

## REVIEW POTENSI TROGAN-SPRAY: NANO SPRAY EKSTRAK AKAR WIDURI SEBAGAI PHYTOMEDICINE TERAPI ASMA

Candra Adianto<sup>1</sup>, Arief Adi Nugroho<sup>2</sup>, Gergorius Gena Maran<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Indonesia

<sup>2</sup>Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Indonesia

<sup>3</sup>Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Indonesia

<sup>1</sup>candra.adianto@mail.ugm.ac.id, <sup>2</sup>arief.adi.n@mail.ugm.ac.id

<sup>3</sup>gergorius.gena.m@mail.ugm.ac.id

### Abstract

Salah satu sorotan permasalahan secara global yang dicetuskan dalam Sustainable Development Goals (SDGs) 2030 adalah masalah kesehatan. Kualitas sumber daya manusia dan tingkat kesejahteraan manusia menjadi fokus utama bidang kesehatan. Salah satu permasalahan kesehatan saat ini adalah penyakit asma. World Health Organization (WHO) tahun 2015 memperkirakan 334 juta jumlah penduduk dunia menderita penyakit asma dengan angka kematian lebih dari 4 juta orang tiap tahun, termasuk Indonesia. Yogyakarta merupakan salah satu provinsi dengan jumlah penderita asma yang tinggi dan terus meningkat. Daerah kawasan Gumuk Pasir Yogyakarta banyak dijumpai debu bertebaran ditambah aktivitas tambak udang yang menghasilkan limbah berbau menyengat, dapat menjadi sumber permasalahan penyakit asma. Salah satu tanaman yang ditemukan di daerah Gumuk Pasir berpotensi sebagai obat asma adalah akar tanaman Widuri. Senyawa  $\alpha$ -amirin dan  $\beta$ -amirin pada tanaman ini beraktivitas sebagai antiinflamasi, bronkodilator dan antihistamin pada saluran pernafasan. Melalui inovasi sediaan nano spray, senyawa dari ekstrak tanaman ini dijadikan ukuran nano dan dienkapsulasi dengan kitosan dengan memanfaatkan limbah kulit udang sebagai agen pengkapsul nano partikel dengan keuntungan melindungi zat aktif hingga mencapai target aksi. Formulasi sediaan ini menggunakan sistem aerosol dengan rute pemberian dihirup melalui mulut dan dikemas dalam produk Trogan-Spray. Metode penulisan yang dilakukan adalah deskriptif-kualitatif menggunakan metode studi kepustakaan yang selanjutnya data-data yang diperoleh dianalisis secara komprehensif. Dengan demikian, pemanfaatan tanaman Widuri dan limbah kulit udang dengan teknologi nano penting dilakukan karena dapat menjadi solusi untuk mengatasi permasalahan limbah kulit udang dan penyakit asma yang terjadi di kawasan Gumuk Pasir sehingga diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup masyarakat dan mewujudkan SDGs 2030.

**Keywords:** Trogan-Spray, Akar Widuri, Asma, Kitosan.

## PENDAHULUAN

*Sustainable Development Goals* (SDGs) merupakan hasil kesepakatan 193 negara yang tergabung dalam PBB sebagai upaya mewujudkan pembangunan besar untuk mencapai kemaslahatan manusia dan bumi, yang mencakup 17 bidang target dan diupayakan tercapai pada tahun 2030 mendatang, salah satunya yakni mencapai kehidupan sehat dan sejahtera (tujuan butir 3) (United Nations, 2015). Bidang kesehatan menjadi salah satu sorotan karena berdampak langsung pada kualitas sumber daya manusia dan tingkat kesejahteraan manusia. Untuk mencapai tujuan yang bersifat holistik tersebut, salah satu targetnya adalah mengurangi 25% kematian akibat penyakit pernapasan kronis di tahun 2030. Penyakit pernapasan kronis yang menjadi perhatian saat ini adalah asma (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Asma merupakan salah satu penyakit sistem pernapasan yang ditandai dengan inflamasi kronis pada saluran pernapasan, dimana penyakit asma ini termasuk dalam daftar penyakit yang menjadi fokus SDGs bersama dengan kanker dan penyakit kardiovaskuler. WHO melaporkan bahwa 334 juta orang di dunia menderita asma di tahun 2015 dan diperkirakan lebih dari 4

juta orang meninggal akibat penyakit asma tiap tahunnya. WHO juga melaporkan pada tahun 2014, asma menjadi salah satu penyebab kematian terbesar di Indonesia, sedangkan secara global Indonesia menempati peringkat ke-20 sebagai negara dengan tingkat kematian akibat asma terbanyak (Anonim, 2014). Sementara itu, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan, setiap satu dari 22 orang di Indonesia menderita asma. Namun, hanya 54% yang didiagnosis dan 30% kasus diantaranya terkontrol dengan baik. Angka kematian yang tinggi disebabkan oleh serangan asma yang tidak diikuti dengan penanganan yang tepat. Selain serangan asma, tanda dan gejala lain yang muncul yakni sesak napas, mengi, rasa berat di dada, nyeri tenggorokan dan lainnya (Krishnan *et al.*, 2012).

Serangan asma dipicu oleh alergen maupun iritan. Alergen tersebut dapat berupa debu pasir, bau menyengat, makanan, asap rokok dan sebagainya. Di daerah Gumuk Pasir, debu pasir dapat menjadi salah satu sumber alergen yang memicu terjadinya serangan asma. Selain debu pasir, limbah udang dari tambak di Gumuk Pasir juga menjadi salah satu penyebab terjadinya serangan asma. Pasalnya, keberadaan limbah kulit udang

tersebut dikeluarkan oleh warga. Hal ini disebabkan karena selain mencemari lingkungan, juga berpotensi untuk menimbulkan berbagai penyakit seperti penyakit kulit serta penyakit gangguan pernapasan. Di sisi lain, kulit udang sendiri memiliki potensi untuk dimanfaatkan lebih lanjut. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa, kulit udang mengandung kitosan yang banyak dimanfaatkan dalam nanoteknologi sebagai suatu sistem penghantaran obat (Meler *et al.*, 2013). Oleh karena itu, diperlukan suatu upaya yang tepat dalam pengelolaan limbah kulit udang tersebut dengan memanfaatkan potensinya sehingga dapat memiliki nilai tambah khususnya dalam penanganan penyakit asma.

Saat ini, terapi pilihan yang digunakan dalam tatalaksana penanganan penyakit asma adalah obat sintesis golongan agonis beta-2 yang merupakan suatu bronkodilator yang kuat pada pengobatan asma, dengan efek bronkodilatasi, menurunkan permeabilitas kapiler, serta mencegah pelepasan mediator dari sel mast dan basofil. Golongan agonis beta-2 merupakan stabilisator bagi sel mast, tapi obat golongan ini tidak dapat mencegah respon lambat maupun menurunkan hiperresponsif bronkus. Selain itu, efek samping obat

golongan agonis beta-2 dalam jangka waktu yang lama berupa gangguan kardiovaskuler, peningkatan tekanan darah, tremor, palpitasi, takikardi dan sakit kepala (Meiyanti dan Mulia, 2000). Hal ini mendasari berbagai upaya pencarian dan penemuan alternatif terapi lain yang relatif aman.

Momentum gerakan *back to nature* menginisiasi masyarakat dunia untuk kembali mengoptimalkan pemanfaatan bahan alam, salah satunya sebagai alternatif terapi dalam mengobati berbagai penyakit. Indonesia sebagai negara dengan keanekaragaman hayati terbesar kedua di dunia menyimpan potensi bahan alam yang dapat dimanfaatkan sebagai *phytomedicine*. Salah satu tanaman yang mudah tumbuh serta banyak dijumpai di Indonesia adalah tanaman Widuri (*Calotropis gigantea*). Bagian akar Widuri mengandung senyawa  $\alpha$ -amirin,  $\beta$ -amirin, taraxasterol,  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol (Anjaneyulu dan Row, 1968).  $\alpha$ -amirin dan  $\beta$ -amirin dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi dengan aktivitas antilipooksigenase melalui penghambatan 5-HETE (Kweifio dan Macrides, 1992). Penelitian lain menunjukan tanaman Widuri secara empiris digunakan untuk menyembuhkan berbagai penyakit tradisional seperti asma, bronkitis dan

ekspektoran (Kirtikar dan Basu, 2005). Uraian ini menunjukkan bahwa tanaman Widuri, khususnya bagian akar Widuri memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai alternatif terapi penyakit asma berbasis bahan alam.

