 nm.

**Kata Kunci:** Analisis, Sildenafil Sitrat, Obat Herbal, KCKT, Sediaan Cair

### ABSTRACT

*Most Indonesian people choose to consume sildenafil citrate to treat erectile dysfunction. Nowadays Indonesian people tend to prefer to consume traditional medicine rather than synthetic medicine. The increasing of public interest in herbal aphrodisiacs products is often misused by industry which adds medicinal chemicals. This chemicals causes toxicity in the long term used, one of the medicinal chemical that is often misused is sildenafil citrate. Sildenafil citrate for its use must be under a doctor's supervision and in the right dosage so as not to cause toxicity. This review article aims to answer problems in the*

*sildenafil identification citrate in oral liquid herbal aphrodisiacs products using the HPLC. It's a narrative method based on the results of grouping data from the review of similar articles which match the criteria. It's results 8 articles found, namely the HPLC method can be used to identify the chemical content of the drug sildenafil citrate in oral liquid herbal aphrodisiacs products preparations with sample preparation using methanol, water, and acetonitrile solvents and containing 0.1% formic acid buffer then vortexed. and the ultrasonic and HPLC system used were mobile phase A (acetonitrile): mobile phase B (20 mmol / L ammonium acetate, 0.2% formic acid and 10 mmol / L triethylamine) with gradient elution Flow rate set at 1.0 ml / minutes, the injection volume is 5  $\mu$ L, the column temperature is set to 30°C and at a wavelength of 292 nm.*

**Key Words:** Analysis, Sildenafil Citrate, Herbal, HPLC, Oral Liquid

## PENDAHULUAN

Disfungsi ereksi didefinisikan sebagai ketidakmampuan untuk mencapai atau mempertahankan ereksi yang cukup untuk mencapai kepuasan aktivitas seksual. Disfungsi ereksi juga merupakan masalah penting di seluruh dunia yang dialami hampir setengah dari pria diatas usia 40 tahun. Menurut penelitian *Asian Journal of Andrology* prevalensi disfungsi ereksi pada usia 20-29 tahun sebesar 15,1%, usia 30-39 tahun sebesar 29,6%, sebesar 40,6% untuk usia 40-49 . Sedangkan usia 50-59 tahun sebesar 54,3% dan 70% untuk usia 60-69 tahun (Park, Hwang and Kim, 2011).

Obat tradisional atau yang lebih dikenal sebagai jamu yaitu bahan alam yang disediakan secara tradisional. Jamu dibuat dalam bentuk serbuk seduhan, pil, dan cairan yang berisi seluruh bahan tanaman yang menjadi penyusun jamu tersebut dan digunakan secara tradisional. Jamu penambah stamina pria atau lebih dikenal dengan istilah jamu kuat pria merupakan salah satu jamu yang dikonsumsi oleh masyarakat untuk mengatasi disfungsi ereksi. Penggunaan jamu secara umum tidak dapat memberikan efek penyembuhan seketika seperti penggunaan obat kimia tetapi memerlukan selang waktu tertentu untuk dapat menimbulkan efek yang diinginkan. Pengetahuan ini sering tidak dimengerti oleh masyarakat sehingga banyak dimanfaatkan oleh industri jamu yang tidak bertanggungjawab dengan cara mencampurkan Bahan Kimia Obat (BKO) ke dalam jamu kuat pria.

BKO yang teridentifikasi sering dicampur dalam jamu kuat pria yaitu sildenafil sitrat. Hal ini dibuktikan dengan temuan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) pada *public warning* tahun 2017 ditemukan sebanyak 39 obat tradisional mengandung BKO dan 28 (72%) diantaranya tidak memiliki izin edar dari BPOM. BKO dari obat tradisional tersebut antara lain adalah sildenafil dan turunannya (BPOM RI, 2017). Sildenafil sitrat sendiri merupakan obat yang diindikasikan untuk disfungsi ereksi dan hipertensi arteri pulmonal. Obat ini umum dikenal dengan nama Viagra dan paling dominan digunakan sebagai obat disfungsi ereksi pada pria. Sildenafil dan turunannya termasuk golongan obat keras yang hanya boleh digunakan sesuai petunjuk dokter. Jika digunakan secara tidak tepat, bahan kimia obat ini dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan, seperti kehilangan penglihatan dan pendengaran, *stroke*, serangan jantung, bahkan kematian (BPOM RI, 2015).

Metode KCKT banyak digunakan untuk analisis kandungan sildenafil dikarenakan mempunyai tingkat selektifitas dan ketelitian yang tinggi. Banyak masalah atau pertanyaan yang timbul terkait penerapan metode KCKT untuk identifikasi senyawa sildenafil sitrat pada sediaan cair jamu kuat seperti teknik preparasi sampel dan sistem KCKT yang sesuai pada sediaan cair jamu kuat. Oleh sebab itu agar masalah atau pertanyaan tersebut dapat diidentifikasi dan dianalisa serta dikaji dengan baik, maka metode penelitian yang digunakan adalah metode *Literature Review* atau review artikel. Review artikel merupakan metodologi penelitian yang dilakukan untuk mengumpulkan dan mengevaluasi penelitian yang terkait pada fokus topik tertentu (Lusiana and M. Suryani, 2014).

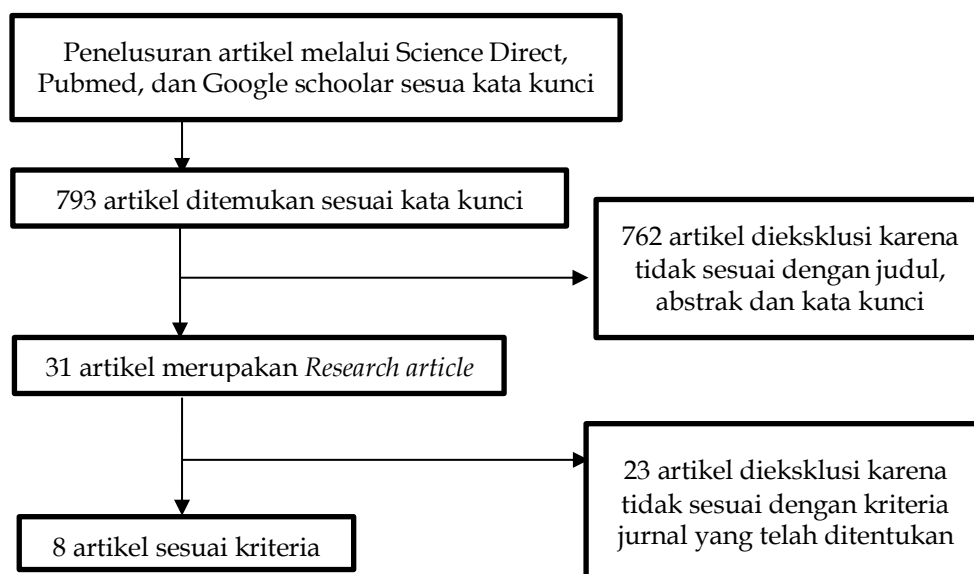
Review artikel dilakukan untuk berbagai tujuan, diantaranya digunakan untuk mengidentifikasi, mengkaji, mengevaluasi dan menafsirkan semua penelitian yang tersedia dengan bidang topik fenomena menarik dengan pertanyaan penelitian tertentu yang relevan. Selain itu metode penelitian review artikel memiliki banyak keuntungan diantaranya dapat digunakan pada hampir kesemua topik, dapat memberikan informasi yang baik dalam menggambarkan sesuatu lebih dalam dengan mudah dan efisien. Dapat mengumpulkan data dalam jumlah besar dan menimalkan biaya (Lusiana and M. Suryani, 2014). Dari latar belakang diatas maka akan dilakukan penelitian menggunakan metode

*Literature Review* untuk mengidentifikasi dan menjawab permasalahan pada penerapan identifikasi sildenafil sitrat pada sediaan cair jamu kuat dengan menggunakan metode KCKT.

## METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah penelitian kepustakaan (*literature review*), dimana data-data atau bahan-bahan yang digunakan untuk menyelesaikan penelitian didapatkan dari berbagai informasi kepustakaan baik berupa buku, ensiklopedi, jurnal ilmiah, atau dokumen lain, yang didapatkan dari penelusuran elektronik maupun secara manual. Adapun jenis *literature review* yang digunakan adalah *narrative review (traditional review)*, yaitu suatu kajian yang menguraikan memberikan penjelasan, menilai, dan membahas secara kritis serta merangkum literatur yang relevan dengan topik yang diteliti, namun cara pengumpulan faktanya dan teknik sintesisnya tidak menggunakan pendekatan metodologi ilmiah sebagaimana *systematic review* atau *meta-analysis* (Siswanto, 2010) .

**Sumber Data Penelitian-** Sumber data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder. Sumber data sekunder yang dimaksud berupa laporan ilmiah primer atau asli yang terdapat di dalam artikel atau jurnal (tercetak dan/atau non-cetak) terkait dengan analisis senyawa sildenafil sitrat pada sediaan cair jamu kuat.



Gambar 1. Diagram Alur Searching

**Metode Pengumpulan Data Penelitian-**Metode pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode dokumentasi. Metode dokumentasi merupakan metode pengumpulan data dengan cara dokumentasi, yaitu mempelajari dokumen yang berkaitan dengan seluruh data yang diperlukan dalam penelitian (Sukardi, 2003). Metode dokumentasi pada penelitian ini diawali dengan pencarian atau penggalian data dari literatur yang terkait dengan analisis senyawa sildenafil sitrat pada sediaan cair jamu kuat. Literatur elektronik diperoleh dari berbagai sumber database yaitu *Science Direct, Pubmed, dan Google scholar*. Hasil penelusuran literatur kemudian dicatat dan dikelompokkan dalam sebuah tabel untuk selanjutnya dilakukan analisis.