*Phytomedicine* dengan metode nano belum banyak dikembangkan di Indonesia. Padahal, penggunaan bahan herbal sangat potensial di Indonesia. Selain bahan bakunya melimpah, juga cenderung lebih aman digunakan oleh manusia serta ramah lingkungan. Dalam pemanfaatan akar Widuri sebagai suatu *phytomedicine*, terdapat keterbatasan utama sifat fisikokimia seperti kelarutannya. Hal ini disebabkan oleh senyawa  $\alpha$ -amirin dan  $\beta$ -amirin yang terdapat di akar tanaman Widuri termasuk golongan triterpen pentasiklik dengan sifat lipofilisitas tinggi (Furtado *et al.*, 2017). Nanoteknologi merupakan salah satu sistem penghantar obat yang banyak dikembangkan saat ini. Beberapa keuntungan pemanfaatan nanoteknologi diantaranya adalah kemampuan dalam meningkatkan kelarutan senyawa obat dan melindungi degradasi. Karakteristik dari obat yang digunakan dalam terapi asma bertarget pada saluran pernapasan bawah sehingga umumnya memanfaatkan sediaan khusus seperti inhaler. Inhaler merupakan salah satu

sediaan spray melalui saluran nafas hidung atau mulut, dapat berukuran nano maupun mikro menggunakan sistem aerosol, untuk memperoleh efek lokal dan sistemik (Anonim, 1995). Oleh karena itu, sediaan nano spray menjadi opsi dalam penghantaran ekstrak akar Widuri menuju target aksinya.

Angka kematian tinggi penyakit asma, pemanfaatan limbah kulit udang yang belum optimal dan potensi tanaman asli Gumuk Pasir yaitu Widuri (*Calotropis gigantea*) sebagai *phytomedicine* menginisiasi inovasi produk Trogan-Spray. Artikel ini bertujuan untuk mengkaji lebih lanjut ide Trogan-Spray yang merupakan suatu inovasi sediaan nano spray mengandung ekstrak akar Widuri terenkapsulasi kitosan dari limbah kulit udang sebagai *phytomedicine* dalam tatalaksana terapi asma.

## METODE PENELITIAN

Penulisan ini bersifat deskriptif-kualitatif menggunakan metode studi kepustakaan. Data dan informasi diperoleh dari berbagai jurnal ilmiah, artikel ilmiah, buku dan internet. Pengumpulan studi pustaka dilakukan di Perpustakaan Pusat UGM, Perpustakaan Farmasi UGM, Departemen Biologi Farmasi dan Farmasetika, Fakultas Farmasi UGM. Setelah dilakukan pengumpulan data dan

informasi, semua hasil diseleksi untuk diambil data dan informasi yang relevan dengan masalah yang dikaji melalui analisis deskriptif bentuk teks. Data diolah dengan cara membandingkan dan mengaitkan hasil peninjauan literatur satu sama lain. Hasil pengolahan data kemudian disusun secara sistematis sesuai kerangka berpikir yang menjadi landasan solusi dalam mengatasi masalah terkait.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Kasus Penyakit Asma**

Asma didefinisikan sebagai suatu kelainan berupa inflamasi kronik saluran napas yang menyebabkan hipereaktivitas bronkus terhadap berbagai rangsangan yang ditandai dengan gejala episodik berulang berupa mengi, batuk, sesak napas dan rasa berat di dada terutama pada malam dan dini hari yang umumnya bersifat reversibel baik dengan atau tanpa pengobatan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015). Asma bersifat fluktuatif artinya dapat tenang tanpa gejala dan tidak mengganggu aktifitas, tetapi serangan dapat muncul dengan gejala ringan hingga berat bahkan dapat menimbulkan kematian (GINA, 2014). Gejala-gejala dapat berupa kesulitan bernapas dan mengeluarkan udara dari paru-paru akibat bronkokonstriksi (penyempitan saluran napas), penebalan dinding saluran napas dan hipersekresi

mukus sebagai akibat dari inflamasi dan sekresi histamin (GINA, 2014).

WHO mengestimasi 330 juta orang di dunia menderita asma di tahun 2015 dan diperkirakan lebih dari 4 juta orang meninggal akibat penyakit asma tiap tahun (GAN, 2015). WHO bersama organisasi penyakit asma dunia yakni *Global Asthma Network* (GAN) memprediksikan jumlah pasien asma akan mengalami peningkatan sebanyak 400 juta orang pada tahun 2025 (GAN, 2015). Di Indonesia, penyakit asma termasuk dalam sepuluh besar penyakit penyebab utama kesakitan dan kematian (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Angka kejadian asma dari hasil survey Risesdas di tahun 2013 mencapai 4.5% dengan jumlah kumulatif kasus asma sekitar 11.179.032 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Daerah Istimewa Yogyakarta mempunyai prevalensi penyakit asma melebihi angka nasional, bahkan hingga tahun 2018 memiliki prevalensi penyakit asma paling tinggi di Indonesia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Asma berpengaruh pada disabilitas dan kematian dini terutama pada anak usia 10-14 tahun dan orang tua usia 75-79 tahun. Asma menjadi masalah kesehatan yang dialami banyak anak-anak dan orang dewasa di

dunia. Sebagai penyakit kronis, tatalaksana asma memerlukan pengobatan yang berkelanjutan (Haryanti *et al.*, 2016). Angka kematian dan jumlah penderita asma yang tinggi menjadi masalah kesehatan yang serius.

Alergen dalam lingkungan tempat tinggal seperti debu, spora jamur, bau menyengat, serpihan kulit binatang, dan lainnya adalah faktor lingkungan yang mencetuskan terjadinya asma (PDPI, 2006). Faktor lain yang berpengaruh diantaranya alergen makanan (susu, telur, udang, kepiting, ikan laut, bahan penyedap, pengawet, dan pewarna makanan), bahan iritan (parfum, *household spray*, asap rokok), gangguan emosi, polusi udara, cuaca, dan aktivitas fisik (PDPI, 2006). Menurut Haq (2010), Stres juga menjadi faktor risiko pemicu pelepasan histamin yang menyebabkan penyempitan saluran napas ditandai dengan sakit tenggorokan dan sesak napas, yang akhirnya memicu terjadinya serangan asma (Tumigolung *et al.*, 2016). Beberapa faktor risiko asma memperantarai terjadinya penyempitan saluran napas.

Penyebab penyempitan saluran napas antara lain akibat kontraksi otot polos, edema, penebalan dinding saluran napas dan hipersekresi mukus (Miglino *et al.*, 2011).

Gejala asma seperti batuk, mengi, mukus berlebih dan rasa sesak di dada adalah akibat dari obstruksi bronkus yang didasari oleh inflamasi kronik dan hiperaktivitas bronkus. Inflamasi ini disebabkan karena mediator dari sel mast banyak ditemukan di lumen jalan napas. Selain itu, inflamasi juga disebabkan karena akumulasi eosinofil dan limfosit di submukosa, degranulasi sel mast, hipertrofi dan hiperplasia otot polos saluran napas (Brightling *et al.*, 2002; PDPI, 2006). Sel mast, sel inflamasi lain seperti eosinofil, neutrofil, dan limfosit dapat melepaskan mediator inflamasi secara langsung seperti leukotrien, dan dapat memperkuat reaksi asma (Ikawati *et al.*, 2001). Aktivitas sel-sel inflamasi yang terus meningkat akan berdampak pada sekresi mukus berlebih pada bronkus serta penebalan dinding saluran napas. Alhasil, penderita akan mengalami sesak napas dan gejala-gejala asma akan bermunculan memicu terjadinya serangan asma (Saeki dan Yokomizo, 2017). Reaksi inflamasi terjadi akibat adanya alergen atau pemicu lainnya (lampiran 1). Inflamasi yang kronis memicu rilisnya sel TH<sub>2</sub> yang berperan untuk mensekresi sitokin. Sitokin akan merangsang pelepasan eosinofil ke dalam sirkulasi. Eosinofil merupakan sumber kaya akan leukotrien dimana leukotrin dapat menuntun otot

sistem pernapasan berkontraksi, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan dapat merekrut lebih banyak eosinofil ke saluran napas. Hal ini akan menyebabkan peningkatan produksi lendir dan serangan asma (QIAGEN, 2009). Inflamasi menginduksi dilepaskannya mediator yang dapat mengaktivasi sel target di saluran pernapasan dan mengakibatkan bronkokonstriksi, kebocoran mikrovaskuler dan edema serta hipersekresi mukus (Meiyanti dan Mulia, 2000).