**Prosedur Penelitian-** Mendokumentasikan dan mengelompokkan hasil pencarian data pada sebuah tabel, dimana data dikelompokkan berdasarkan sub topik penelitian dan kata kunci seperti "*HPLC*", "*herbal medicine*" , "*sildenafil*", "*Oral solution*", kemudian melakukan skrining dan analisis data, kemudian memisahkan literatur yang tidak sesuai dengan kriteria penelitian yang dapat dilihat pada diagram alur *searching* kemudian dianalisis menggunakan metode naratif dengan mengelompokkan data-data hasil *review* yang sejenis sesuai dengan hasil yang digunakan untuk menjawab kebutuhan metode yang akan dipakai pada penelitian.

**Tabel 1. Kriteria Jurnal**

	Kriteria
Tema Jurnal	Analisis kandungan sildenafil sitrat dalam jamu kuat dengan metode KCKT
Bahasa	Bahasa Indonesia, Bahasa Inggris
Jenis Jurnal	<i>Original Article / Research Article</i>
Subjek Sampel	Jamu ( diutamakan bentuk sediaan jamu cair)

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil Penelusuran Sub Topik Preparasi Sampel

Sediaan cair jamu kuat mengandung banyak senyawa yang terkandung termasuk senyawa yang dicurigai yaitu sildenafil sitrat, maka dari itu diperlukan preparasi sampel dengan tujuan untuk memisahkan sildenafil sitrat dari matriks sampel yang sangat kompleks, memekatkan analit sehingga dapat dianalisis dengan instrumen yaitu Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Berdasarkan 8 artikel yang ditemukan hanya 6 artikel yang memiliki preparasi sampel jamu kuat dengan bentuk sediaan cair atau larutan oral.

**Tabel 2. Hasil review artikel mengenai preparasi sampel**

Referensi	Preparasi Sampel						
	Pelarut	Vortex	Ultrasonik	Sentrifugasi	evaporasi	Sentrifugasi 2	Vortex 2
Shi shi (2020)	metanol	-	10 menit	-	-	-	-
Philippe Lebela (2014)	metanol: air: asetonitril (70:20:10) mengandung asam format 0,1 %.	2 menit	10 menit	-	-	-	3 menit
Feng Shi (2013)	asetonitril : air (50:50)	1 menit	15 menit	5000 rpm, 15 menit	-	-	-
Maciej J. Bogusz (2006)	diklorometan : isopropanol (9:1)	-	-	3000 xg, 5menit	Nitrogen 37 °C.	16000 xg, 3menit	-
Qiongli n Liang (2006)	methanol: water: TFA (78:22:0.1)	-	10 menit	8000 rpm, 10 menit	-	-	-
Xiaolan Zhu (2005)	metanol	-	-	-	-	-	-

Kelarutan sildenafil sitrat menurut *European Pharmacopeia* yaitu sedikit larut dalam air dan metanol, praktis tidak larut dalam heksana (*European Pharmacopoeia*, 2013). Pelarut lain yang digunakan selain metanol yaitu asetonitril, asetonitril merupakan pelarut lain yang sangat umum digunakan

pada KCKT fase terbalik dimana pelarut ini memiliki polaritas sedang, akseptor ikatan hidrogen yang lemah, dan kemampuan donor yang sangat lemah dibandingkan dengan metanol, tetapi biasanya bertindak sebagai eluen yang lebih kuat dari metanol (Serban C. Moldoveanu, 2013). Pada penelitian yang dilakukan Maciej J. Bogusz (2006) digunakan pelarut diklorometan dan isopropanol sebagai preparasi sampel hal ini dikarenakan penelitian yang dilakukan tidak hanya mengekstraksi sildenafil sitrat atau golongan PDE-5 inhibitor namun juga senyawa-senyawa obat lainya dengan total 60 senyawa obat, termasuk senyawa yang sukar larut dalam pelarut polar seperti paracetamol, prednisone, prednisolone. Diklorometan dan isopropanol merupakan pelarut non polar dengan tingkat polaritas atau indeks polaritas yaitu 3,1 dan 3,9 (Sarker, latif dan Grey, 2006). Berdasarkan uraian diatas penggunaan pelarut metanol, air dan asetonitril lebih disarankan untuk preparasi sediaan sampel cair jamu kuat.

Menurut European Medicines Agency (EMA) kelarutan sildenafil sitrat bergantung pada pH, kelarutan sildenafil sitrat menurun seiring dengan meningkatnya pH dengan pH range berkisar antara 3,7 dan 3,8 (European Medicines Agency, 2009). Berdasarkan hal tersebut penambahan buffer asam format 0,1 % (pH 2.7) pada penelitian Philippe Lebel (2014) dan buffer *trifluoroacetic acid* (TFA) 0,1 % (pH 2.0) pada penelitian Qionglin Liang (2006) ditujukan untuk membuat pH menjadi lebih asam dan menjaga pH tetap asam juga digunakan untuk meningkatkan kelarutan sildenafil sitrat dalam pelarut sehingga akan mudah dipisahkan dari matriks yang lain yang terkandung dalam sampel sediaan cair jamu kuat.

Terdapat beberapa teknik atau perlakuan yang dilakukan pada preparasi sampel yaitu vortex, ultrasonik, sentrifugasi, dan evaporasi. Vortex mixer berfungsi menghomogenkan sampel-sampel tertentu yang terdiri dari dua cairan atau lebih dalam suatu wadah, tetapi besaran volume yang bisa diproses cukup kecil jika dibandingkan dengan alat penghomogen lainnya (Alifah Nur, 2015). Ekstraksi ultrasonik atau sonikasi merupakan ekstraksi yang memanfaatkan gelombang ultrasonik 20-40 kHz yang dihasilkan oleh transduser piezoelektrik digunakan dengan tujuan untuk mempercepat laju ekstraksi dengan cara

menciptakan getaran-getaran yang menyebabkan terjadinya pemecahan partikel secara mekanik (Satinder Ahuja, 2005). Teknik sentrifugasi dalam preparasi sampel pada metode KCKT perlu dilakukan meskipun sampel mungkin tampak benar-benar larut hal ini bertujuan untuk menghilangkan partikel yang dapat merusak injektor atau menyumbat kolom (Slack, G.C, 2008). Evaporasi merupakan suatu proses penguapan sebagian pelarut. Evaporasi pada sampel kadang-kadang diperlukan untuk meningkatkan konsentrasi analit atau untuk menghilangkan pelarut dari proses ekstraksi, yang mungkin tidak sesuai dengan fase gerak pada KCKT (Satinder Ahuja, 2005).

Dari beberapa aspek yang telah disebutkan terdapat 2 artikel yang menggunakan pelarut metanol atau asetonitril, menggunakan larutan buffer dan menggunakan teknik ekstraksi sampel seperti ultrasonik dan sentrifugasi untuk preparasi sampel dengan sediaan cair jamu kuat yaitu penelitian yang dilakukan oleh Philippe Lebel (2014) dan Qionglin Liang (2006). Namun pada artikel penelitian Qionglin Liang (2006) tidak dilengkapi dengan validasi metode terutama dari perolehan kembali (*recovery*). Perolehan kembali merupakan indikator proses ekstraksi yang telah dilakukan karena menggambarkan respon senyawa dalam sampel dengan setelah proses ekstraksi. Dari alasan tersebut dipilih artikel yang dilakukan oleh Philippe Lebel (2014) untuk preparasi sampel sediaan cair jamu kuat.

**Hasil Penelusuran Sub Topik Metode KCKT-** dari 8 artikel 6 artikel menggunakan metode KCKT dengan beragam detektor yaitu UV, UV/PDA, ESI-MS, dan ESI-MS/MS. Dimana semua detektor tersebut dapat digunakan untuk deteksi dan analisis sildenafil sitrat, namun dalam penelitian ini berfokus pada detektor UV karena merupakan detektor yang direkomendasikan menurut USP (2018) selain itu detektor UV merupakan detektor yang paling luas digunakan karena sensitivitas dan reproduksibilitasnya yang tinggi serta mudah operasinya (Gandjar & Rohman, 2010). Berdasarkan 6 artikel yang menggunakan metode KCKT hanya 3 artikel yang menggunakan detektor UV .



**Tabel 3. Hasil review artikel mengenai spesifikasi KCKT, detektor dan kolom**

Referensi	Spesifikasi		
	KCKT	Detektor-UV	Kolom
Xiaolan Zhu (2005)	Waters Alliance 2695 (Milford,USA)	Waters 2487 dual absorbance	kolom 5 µm C-18 silica
Eiichi Mikami (2002)	shimadzu CLASS-VP (Kyoto, Japan)	photo-diode-array	kolom wakosil 5C18 ( 5 µm, 4,6 mm x 150 mm)
Samuel R. Gratz (2004)	Agilent 1100 series (Waldbronn, Germany)	UV-visible	kolom kromasil C4 (4,6 mm x 25 cm)

**Tabel 4. Hasil review artikel mengenai sistem KCKT**

Referensi	Sistem KCKT						
	Fase gerak	Elusi	Laju Aliran	Volume Injeksi	Suhu Kolom	Panjang Gelombang	RT
Xiaolan Zhu (2005)	Fase gerak A (Acetonitrile) Fase gerak B (20 mmol/L ammonium acetate, 0.2% formic acid dan 10 mmol/L triethylamine )	gradien	1,0 ml/menit	5 µL	30°C	292 nm	7,9
Eiichi Mikami (2002)	water/methano/acetonitrile/triethylamine (580:250:170:1) dan disesuaikan pH 3.0 dengan asam fosfat	isokratik	1,0 ml/menit	-	40°C	280 nm	11,5
Samuel R. Gratz (2004)	water/acetonitrile/buffer (68:28:4) buffer pH 4.5 dibuat dari 0,5 M KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> atau 0,01 M diethylamine	isokratik	1.5 ml/menit	-	-	230 nm	11,57