Histamin telah dikenal sebagai mediator inflamasi yang penting dan terbukti menyebabkan kontraksi otot polos termasuk pada sistem pernapasan. Histamin disimpan dalam granula sel mast dan basofil, dan dilepaskan ketika terpapar alergen (lampiran 1). Ketika reseptor H1 berinteraksi dengan histamin, maka akan mengaktifkan *signaling pathway* fosfolipase C dan  $PIP_2$  sehingga menginisiasi kontraksi otot polos edema mukosa, dan sekresi lendir, yang semuanya berkontribusi terhadap bronkokonstriksi pada individu dengan asma (Wilson, 2006).

Serangan asma dapat mengganggu pekerjaan pada orang dewasa dan mengganggu aktivitas belajar pada anak-anak. Pada kondisi yang lebih berat, asma dapat mengancam jiwa dan menurunkan kualitas hidup penderita sehingga sangat

penting mencegah pasien asma mengalami serangan asma atau asma yang menetap. Serangan asma yang terjadi menjadi penyebab utama kematian tinggi pada penyakit ini sehingga perlu diberikan terapi asma yang tepat.

### **Permasalahan obat antiasma**

Penatalaksanaan terapi asma memiliki tujuan untuk mencapai kondisi terkontrol sehingga penderita asma dapat hidup normal. Prinsip tatalaksana ini bertujuan untuk mengatasi serangan asma sewaktu-waktu, mengembalikan fungsi normal paru, mencegah kekambuhan dan tentunya mencegah kematian akibat serangan asma (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Pilihan terapi asma ditujukan untuk mencegah bronkokonstriksi dengan obat-obatan sintesis bronkodilator golongan  $\beta$ -2 agonis, antagonis reseptor muskarinik dan metilxantin. Bronkodilator merupakan pengobatan untuk pertolongan pertama pada serangan asma. Golongan obat ini sering dikombinasikan dengan obat kortikosteroid sebagai obat pengontrol penyakit asma. Namun berkenaan dengan angka kesakitan, penggunaan obat golongan  $\beta$ -2 agonis jangka panjang dapat menyebabkan hiperresponsif bronkus, takikardi, aritmia, hipokalemia, hiperglikemia, tremor dan sakit kepala

(Aliyu *et al.*, 2017). Selain itu, sensitivitas respon tubuh terhadap obat golongan ini juga berisiko terhadap kejadian penyakit jantung koroner. Penelitian terbaru menjelaskan reseptor  $\beta$ -2 agonis dapat mengalami polimorfisme genetik sehingga efektivitas terapi menurun (Billington *et al.*, 2017). Salbutamol yang menjadi opsi utama sebagai obat serangan asma memiliki efek samping vaskular sistemik serius yang kemungkinan berhubungan dengan kematian mendadak pada pasien asma (Burggraff *et al.*, 2001). Salmeterol juga mengalami resistensi pada beberapa pasien asma sehingga berdampak pada kegagalan terapi (Wechsler *et al.*, 2006). Dengan demikian, perlu dilakukan penelusuran alternatif baru untuk pengobatan asma.

### **Kondisi Gumuk Pasir**

Gumuk Pasir merupakan salah satu destinasi wisata alam yang unik berada di desa Parangtritis. Meskipun unik, banyak problem yang terjadi disini khususnya di bidang kesehatan. Hasil Riset Kesehatan Dasar menunjukkan bahwa DIY memiliki prevalensi penderita asma tertinggi dibandingkan provinsi lain di tahun 2018. Berdasarkan data tersebut, bukan tidak mungkin penduduk dari Gumuk Pasir menderita penyakit ini. Menurut Oemiati *et al.* (2010), letak pemukiman desa-kota tidak

menunjukkan perbedaan pengaruh terhadap terjadinya asma.

Beberapa warga Gumuk Pasir mengeluhkan debu pasir dan bau menyengat dari limbah kulit udang. Debu pasir yang berada di wisata alam ini menjadi salah satu pemicu serangan asma atau menjadi faktor risiko penyakit asma. Menurut Watanabe *et al.* (2015), debu pasir dapat memperburuk gejala saluran pernapasan. Selain itu, debu pasir juga memiliki hubungan yang signifikan dengan gejala saluran pernapasan bawah pada orang dewasa asma hingga 5 hari setelah paparan debu berat. Di sisi lain, Kanatani *et al.* (2010) menjelaskan bahwa paparan debu pasir berkaitan dengan risiko rawat inap bagi pasien asma. Pada pasien asma dengan usia yang lebih tua, penyebabnya hampir selalu hipersensitivitas terhadap bahan iritan non alergen di udara, seperti iritan pada debu pasir (Guyton dan Hall, 2006).

Disamping debu pasir, permasalahan lain di daerah Gumuk adalah limbah udang. Menurut Saraswati (2004), kawasan Gumuk Pasir telah mengalami berbagai tekanan lingkungan, yang dalam pengelolaannya seringkali bertentangan antara kegiatan ekonomi dengan kepentingan konservasi. Pada tahun 2013, masyarakat yang menganggap gumuk pasir sebagai potensi



yang kurang produktif, mulai melakukan upaya konversi menjadi lahan pertambakan udang. Pada mulanya, kegiatan konversi dilakukan oleh sekelompok masyarakat Desa Parangtritis, kemudian sejak saat itu lahan tambak udang semakin meluas, hingga pada Desember 2014 luasnya mencapai 6,30 ha (Dinas Kelautan dan Perikanan Kabupaten Bantul, 2015). Namun, pembukaan lahan tersebut menimbulkan permasalahan seperti bau menyengat dan pencemaran lingkungan akibat dari limbah tambak udang. Permasalahan tersebut berdampak pada kesehatan masyarakat Gumuk Pasir, terutama penyakit asma. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jaen dan Dalton (2014), bau menyengat menjadi pemicu serangan asma yang dapat memperburuk keadaan pasien.

Saat ini budidaya dengan tambak berkembang pesat karena udang menjadi komoditi ekspor non migas yang dapat diandalkan dan bernilai ekonomis tinggi (Keliat, 2010). Sejalan dengan terus berkembangnya produksi udang di daerah Gumuk Pasir, maka limbah tambak udang dari proses pengolahan pun akan semakin bertambah. Limbah tersebut menyebarkan bau-bau menyengat yang bersumber dari hidrogen sulfida dan gas lainnya. Bau yang menusuk hidung atau menyengat dapat

menjadi faktor risiko penyakit asma (Purwanti *et al.*, 2003).

Permasalahan yang muncul pada daerah Gumuk Pasir tentu berpengaruh pada kualitas kesehatan masyarakat di daerah tersebut. Maka dari itu diperlukan suatu upaya kuratif untuk menangani permasalahan tersebut. Salah satu upaya yang dapat dilakukan adalah dengan memanfaatkan sumber daya alam potensial dari daerah Gumuk Pasir dan memanfaatkan limbah udang menjadi bahan fungsional lain untuk mengatasi permasalahan kesehatan terutama penyakit asma dan mengurangi limbah tambak udang.