**Tabel 5. Hasil review artikel mengenai validasi metode**

Referensi	Validasi Metode					
	Linieritas	Range	LOD	LOQ	Presisi	Akurasi
Xiaolan Zhu (2005)	r <sub>2</sub> = 0,9998	0,8-80 ppm	0,80	3,00	RSD = <2%	94,0% - 106,1%
Eiichi Mikami (2002)	r <sub>2</sub> = >0,999	7,3-145.4 ppm	-	-	RSD = 0,8%	-
Samuel R. Gratz (2004)	r <sub>2</sub> = 0,9999	50-125 ppm	-	-	-	96% -103%

Secara umum detektor pada KCKT terbagi menjadi dua yaitu universal yang mampu mendeteksi zat secara umum, tidak spesifik dan tidak bersifat selektif misalnya detektor indeks bias dan dektektor spektrofotometri massa. Sedangkan

detektor spesifik, hanya mendeteksi analit secara spesifik dan selektif, misalnya detektor UV-Vis, elektrokimia dan fluoresensi (Gritter, *et.al*, 1991). terdapat 3 spesifikasi detektor-UV yang digunakan yaitu UV-Visible ,Waters 2487 dual absorbance, dan Photo-dioda-array (PDA). Detektor UV-VIS memiliki penyerapan cahaya dalam panjang gelombang antara 180-800 nm (L.C. Passos, 2019). Detektor Waters 2487 dual absorbance dimana detektor ini dapat membaca dua panjang gelombang dari 190 hingga 700 nm (Waters, 2000). Sedangkan detektor PDA merupakan detektor UV *multiwavelength* dimana detektor ini dapat membaca panjang gelombang dalam beberapa titik secara bersamaan dari 190 hingga 600 nm dalam waktu sekitar 10 msec (Zarrin Es'haghi, 2011). Menurut penelitian Eiichi Mikami sildenafil sitrat memiliki dua panjang gelombang maksimum yaitu 224 nm dan 293 nm (Eiichi Mikami, 2002), sedangkan menurut USP panjang gelombang untuk sildenafil sitrat yaitu 290 nm (USP, 2018) Ketiga detektor dapat dipakai untuk analisis sildenafil sitrat karena panjang gelombang maksimal sildenafil sitrat masuk rentang dari ketiga detektor tersebut.

Sedangkan untuk pemilihan kolom berdasarkan tabel 4.2 terdapat 2 jenis kolom yang digunakan yaitu tipe kolom C18 dan C4. Kolom C18 merupakan kolom paling non polar yang memiliki gugus oktadecyl yang terikat pada polimer. Ini dirancang untuk memberikan retensi fase terbalik yang baik, dengan selektivitas yang mirip dengan octadecyl silane. Sedangkan kolom C4 kelompok ini memiliki gugus butil pendek yang terikat pada permukaan polimer. Kolom C18 dan C4 dapat digunakan pada KCKT fase terbalik (Sigma-Aldrich Co, 2006). Berdasarkan penjelasan tersebut penggunaan kolom C18 lebih disarankan karena memberikan waktu retensi dan selektivitas yang baik dripada kolom C4.

Sistem KCKT yang digunakan meliputi fase gerak, elusi, laju aliran, volume injeksi, suhu kolom, panjang gelombang yang dipakai dan *retension time* (RT). Sistem KCKT yang dilakukan merupakan fase terbalik dengan fase gerak yang mengandung air, metanol, dan asetonitril. Secara umum, kombinasi air / asetonitril merupakan kombinasi yang sering digunakan, terutama untuk senyawa yang mengandung cincin aromatik dan untuk kontrol pH digunakan kisaran pH 2 - pH 13 (Sigma-Aldrich Co, 2006). Fase gerak yang digunakan yaitu

perbandingan antara asetonitril, air, metanol dan larutan buffer. Adapun penambahan triethylamine pada fase gerak digunakan untuk memperbaiki bentuk puncak (*peak*) dalam analisis KCKT fase terbalik dari senyawa dasar yang dipilih (Eiichi Mikami, 2002). Hal ini dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Xiaolan Zhu (2005) dalam penelitiannya dilakukan penambahan 5, 10, 15, 25, dan 50 mmol/L triethylamine dan ditemukan bahwa ketika 10 mmol/L triethylamine digunakan, puncak dari sildenafil, vardenafil dan tadalafil meningkat tajam dan relatif simetris. Ketika konsentrasi triethylamine lebih tinggi digunakan, bentuk puncak yang dihasilkan tidak meningkat lagi (Xiaolan Zhu, 2005). Triethylamine pada fase gerak untuk identifikasi sildenafil sitrat ini juga digunakan oleh USP 41 dengan konsentrasi 0,7% (USP, 2018).