### **Potensi Daerah Gumuk Pasir**

Gumuk pasir merupakan fenomena hutan pantai unik dan di Asia Tenggara hanya ditemukan di Desa Parangtritis. Kawasan pesisir merupakan salah satu sumber daya alam yang belum mendapat perhatian cukup baik. Salah satu bentuk sumber daya alam yang ada adalah vegetasi gumuk pasir. Tumbuhan asli Gumuk Pasir Parangtritis telah diidentifikasi oleh Badan Lingkungan Hidup (BLH) DIY pada tahun 2016. Suatu tumbuhan dikatakan asli dari Gumuk Pasir Parangtritis apabila telah ditemukan sebelum tahun 1980 dan umumnya berdaun kecil dan berakar panjang. Beberapa jenis diantaranya adalah:

waru, Widuri, siwalan, tapak kambing, rumput gulung, bay bean dan teki-teki (Putra, 2018). Salah satu tanaman yang berpotensi menjadi obat herbal (*phytomedicine*) untuk terapi asma yaitu Widuri (*Calotropis gigantea*). Penelitian terbaru menunjukkan senyawa yang terkandung dalam tanaman ini memiliki

kurang subur, padang rumput kering dari lereng-lereng gunung yang rendah serta di pantai. Tanaman ini mempunyai persebaran di wilayah tropis dan subtropis di benua Asia dan Afrika (Kumar *et al.*, 2013). Tanaman ini cukup adaptif di lingkungan yang ekstrim, kering dan panas. Widuri dikenal memiliki berbagai potensi obat dan



**Gambar 1.** Tanaman Widuri dan akar Widuri (Garg, 2008).

aktivitas antiinflamasi, antihistamin dan bronkodilatasi sehingga berpotensi sebagai agen antiasma.

Tanaman Widuri merupakan jenis tanaman semak yang memiliki ketinggian 0,5-3,0 m dan tumbuh di lahan kering dengan periode kering yang lama (gambar 1). Tanaman ini belum banyak dimanfaatkan, bahkan sering dianggap sebagai gulma (Habib *et al.*, 2009). Tanaman ini tersebar di seluruh Asia Tenggara, biasanya tumbuh di tanah yang

secara empiris telah digunakan untuk menyembuhkan berbagai penyakit. Akar dari tanaman Widuri secara tradisional digunakan untuk mengobati asma, bronkitis dan ekspektoran (Kirtikar dan Basu, 2005). Tanaman ini telah diteliti memiliki beberapa aktivitas farmakologi seperti antiinflamasi, aktivitas antiradikal, antidiare, analgesik, *wound healing*, antidiabetes, *hepatoprotective* dan imunomodulator (Bulani, 2011). Akar Widuri mengandung senyawa  $\alpha$ -amirin,  $\beta$ -amirin, taraxasterol,  $\beta$ -

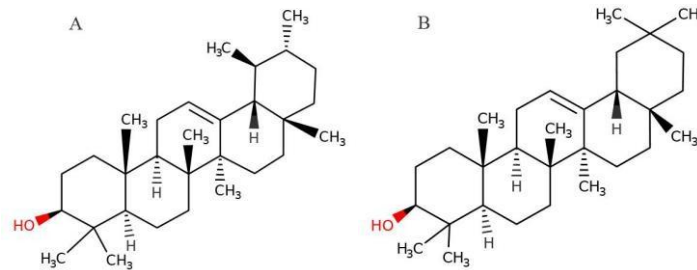
sitosterol, stigmasterol (Anjaneyulu dan Row, 1968).  $\alpha$ -amirin dan  $\beta$ -amirin dengan struktur pada gambar 2, dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi dengan aktivitas antilipoksigenase melalui penghambatan 5-HETE (Kweifio dan Macrides, 1992). Klasifikasi tanaman Widuri sebagai berikut :

|          |                              |
|----------|------------------------------|
| Kingdom  | : Plantae                    |
| Divisi   | : Magnoliophyta              |
| Kelas    | : Magnoliopsida              |
| Subkelas | : Asteridae                  |
| Ordo     | : Gentianales                |
| Famili   | : Asclepiadaceae             |
| Genus    | : Calotropis                 |
| Spesies  | : <i>Calotropis gigantea</i> |

(L.) (Yaligar, 2001)

2000). Jadi jumlah yang terbang dari limbah udang cukup tinggi. Salah satu jenis limbah udang yang dapat dimanfaatkan adalah limbah kulit udang. Limbah kulit udang mengandung konstituen utama yaitu kitin. Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan teknologi, kitosan yang merupakan derivat kitin telah banyak digunakan dalam penelitian terutama bidang kesehatan sebagai sistem penghantaran obat atau dikenal sebagai *drug delivery system*.

Kitin merupakan polisakarida yang paling melimpah di alam setelah selulosa. Kitin tidak beracun dan mudah terurai secara hayati. Bentuk fisiknya merupakan padatan amorf yang berwarna putih. Kitin banyak



**Gambar 2.** Kandungan kimia dalam akar Widuri A)  $\alpha$ -amirin, B)  $\beta$ -amirin

Di sisi lain, limbah udang yang dilirik sebagai masalah di daerah Gumuk Pasir, berpotensi menjadi sesuatu yang berguna. Limbah yang dihasilkan dari proses pembekuan, pengalengan udang dan pengolahan kerupuk udang berkisar antara 30-75% dari berat udang (Hanafi *et al.*,

dijumpai pada *crustaceae* dan *arthropoda*. Dalam cangkang udang, kitin ditemukan sebagai mukopolisakarida yang berikatan dengan garam-garam anorganik, terutama kalsium karbonat, protein dan lipid termasuk pigmen-pigmen (Wardaniati dan Setyaningsih, 2009). Sedangkan kitosan

merupakan polisakarida alam yang mulai banyak diaplikasikan dalam industri farmasi, pangan dan kesehatan yang dapat diperoleh dari deasetilasi kitin. Bentuk fisiknya merupakan padatan amorf yang berwarna putih kekuningan (Sugita, 2009). Kitin diperoleh dari cangkang udang melibatkan proses deproteinasi dan demineralisasi, sedangkan untuk mendapatkan kitosan dilanjutkan dengan proses deasetilasi (Wardaniati dan Setyaningsih, 2009). Kadar kitin dalam berat udang berkisar antara 60-70% dan bila diproses menjadi kitosan menghasilkan rendemen 15-20% (Hanafi *et al.*, 2000). Kitosan mempunyai beberapa sifat yang menguntungkan yaitu bersifat tidak beracun, murah, biokompatibel, *biodegradable* dan larut air (Wardaniati dan Setyaningsih, 2009). Kitosan banyak diaplikasikan dalam sistem nanopartikel. Salah satunya adalah nanoenkapsulasi kitosan. Ukuran nanopartikel memiliki luas permukaan yang berlipat sehingga reaksi kimia yang terjadi lebih cepat dan lebih banyak. Menurut Meler *et al.* (2013), penambahan kitosan 1% dapat mengakselerasi pelepasan bioaktif. Nanopartikel kitosan mempunyai banyak keunggulan yakni tidak toksik, stabil selama penggunaan, dan dapat dijadikan matriks untuk berbagai jenis obat dan ekstrak

tanaman. Oleh karena itu banyak dimanfaatkan sebagai bahan ekspien atau pembawa sekaligus bahan aktif dalam sediaan farmasi.

Pemanfaatan sumber daya alam sebagai tanaman obat untuk terapi asma dan pemanfaatan kitosan dari limbah kulit udang sebagai sistem penghantaran obat dapat menjadi upaya meningkatkan kualitas hidup masyarakat dan mengurangi permasalahan limbah udang di daerah Gumuk Pasir sehingga dapat menjadi solusi alternatif dalam mewujudkan SDGs 2030.

### **Potensi Trogan-Spray**

Trojan-Spray merupakan inovasi inhaler nano spray berbahan aktif dari tanaman Widuri terenkapsulasi kitosan dari limbah kulit udang sebagai *phytomedicine* untuk terapi asma. Komponen aktif dari Trojan-Spray berasal dari akar tanaman asli Gumuk Pasir, yakni Widuri. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak metanol akar Widuri memiliki aktivitas antiinflamasi pada tikus yang diinduksi ovalbumin ditandai dengan penurunan jumlah sel inflamasi secara signifikan menggunakan kadar 400 mg/kg (Bulani *et al.*, 2011). Selain itu, ekstrak ini juga diuji pada kelompok tikus diinduksi oleh asam arakidonat dan diperoleh aktivitas antiinflamasi dengan nilai inhibisi volume

edema ka ki sebesar 46,29% dengan dosis 400 mg/kg, lebih baik dibandingkan obat indomethacin yang hanya menghambat sebesar 5,55% (Bulani *et al.*, 2011). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Aliyu *et al.* (2017), ekstrak metanol akar Widuri dengan dosis 0.5 mg/ml mampu merelaksasi kontraksi otot polos pada trakea marmut secara signifikan, yang diinduksi oleh histamin. Data toksisitas ekstrak akar Widuri telah teruji melalui uji toksisitas akut dan menunjukkan bahwa lethal dose (LD<sub>50</sub>) diperkirakan lebih dari 5.000 mg/kg dan tidak ada angka kematian tikus (Aliyu *et al.*, 2017). Data penelitian tersebut menunjukkan bahwa tanaman yang dianggap sebagai gulma dan kurang bermanfaat ternyata berpotensi dijadikan tanaman obat untuk terapi asma.

Sediaan Trogan-Spray berupa nano spray, merupakan sediaan yang mengandung zat aktif dalam ukuran nano partikel dan terdispersi dalam sistem aerosol. Aerosol merupakan sediaan dalam wadah bertekanan, dimana bahan aktif atau obat dikeluarkan melalui sistem katup yang sesuai (Anonim, 1995). Aerosol merupakan suatu sistem koloid hidrofil, dimana fase eksternalnya berupa gas atau campuran gas dan fase internalnya berupa partikel zat cair yang terbagi sangat halus atau partikel-

partikel tidak padat. Sediaan ini dapat digunakan untuk pemakaian topikal pada kulit dan juga pemakaian lokal pada hidung (aerosol nasal), mulut (aerosol lingual) atau paru-paru (aerosol inhalasi). Formulasi nano spray yang dipilih yaitu *metered dose inhaler* (MDI) yang telah terbukti secara klinik efektif sebagai formula inhalasi obat asma di pasaran (Islam dan Ferro, 2016). Menurut Heyder *et al.* (1986), partikel aerosol yang mengandung obat sebaiknya < 5 mikron untuk mencegah kontak dengan saluran pernapasan atas dan mampu mencapai ke paru-paru, tetapi sistem penghantaran obat untuk sistem pernapasan secara efisien mensyaratkan ukuran nanopartikel <100 nm. Sediaan nano spray dipilih karena termasuk ke dalam model noninvasif sehingga berkontribusi dalam meningkatkan kepatuhan pasien tidak seperti sediaan per oral, mempercepat onset aksi dari senyawa target dan mencegah metabolisme dan degradasi obat melalui saluran pencernaan dan hati, serta menyediakan area permukaan yang relatif besar dan teravaskularisasi dengan baik untuk penyerapan (Vetter *et al.*, 2010).

Trogan-Spray diformulasikan dengan teknologi nanoenkapsulasi kitosan untuk mengatasi permasalahan kelarutan dan bioavailabilitas dari senyawa aktif. Senyawa

yang terkandung dalam akar Widuri yang beraktivitas sebagai anti asma, yakni  $\alpha$ -amirin dan  $\beta$ -amirin, memiliki problem terkait sifat fisika-kimia. Senyawa tersebut memiliki harga log P = 9 dan 9.2 yang artinya memiliki kelarutan dalam air rendah, sehingga akan mengurangi

mengurangi efek toksisitas dari senyawa target, *biodegradable* dan biokompatibel serta mampu meningkatkan bioavaibilitas (Islam dan Ferro, 2016). Kitosan juga tidak toksik pada sel epitelial saluran pernapasan (Grenha *et al.*, 2007). Selain itu, formulasi nanokitosan memiliki keuntungan stabilitas

**Tabel 1.** Perkembangan *nano phytomedicine* saat ini (Sharma *et al.*, 2017).

| Tanaman obat                          | Efek nanopartikel                                  | Target terapi                                    |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <i>Trypterygium wilfordii</i> Hook F. | Meningkatkan hidrofilisitas                        | Terapi retinoblastoma                            |
| <i>Boswellia caraterii</i>            | Meningkatkan hidrofilisitas                        | Anti tumor                                       |
| <i>Commiphora myrrha</i>              | Meningkatkan bioavaibilitas                        | Anti tumor                                       |
| <i>Curcuma longa</i>                  | Meningkatkan bioavaibilitas pada jaringan otak     | Terapi glioblastoma                              |
| <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge      | Meningkatkan hidrofilisitas dan bioavaibilitas     | Anti kanker kantung kemih                        |
| <i>Artemisia annua</i> L.             | Meningkatkan bioavaibilitas                        | Anti kanker                                      |
| <i>Panax notoginseng</i>              | Meningkatkan bioavaibilitas dan mencegah degradasi | Terapi cerebral iskemik dan sindrom koroner akut |

bioavailabilitasnya dan mengurangi efektivitas terapi. Senyawa ini termasuk ke dalam triterpen polisiklik dimana permasalahan utama berupa sifat lipofilisitas tinggi menyebabkan sukar larut dalam air (Furtado *et al.*, 2017). Dengan nanoenkapsulasi kitosan, masalah kelarutan dan bioavailabilitas dari produk Trogan-Spray dapat diatasi. Kitosan digunakan sebagai *drug delivery sistem* terbukti dapat

yang tinggi, kapasitas pembawa yang tinggi, memungkinkan penggabungan dua substansi hidrofilik dan hidrofobik, dan memungkinkan berbagai rute administrasi, termasuk oral dan inhalasi. Nanopartikel dapat berkembang menjadi *nano phytomedicine* dan telah dilakukan banyak penelitian (Sharma *et al.*, 2017). Beberapa tanaman obat yang telah dikembangkan

sebagai nano *phytomedicine* ditunjukkan pada tabel 1.

Rute pemberian Trogan-Spray adalah secara oral. Trogan-Spray ini ditujukan untuk serangan asma dan meringankan gejala asma lain. Serangan asma ditandai dengan penyempitan saluran pernapasan akibat dari hipersekresi mukus dan bronkokonstriksi. Mekanisme aksi obat dari Trogan-Spray ditunjukkan pada lampiran 2. Nanopartikel kitosan akan terhirup hingga mencapai saluran pernapasan bawah. Muatan kationik kitosan memberikan sifat mukoadhesif sehingga memungkinkannya untuk melekat pada mukosa sel epitel paru-paru dan berkontribusi pada pelepasan obat enkapsulasi (Islam dan Ferro, 2016). Sifat mukoadhesif dari kitosan ini mempercepat transport obat hingga menuju alveolus. Nantinya, nano kitosan akan terdegradasi melalui reaksi depolimerisasi enzimatis oleh lisozim pada sel saluran pernapasan bawah meliputi bronkus dan alveolus (Islam dan Ferro, 2016). Alhasil, senyawa aktif triterpen akan dilepaskan di saluran pernapasan dan akan beraksi sebagai inhibitor enzim lipooksigenase, agonis  $\beta$ -adrenergik serta sebagai antagonis dan reseptor histamin-1 (Aliyu *et al.*, 2017; Kweifio dan Macrides, 1993). Senyawa aktif dari ekstrak akar Widuri akan berkompetisi

dengan histamin pada reseptor H1 sehingga kontraksi otot polos bronkus terhambat (Shimamura *et al.*, 2011). Pengaktifan reseptor  $\beta$ -adrenergik akan merelaksasi otot polos bronkus dan mengurangi mukus di saluran pernapasan (Aliyu *et al.*, 2017). Penghambatan enzim lipooksigenase akan berdampak pada produksi leukotrien menjadi berkurang sehingga mengurangi keparahan inflamasi (Bulani *et al.*, 2011). Aktivitas ekstrak ini tentunya akan memperlebar dan melegakkan saluran napas, mengurangi reaksi inflamasi dan mengurangi hipersekresi mukus. Secara ringkas keunggulan dari Trogan-Spray ini yaitu dari bentuk bahan aktifnya berupa nanopartikel terenkapsulasi kitosan memiliki keuntungan dalam meningkatkan kelarutan zat aktif sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas. Enkapsulasi kitosan juga dapat melindungi zat aktif dari pengaruh lingkungan sehingga lebih stabil. Penggunaan kitosan sebagai bahan pengenkapsul juga terbukti *Biodegradable* dan tidak toksik sehingga aman digunakan. Di sisi lain, bentuk *Metered Dose Inhaler* (MDI) memiliki keuntungan antara lain tertarget saluran pernafasan bawah sehingga mempercepat onset aksi senyawa aktif. Bentuk MDI merupakan formula inhalasi yang terbukti efektif secara klinis.