Terdapat 3 penggunaan larutan buffer yaitu buffer pH 7,0 dari campuran 20 mmol/L amonium acetate dan 0,2% asam format, buffer asam fosfat dengan pH 3,0 dan buffer dengan pH 4,5 dibuat dari 0,5 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Jika dilihat dari kontrol pH menurut kolom ketiga buffer tersebut dapat digunakan karena kolom C18 dan C4 memiliki kontrol pH 2 - pH 13. Namun menurut penelitian yang dilakukan oleh Ida Fejos (2014) efek pH dalam fase gerak senyawa PDE-5 inhibitor termasuk sildenafil sitrat dipelajari dalam kisaran 2,7 hingga 7,0 menggunakan campuran amonium asetat dan asam asetat bahwa peningkatan pH menghasilkan peningkatan bentuk puncak yang tinggi dan tajam (Ida Fejos, 2014). Sehingga pemilihan buffer ammonium asetat dengan pH 7,0 lebih disarankan untuk senyawa PDE-5 inhibitor termasuk sildenafil sitrat. Suhu yang digunakan yaitu 30 °C dan 40 °C dimana keduanya masih dalam rentang suhu kolom C18 maupun C14 yaitu dari 4 °C hingga 60 °C (Sigma-Aldrich Co, 2006). Untuk pemilihan panjang gelombang berdasarkan tabel 4.2 panjang gelombang yang digunakan yaitu 292 nm, 280 nm dan 230 nm. Ketiga panjang gelombang tersebut sesuai dengan teori dimana sildenafil sitrat memiliki dua daerah panjang gelombang maksimum yaitu 224 nm dan 293 nm (Eiichi Mikami, 2002). sedangkan menurut USP panjang gelombang yang direkomendasikan untuk identifikasi sildenafil sitrat yaitu 290 nm (USP, 2018). Jika dilihat berdasarkan *Retention Time* (RT) panjang gelombang 293 nm memiliki retensi yang lebih cepat

diantara yang lain yaitu sebesar 7,9. Selain itu jika dilihat dari RT elusi gradien lebih baik yaitu sebesar 7,9 daripada elusi isokratik sebesar 11,57 dan 11,5.

Validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduusibel dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisis, yang meliputi linieritas, range, LOD, LOQ, Presisi dan Akurasi. Berdasarkan tabel 4.4 didapatkan persamaan kurva dari 3 artikel yaitu artikel xiaolan zhu (2005) memiliki  $r^2$  sebesar 0,9998, Eiichi Mikami  $r^2$  sebesar 0,999, Samuel R. Gratz (2004)  $r^2$  sebesar 0,9999 ketiga penelitian memiliki linieritas yang baik karena persamaan kurva yang didapat memiliki koefisien korelasi  $r > 0.995$  atau  $r^2 > 0.990$  (AOAC, 2013). Untuk rentang atau jarak antara level terbawah dan teratas dari metode analisis yang telah dipakai beragam pada penelitian Xiaolan Zhu (2005) memiliki rentang 0,8-80 ppm, pada penelitian Eiichi Mikami (2002) memiliki rentang 7,3-145,5 ppm, dan penelitian Samuel R. Gratz (2004) memiliki rentang 50-125 ppm. Sedangkan pada parameter LOD dan LOQ hanya penelitian Xiaolan Zhu (2005) yang terdapat datanya yaitu sebesar 0,80 dan 3,00. Untuk presisi yang terdapat datanya yaitu pada penelitian Xiaolan Zhu (2005) dan Eiichi Mikami (2002) dimana keduanya memiliki tingkat presisi yang baik yaitu  $RSD < 2\%$ . Sedangkan untuk akurasi hanya penelitian Xiaolan Zhu (2005) dan Samuel R. Gratz (2004) yang memiliki data akurasi dan keduanya memiliki tingkat akurasi yang baik yaitu berkisar antara 94%-106,1% dan 96%-103%. Dari semua parameter validasi metode penelitian Xiaolan Zhu (2005) merupakan penelitian dengan metode validasi yang paling baik.

Berdasarkan aspek-aspek yang telah dijelaskan diatas dari 3 artikel yang direview terdapat 1 artikel yang sesuai untuk digunakan sebagai acuan untuk identifikasi bahan kimia obat sildenafil sitrat dalam sediaan cair jamu kuat pada metode KCKT yaitu penelitian yang dilakukan oleh Xiaolan Zhu (2005).