Penggunaannya yang *non invasive* dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Selain itu ramah lingkungan dan *renewable* karena memanfaatkan bahan alam dari daerah Gumuk Pasir sehingga lebih ekonomis. Kebermanfaatan lain dari produk ini jika dikembangkan secara masif dapat meningkatkan kesejahteraan masyarakat khususnya daerah Gumuk Pasir melalui kegiatan pertanian tanaman widuri dan pengolahan limbah kulit udang.

Berdasarkan teori dan hasil penelitian yang dipaparkan diatas, Trogran-Spray berpotensi untuk dikembangkan menjadi *phytomedicine* terapi asma termasuk serangan asma.

### **Formulasi Trogran-Spray**

Ekstraksi Akar Widuri dimulai dari pengumpulan dan pengeringan simplisia akar widuri kemudian diserbukhaluskan. Sebanyak 450 gram serbuk kering akar Widuri kemudian dilakukan ekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% selama 3 hari. Ekstrak yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan cara menguapkan etanol menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan kitosan dari limbah kulit udang mula-mula dilakukan pencucian limbah kulit udang dengan air mengalir, kemudian dikeringkan. Setelah dilakukan

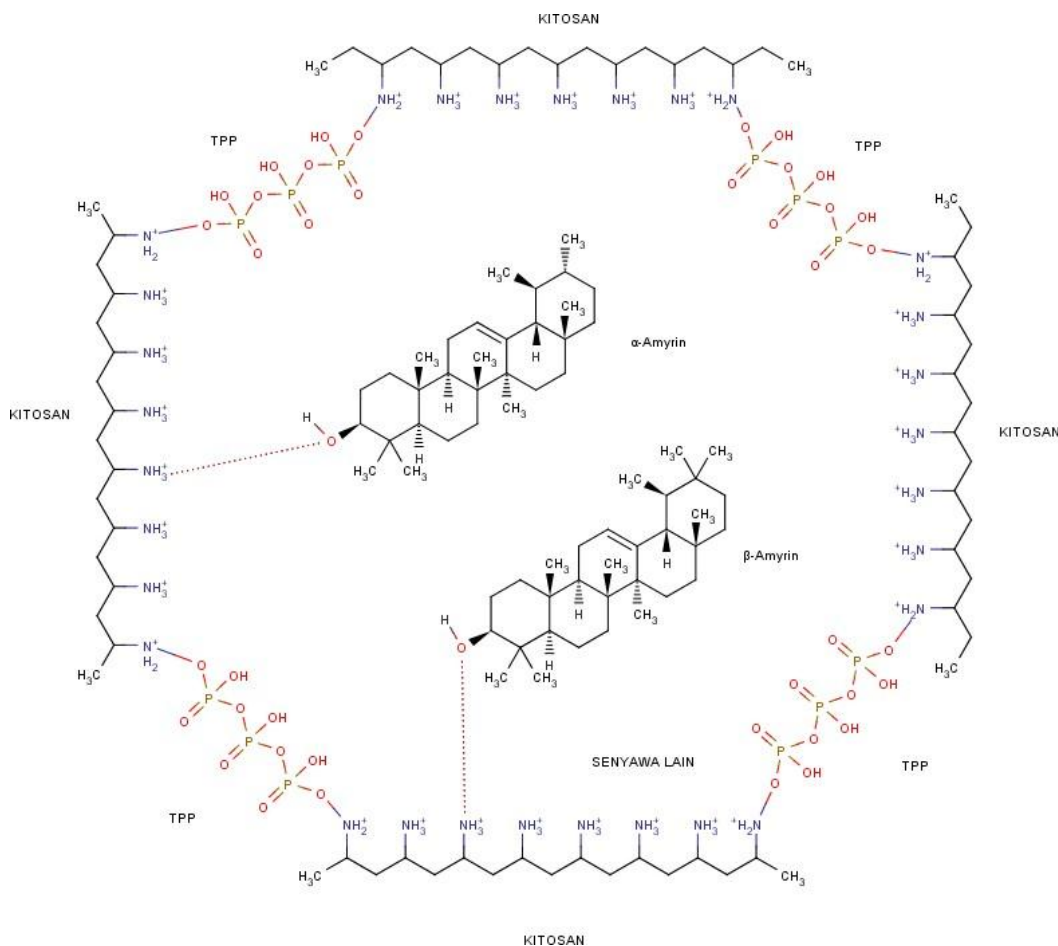
proses pengeringan, hasil kulit udang diblender hingga halus untuk memperkecil ukuran. Setelah itu dilakukan proses pengayakan sehingga didapatkan tepung kulit udang. Tahapan selanjutnya adalah deproteinasi, demineralisasi dan deasetilasi seperti yang telah tertera pada skema di lampiran 3 (Pratiwi dkk., 2008). Tepung kulit udang yang diperoleh pada tahap sebelumnya, dilakukan proses deproteinasi pada suhu 75-80°C, dengan menggunakan larutan NaOH 1 M dengan perbandingan serbuk udang dengan NaOH = 1 : 10 (gr serbuk/ml NaOH ) sambil diaduk konstan selama 60 menit, kemudian disaring dan endapan yang diperoleh dicuci dengan menggunakan aquades. Proses ini dilanjutkan dengan proses demineralisasi pada suhu 25-30°C dengan menggunakan larutan HCl 2M dengan perbandingan sampel dengan larutan HCl = 1 : 10 (gr serbuk/ml HCl ) sambil diaduk konstan selama 120 menit. Kemudian disaring dan endapan yang diperoleh dicuci dengan menggunakan aquades sampai pH netral. Hasil dari proses ini disebut kitin. Kitin kemudian dimasukkan dalam larutan NaOH dengan konsentrasi 20% pada suhu 90-100°C sambil diaduk konstan selama 60 menit pada proses deasetilasi. Hasil yang berupa slurry disaring, dicuci dengan



aquades sampai pH netral lalu dikeringkan. Hasil yang diperoleh disebut kitosan.

Enkapsulasi ekstrak akar Widuri ke dalam nano kitosan didahului dengan cara melarutkan 200 mg kitosan ke dalam 100 ml larutan asam asetat 1% dengan menggunakan *magnetic stirrer* (lampiran 4). Asam asetat 1% memberikan suasana asam dengan pH sekitar 4 sehingga kitosan mudah terbentuk kation sehingga akan membentuk ikatan silang dengan tripolifosfat sebagai

crosslinker. Kemudian, 2 gram ekstrak akar Widuri dilarutkan dalam ethanol 96%, selanjutnya ditambahkan ke dalam larutan kitosan 100 ml dan dicampur dengan *magnetic stirrer*. Selanjutnya dilakukan penguapan kembali pelarut etanol dengan *rotatory evaporator*. Preparasi larutan natrium tripolifosfat (TPP) dilakukan dengan cara melarutkan 40 mg natrium tripolifosfat dengan 40 ml akuades. Setelah itu, larutan natrium tripolifosfat 0,1%



**Gambar 3.** Ekstrak akar Widuri terenkapsulasi nanopartikel kitosan.

dituangkan secara bertahap disertai pengadukan 5000 rpm menggunakan homogenizer selama 30 menit sehingga terbentuk suspensi nanoenkapsulasi. Natrium tripolifosfat ini akan membentuk *crosslinker* kitosan. Nanopartikel kitosan ekstrak akar Widuri kemudian dipisahkan dengan cara sentrifugasi (Rismana *et al*, 2014). Hasil senyawa aktif terenkapsulasi nanokitosan ditunjukkan pada gambar 3.

Proses pembuatan nano spray berbentuk sediaan aerosol dengan rute pemberian inhalasi melalui mulut dengan bahan aktif dari ekstrak akar Widuri terenkapsulasi nanokitosan (lampiran 5). Bahan aktif dihantarkan dalam bentuk spray berukuran nanopartikel dan dikemas dengan nama produk Trogran-Spray. Dalam proses pembuatan trogran-spray, formula yang umum digunakan antara lain bahan aktif, propelan, pelarut, pelarut pembantu (*cosolvent*) dan penstabil (pensuspensi, pengemulsi). Zat aktif dalam sediaan ini adalah senyawa yang terkandung didalam ekstrak akar Widuri dalam bentuk serbuk berukuran nanometer. Propelan sering digunakan dalam formulasi sediaan aerosol karena berfungsi memberikan tekanan pada wadah dan menjadi *driving force* (pendorong) bahan aktif agar dapat keluar dari wadah/kontainer dengan dispersi yang

merata. propelan yang biasa digunakan dalam formula adalah P-134a (1,1,1,2 tetrafluoroethane). Sedangkan pelarut yang digunakan dalam formula ini adalah etanol karena merupakan pelarut universal yang dapat melarutkan hampir semua komponen kimia yang terkandung dalam tanaman baik yang bersifat non polar, semi polar, dan polar (Lenny, 2006). Surfaktan yang digunakan adalah asam oleat berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari bahan-bahan pembuat aerosol. Proses pembuatan nano spray ditunjukkan pada lampiran 5, yang meliputi prosedur pencampuran bahan, pengisian serta penutupan wadah aerosol (*canister*) dengan katup. Pencampuran serbuk nanopartikel ekstrak Widuri dilakukan dengan melarutkan etanol yang sebelumnya telah ditambah asam oleat di dalam kontainer tertutup dengan suhu dijaga 20-22°C dengan *ice bath*. Campuran tersebut kemudian dimasukkan *canister* melalui pipa yang merupakan bagian dari *aerosol filling machine*. Setelah itu dilakukan proses penutupan *canister* dengan katup yang telah dilengkapi *metering valve* sebagai pengatur dosis obat. Propelan diisikan lewat lubang katup melalui *aerosol filling machine* dengan tekanan tinggi (Khale and Amirta, 2011). Langkah terakhir dilakukan kualitas kontrol. Pertama, karakterisasi morfologi

bertujuan untuk mengetahui morfologi nanopartikel Trogan-Spray menggunakan mikroskop elektron transmisi (JOEL JEM1400). Sampel nanopartikel ditetesi diatas *copper grid* kemudian dilapisi karbon dengan alat *Auto Carbon Coated* selama 5 detik setelah itu dikeringkan pada suhu ruang selama 24 jam. Setelah sampel nanopartikel kering dilapisi lagi dengan carbon seperti tersebut di atas lalu *copper grid* dimasukkan ke dalam *holder* dan sampel siap dianalisis dengan percepatan *voltage* 120 kV dan magnifikasi 120.000. Kedua, *entrapment efficiency* terhadap Trogan-Spray yang telah dibuat ditentukan konsentrasi obat bebas dalam medium pelarut. Selanjutnya, disentrifugasi selama 60 menit dengan kecepatan 10.000 rpm. Supernatan dipisahkan dan disaring dengan membrane 0.45 mikrometer milipore. Filtrat dilarutkan dengan menggunakan 75% etanol dan diukur secara spektrofotometri.

## KESIMPULAN

Trogan-Spray merupakan inovasi inhaler nano spray berbahan aktif dengan memanfaatkan potensi dari daerah Gumuk Pasir berupa akar Widuri terenkapsulasi kitosan dari limbah kulit udang sebagai *phytomedicine* untuk terapi asma sehingga diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan mewujudkan *Sustainable*

*Development Goals* (SDGs) 2030. Proses formulasi pembuatan Trogan-Spray dimulai dari ekstraksi akar Widuri, pembuatan kitosan dari limbah kulit udang, enkapsulasi dan proses pembuatan nano spray.

## SARAN

Trogan-Spray perlu dilakukan uji preklinis dan klinis lebih lanjut serta dilakukan optimasi formula. Trogan-Spray ini berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai *phytomedicine* terapi asma sehingga memerlukan kerjasama berbagai pihak meliputi lembaga penelitian, industri, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dan BPOM.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Adhyatmika, Apt., M.Biotech., Ph.D. selaku pembimbing dalam penulisan artikel ilmiah ini.

## REFERENSI

- Aliyu, I., U. Abdulkadir dan J. M. Muhammed. 2017. Anti-histamic and Bronchodilatory Activities of Aqueous and Methanol Extracts of *Calotropis gigantea* Root Bark on Allergic Asthma in Rodents. *Journal of Pharmacy and Bioresources*. 4 (2): 128-137.
- Anjaneyulu, V. dan L. R. Row. 1968. The Triterpenes Esters of *Calotropis gigantea* Linn. *Current Science*. 6: 156-157.

- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi 4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim. 2014. *The Global Asthma Report 2014*. <http://www.globalasthmareport.org/2014/burden/burden.php>. Diakses tanggal 19 April 2019.
- Billington, C. K., R. B. Penn dan I. P. Hall. 2017.  $\beta_2$  Agonists. *Handbook of experimental pharmacology*. 237: 23-40.
- Brightling, C. E., P. Bradding, F. A. Symon, S. T. Holgate, A. J. Wardlaw dan I. D. Pavord. 2002. Effects of Aerobic Training on Airway Inflammation in Asthmatic Patients. *N. Engl. J. Med.* 346(22): 1699-1705.
- Bulani, Vipin, B. Kailash, K. Ravindra, J. Unmesh, C. Kishor, K. Dinesh dan P. Ramesh. 2011. Inhibitory effect of *Calotropis gigantea* Extract on Ovalbumin-induced Airway Inflammation and Arachidonic acid induced Inflammation in a Murine model of Asthma. *Int. J. Cur. Bio. Med.* 1(2): 19 – 25.
- Burggraaf, J., R. G. J. Westendorp, J. C. C. MintVeen, R. C. Schoemaker, P. J. Sterk, A. F. Cohen dan G. J. Blauw. 2011. Cardiovascular Side Effects of Inhaled Salbutamol in Hypoxic Asthmatic Patients. *Thorax*. 56: 567-569.
- DKP Kabupaten Bantul. 2015. *Data Luas Tambak di Kabupaten Bantul*. Dinas Kelautan dan Perikanan, Kabupaten Bantul, Yogyakarta.
- Furtado, N. A. J. C., L. Pirson, H. Edelberg, Miranda, M. Lisa, C. Loira-Pastoriza, V. Preat, Y. Larondelle dan C. M. Andre. 2017. Pentacyclic Triterpen Bioavailability : An Overview of In Vitro and In Vivo Studies. *Molecules*. 22(400): 1-24.
- GAN. 2015. *The global asthma report 2014*. Global Asthma Network. Auckland.
- Garg, J. M. 2008. *Gigantic swallow-wort (Calotropis gigantea) in Hyderabad*. [https://id.wikipedia.org/wiki/Berkas:Gigantic\\_swallow\\_wort\\_\(Calotropis\\_gigantea\)\\_in\\_Hyderabad,\\_AP\\_W\\_IMG\\_7954.jpg](https://id.wikipedia.org/wiki/Berkas:Gigantic_swallow_wort_(Calotropis_gigantea)_in_Hyderabad,_AP_W_IMG_7954.jpg). Diakses tanggal 22 Maret 2019.
- GINA. 2014. *Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Global Initiative for Asthma. Ontario-Canada.
- Grenha, A., C. I. Grainger, L. A. Dailey, B. Seijo, G. P. Martin, C. Remunan- Lopez dan B. Forbes. 2007. Chitosan Nanoparticles are Compatible with Respiratory Epithelial Cells in Vitro. *Eur. J. Pharm. Sci.* 31: 73-84.
- Guyton, A. C dan John E. H. 2006. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 11. EGC. Jakarta.
- Habib, R. M., M. A. Alam, M. A. Haue, N. Farjana, dan M. R. Reazaul. 2009. Cytotoxicity and Antikhiifungal Activities of Root Bark of *Calotropis gigantea* L. *Stanford Journal of Pharmaceutical Science*. 2(2): 38-41.
- Hanafi, M., A. Syahrul, D. Efriana, dan B. Suwandi. 2000. Pemanfaatan Kulit Udag untuk Pembuatan Kitosan dan Glukosamin. LIPI kawasan PUSPITEK. Serpong, Jakarta.
- Haq, R. K. 2010. Hubungan Tingkat Kecemasan dengan Serangan Asma pada Penderita Asma Bronkial di BP4