## **SIMPULAN**

Dari hasil *review artikel* dengan 8 jurnal yang telah dilakukan oleh penulis didapatkan kesimpulan yaitu kondisi KCKT yang optimal untuk melakukan analisis kandungan sildenafil sitrat pada sediaan cair jamu kuat adalah dengan Sistem KCKT yang digunakan yaitu Fase gerak A (Acetonitrile):Fase gerak B (20

mmol/L ammonium acetate, 0.2% formic acid dan 10 mmol/L triethylamine ) dengan elusi secara gradien pada 10 menit pertama (35:65), 5 menit berikutnya (80:20), 5 menit lagi untuk maintain (80:20), dan 5 menit terakhir untuk membersihkan kolom (100:0). Laju aliran di set 1,0 ml/menit, volume injeksi 5 µL, suhu kolom diset 30°C dan pada panjang gelombang 292 nm. Serta preparasi sampel yang sesuai untuk identifikasi bahan kimia obat sildenafil sitrat dalam sediaan cair jamu kuat pada metode KCKT yaitu sampel diekstraksi menggunakan pelarut metanol, air, dan asetonitril dengan perbandingan (70:20:10) dan mengandung buffer asam format 0,1 % kemudian dilakukan vortex selama 2 menit diikuti dengan ultrasonik selama 10 menit setelah itu divortex kembali selama 3 menit.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Alifah Nur Aisyah, Endang Dian Setioningsih, Lamidi S. (2015). *Vortex Mixer Live Rpm Dilengkapi Sensor Pendeteksi Tabung*. Politeknik Kesehatan Surabaya.
- AOAC (Association of Official Analytical Chemists) (2013). *Official Methods Of Analysis, Appendix K : Guidelines For Single Laboratory Validation Of Chemical Methods For Dietary Supplements And Botanical*.
- BPOM RI. (2005). *Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK 00.05.41.1384 tentang Kriteria dan Tata Laksana Pendaftaran Obat Tradisional, Obat Herbal Terstandar dan Fitofarmaka*. Jakarta: Kepala BPOM RI.
- BPOM RI. (2014). *Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 12 tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional*. Jakarta: Kepala BPOM RI.
- BPOM RI. (2015). *Hasil Pengawasan Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan Stamina Pria Mengandung Bahan Kimia Obat*. Jakarta: Biro Hukum dan Humas BPOM RI.
- BPOM RI. (2017). *Public Warning NO. B-IN.05.03.1.43.12.17.5966 tentang Obat Tradisional Mengandung Bahan Kimia Obat*. Jakarta: Kepala BPOM RI.
- Creswell, J.W. (2012). *Educational Research Planning, Conducting and Evaluating Quantitative and Qualitative Research, 4th edition*. University of Nebraska-Lincoln : Pearson.
- Daraghme N, Al-Omari M, Badwan AA and Jaber AMY. (2001). Determination of sildenafil citrate and related substances in the commercial products and tablet dosage form using HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 25(3-4): 483-492.

- Diah Krisnatuti dan Lina Mardiana. (2005). *Ramuan dan Menu untuk Meningkatkan Gairah Seksual*. Depok : Penebar Swadaya. Hal 8-11, 21.
- Eiichi Mikami, Ohno, T., & Matsumoto, H. (2002). *Simultaneous identification/determination system for phentolamine and sildenafil as adulterants in soft drinks advertising roborant nutrition*. *Forensic Science International*, 130(2-3), pages 140-146. European Pharmacopoeia (2013). *European Pharmacopoeia*. 8th ed. Strasbourg: Council of Europe; Sildenafil Citrate p. 3217.
- Feng Shi, et all. (2014). *Application of a high resolution benchtop quadrupole-Orbitrap mass spectrometry for the rapid screening, confirmation and quantification of illegal adulterated phosphodiesterase-5 inhibitors in herbal medicines and dietary supplements*. *Journal of Chromatography A*, volume 1344. pages 91-98. doi:10.1016/j.chroma.2013.12.030
- Gandjar, I. G. dan Rohman, A. (2010). *Kimia Farmasi Analisis*, Yogyakarta: Pustaka Pelajar, hal 24-25, 366.
- Gritter, R.J., Bobbit, J.M., dan Swharting, A.E. (1991). *Pengantar Kromatografi Edisi Kedua*. Bandung: Penerbit ITB.
- Harmanto, N. (2008). *Herbal Jamu Pengaruh dan Efek Sampingnya*. Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Harmita. (2004). *Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya*, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1:177-135.
- Ida Fejós, Neumajer, G., Béni, S., & Jankovics, P. (2014). *Qualitative and quantitative analysis of PDE-5 inhibitors in counterfeit medicines and dietary supplements by HPLC-UV using sildenafil as a sole reference*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, volume 98, pages 327-333. doi:10.1016/j.jpba.2014.06.010.
- Joint Formulary Committee (2019). *British National Formulary (BNF) 78*. 78th edition. Pharmaceutical Press.
- L.C. Passos, M., and M.F.S. Saraiva, M. L. (2019). *Detection in UV-visible spectrophotometry: Detectors, detection systems, and detection strategies*. *Measurement*, Vol 135, pages 896-904.
- Lusiana and M. Suryani. (2014). *Metode SLR untuk Mengidentifikasi Isu-Isu dalam Software Engineering*. SATIN (Sains dan Teknol. Informasi), vol. 3, No. 1.
- Maciej J. Bogusz, et all. (2006). *Application of LC-ESI-MS-MS for detection of synthetic adulterants in herbal remedies*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, volume 41(2), pages 554-564. doi:10.1016/j.jpba.2005.12.015.
- Park K, Hwang EC and Kim SO. (2011). *Prevalence and medical management of erectile dysfunction in Asia*. *Asian Journal of Andrology* 13(4): 543-549.
- PERMENKES RI. (2012). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 007 tahun 2012 tentang Registrasi Obat Tradisional*. Jakarta:

Menteri Kesehatan.

- Philippe Lebel., Gagnon, J., Furtos, A., & Waldron, K. C. (2014). *A rapid, quantitative liquid chromatography-mass spectrometry screening method for 71 active and 11 natural erectile dysfunction ingredients present in potentially adulterated or counterfeit products*. *Journal of Chromatography A*. volume 1343. pages 143–151. doi:10.1016/j.chroma.2014.03.078
- Podder AK, Chakrobarty JK and Faroque ABM. (2014). Qualitative and quantitative analysis of sildenafil in traditional medicines and dietary supplements. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 7. 2: 25–30.
- Qionglin Liang, Jun Qu, Luo, G., & Wang, Y. (2006). *Rapid and reliable determination of illegal adulterant in herbal medicines and dietary supplements by LC/MS/MS*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 40(2), pages 305–311.
- Rohman, A. (2009). *Kromatografi Untuk Analisis Obat*, Yogyakarta: Graha Ilmu. Hal 1-2, 5, 45, 53.
- Samuel R. Gratz, Flurer, C. L., & Wolnik, K. A. (2004). *Analysis of undeclared synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors in dietary supplements and herbal matrices by LC-ESI-MS and LC-UV*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 36(3), pages 525–533. doi:10.1016/j.jpba.2004.07.004
- Sarker, S.D., Latif, Z. and Gray, A. (2006) I. *Natural Product Isolation. Methods in Biotechnology*. 2nd Edition, Human Press, New Jersey, 202-225.
- Satinder Ahuja, Michael W. Dong. (2005). *Hand Book of Pharmaceutical Analysis by HPLC*. Academic Press. Volume 6. Page 123-144.
- Shi, Shi., Wu, Y., Zhou, M., & Cheng, Q. (2020). *Simultaneous analysis of 31 anti-impotence compounds potentially illegally added to herbal-based dietary supplements by ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry*. *Journal of Chromatography B*, 122077. doi:10.1016/j.jchromb.2020.122077
- Sigma-Aldrich Corporation. (2006). apHera™ C18, C8 and C4 Polymeric Reversed Phase HPLC Columns.
- Siswanto. (2010). *Systematic Review Sebagai Metode Penelitian Untuk Mensintesis Hasil-Hasil Penelitian*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Sistem dan Kebijakan Kesehatan. Hal 329
- Sean C. Sweetman. (2014). *Martindale: The Complete Drug Reference 38th*. 38th edition. Pharmaceutical Press.
- Serban C. Moldoveanu dan Victor David. (2013) *Essensial in Modern HPLC Separation*. Elsevier. page 423-424.
- Slack, G.C., and Snow, N.H. (2008). *HPLC Sample Preparation*. Academic Press. volume 8. Pages 237-268,
- Snyder LR and Kirkland JJ. (2010). *Introduction to modern liquid chromatography 3rd*. A John Wiley & Sons, Inc

- Sugiyono. (2009). *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R & D*, Bandung : Alfabeta. hal. 137.
- USP (The United States Pharmacopeial Convention). (2018). *U.S. Pharmacopeia National Formulary 2018: USP 41 NF 36*. The United States Pharmacopeial Convention.
- WATERS Corporation. (2000). *Waters 2487 Dual  $\lambda$  Absorbance Detector Operator's Guide*.
- Wicaksana LMB, Sukesri BSNASH, Hartini HSASIKS and Khaidi AYICS. (2009). *Kajian Potensi Pengembangan Pasar Jamu*. *Kementrian Perdagangan RI* 38(3): 265.
- Xiaolan Zhu, et all. (2005). *Simultaneous determination of sildenafil, vardenafil and tadalafil as forbidden components in natural dietary supplements for male sexual potency by high-performance liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry*. *Journal of Chromatography A*, 1066(1-2), pages 89–95. doi:10.1016/j.chroma.2005.01.038
- Zarrin Es'haghi. (2011). *Photodiode Array Detection in Clinical Applications; Quantitative Analyte Assay Advantages, Limitations and Disadvantages*. 10.5772/18244.