- Semarang. *Jurnal KesMaDaSka*. 1(1): 26-33.
- Ikawati, Z., N. Masato dan M. Kazutaka . 2001. Do Mucosal Mast Cells Contribute to the Immediate Asthma Response? *Jpn. J. Pharmacol.* 86: 38 – 46.
- Haryanti, S., Z. Ikawati, T. M. Tri dan Mustofa. 2016. Hubungan Kepatuhan Menggunakan Obat Inhaler  $\beta$ 2-Agonis dan Kontrol Asma pada Pasien Asma. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 5(4): 238–248.
- Heyder, J., J. Gebhart, G. Rudolf, C. F. Schiller dan W. Stahlhofen, 1986, Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005–15  $\mu$ m. *J. Aerosol Sci.* 17: 811–825.
- Islam, N. dan V. Ferro. 2016. Recent Advances in Chitosan-Based Nanoparticulate Pulmonary Drug Delivery. *Nanoscale*. 8(30): 1-50.
- Jaen, C. dan D. Pamela. 2014. Asthma and odors: The role of risk perception in asthma exacerbation. *J. Psychosom Res.* 77(4): 302–308.
- Kanatani, K. T., I. Ito, W. K. Al-Delaimy, Y. Adachi, W. C. Mathews dan J. W. Ramsdell, Toyama Asian Desert Dust dan Asthma Study Team. 2010. Desert Dust Exposure is Associated with Increased Risk of Asthma Hospitalization in Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 182: 1475-1481.
- Keliat, H. A. B. 2010. Penggunaan Chitosan dari Cangkang Udang (*Litopenaeus vannamei*) untuk Memperlama Waktu Simpan pada Tahu di Medan Tahun 2010. *Skripsi*. Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sumatera Utara.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Riset Kesehatan Dasar Riskesdas*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. *Kesehatan dalam Kerangka Sustainable Development Goals (SDGs)*. Dirjen Bina Gizi KIA Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. *Riset Kesehatan Dasar Riskesdas*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Kitikar, K. R. dan B. D. Basu. 2005. *Indian Medical Plants*. Edisi 3. International Book Distribution. Dehradun-India.
- Khale, A. dan B. Amirta. 2011. Formulation and Development of Metered Dose Inhalations of Salbutamol in Solution Form. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 73(5): 543-549.
- Krishnan, J., A. Krishnan, R. F. Lemanske-Jr, J. C. Glorisa J., S. E. Kurtis, K. Meyer, C. M. Elizabeth, M. Herman, E. S. Rand dan M. Michael. 2012. Asthma Outcomes: Asthma Symptoms. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 129(30): S124–S135.
- Kumar, M. N. V. R. A, 2013, Review of Chitin and Chitosan Applications. *React Funct. Polym.* 46: 1–27.
- Kweifio, G., dan T. A. Macrides. 1992. Antilipoxygenase Activity of Amirin Triterpenes. *Respiratory*

- Communication Chemistry Pathology and Pharmacology*. 78:367-372.
- Lenny, S. 2006. Senyawa Flavonoida, Fenil Propanoida dan Alkaloida. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Alam, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Meiyanti dan J. I. Mulia. 2000. Perkembangan Patogenesis dan Pengobatan Asma Bronkial. *Jurnal Kedokteran Trisakti*. 19(3): 125-132.
- Meler, J., S. Maria, G. Bozena and P. Janusz. 2013. Application of Chitosan in The Formulation of Hydrogel Applied on Skin. *Progress on Chemistry and Application of Chitin*, 18:181-186.
- Miglino, N. M. Roth, M. Tamm dan P. Borger. House dust mite extract downregulates C/EBP $\alpha$  in asthmatic bronchial smooth muscle cells. *Eur Respir J*. 38: 50–58.
- National Heart, Lungs and Blood Institute. 1996. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Workshop Report. *Publication*. 95: 6-10.
- PDPI. 2006. Asma Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Balai Penerbit FKUI. Jakarta.
- Pratiwi, S. U. T. 2008. Mikrobiologi Farmasi. Erlangga Medical Series. Yogyakarta.
- Purwanti, E., Sukarsono dan Z. Siti. 2003. Teknologi Pemanfaatan Limbah Pengolahan Udang dengan Metode Deasetilasi. *Jurnal Dedikasi*. 1(1): 65-72.
- Putra, M. D. 2018. *Ekosistem dan Sosial Ekonomi Gumuk Pasir*. [https://www.researchgate.net/publication/323959881\\_Ekosistem\\_dan\\_Sosial\\_Ekonomi\\_Gumuk\\_Pasir](https://www.researchgate.net/publication/323959881_Ekosistem_dan_Sosial_Ekonomi_Gumuk_Pasir). Diakses tanggal 16 April 2019.
- QIAGEN. 2009. *Airway Inflammation in Asthma*. <https://www.qiagen.com/ch/shop/genes-and-pathways/pathway-details/?pwid=21>. Diakses tanggal 17 Maret 2019.
- Rismana, E., S. Kusumaningrum, O. Bunga, Nizar and Marhamah. 2014. Pengujian Aktivitas Antiacne Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana*). *Media Litbangkes*. 24(1), 19-27.
- Saeki, K. dan T. Yokomizo. 2010. Identification, signaling, and functions of LTB $_4$  receptor. *Seminar in Immunology*. 33: 30-36.
- Saraswati, A. A. 2004. Konsep Pengelolaan Ekosistem Pesisir (Studi Kasus Kecamatan Ulujami, Kabupaten Pemalang, Jawa Tengah). *Jurnal Teknologi Lingkungan*. 5(3): 205–211.
- Sharma, R., J. Hazra dan P. Prajapati. 2017. Nanophytomedicines: A Novel Approach to Improve Drug Delivery and Pharmacokinetics of Herbal Medicine. *Bio Bulletin*. 3(1): 132-135.
- Shimamura, Tatsuro, M. Shiroishi, S. Weyand, H. Tsujimoto, G. Winter, V. Katritch, R. Abagyan, V. Cherezov, W. Liu, G. W. Han, T. Kobayashi, R. C. Stevens, dan S. Iwata. 2011. Structure of the Human Histamine H $_1$  Receptor Complex with Doxepin. *Nature*. 475(7354): 65–70.
- Sugita, P. 2009. *Kitosan: Sumber Biomaterial Masa Depan*. IPB Press. Bogor.

- Tumigolung, G. Tesalonika, L. Kumaat dan F. Onibala. 2016. Hubungan Tingkat Kecemasan dengan Serangan Asma pada Penderita Asma di Kelurahan Mahakeret Barat dan Mahakeret Timur Kota Manado. *Journal Keperawatan*. 4(2): 1-8.
- United Nations. 2015. *The Sustainable Development Goals Report 2018*. <https://unstats.un.org/sdgs/files/report/2018/TheSustainableDevelopmentGoalsReport2018-EN.pdf>. Diakses tanggal 18 Maret 2019.
- Vetter, A., R. Martien dan A. Bernkop-Schnurch. 2010. Thiolated Polycarbophil as an Adjuvant for Permeation Enhancement in Nasal Delivery of Antisense Oligonucleotides. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 99(30): 1427-1439.
- Wardaniati, R. A. dan S. Setyaningsih. 2009. *Pembuatan Chitosan Dari Kulit Udang dan Aplikasinya Untuk Pengawetan Bakso*. [http://eprints.undip.ac.id/1718/1/mkalah\\_penelitian\\_fix.pdf](http://eprints.undip.ac.id/1718/1/mkalah_penelitian_fix.pdf). Diakses tanggal 20 Maret 2019.
- Watanabe, Masanari, H. Noma, J. Kurai, A. Shimizu, H. Sano, K. Kato, A. Yamasaki, M. Mikami, T. Igishi, Y. Ueda, H. Kitano, T. Tatsukawa dan E. Shimizu. 2015. Association of Sand Dust Particles with Pulmonary Function and Respiratory Symptoms in Adult Patients with Asthma in Western Japan Using Light Detection and Ranging: A Panel Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 12: 13038-13052.
- Wechsler, M. E., E. Lehman, S. C. Lazarus, R. F. Lemanske, H. A. Boushey, A. Deykin, J. V. Fahy, C. A. Sorkness, V. M. Chinchilli, T. J. Craig, E. DiMango, M. Kraft, F. Leone, R. J. Martin, S. P. Peters, S. J. Szeffler, W. Liu dan E. Israel. 2006. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 173(5): 519-26.
- Wilson, A. M. 2006. The Role of Antihistamines in Asthma Management. *Treat. Respir. Med*. 5(3): 150-158.
- Yaligar, K. 201. Preliminary Phytochemical Investigatifnya and Screening of Anticonvulsant Activity of Leaves of *Calotropis gigantea* L. Skripsi. Karnataka, Rajiv Gandhi University of Health School.

