

TESIS

UJI PROFIL FARMAKOKINETIK SEDIAAN NANOPARTIKEL RAMUAN EKSTRAK PINANG (*Areca cathecu*), PURWOCENG (*Pimpinella pruatjan*) DAN GINSENG JAWA (*Talinum paniculatum*) BEREFEK AFRODISIAKA

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
gelar Magister Biomedik (M.Bmd)



AHMAD NUR SIDIQ

04112681620002

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2018

HALAMAN PENGESAHAN

UJI PROFIL FARMAKOKINETIK SEDIAAN NANOPARTIKEL RAMUAN EKSTRAK PINANG (*Areca cathecu*), PURWOCENG (*Pimpinella pruatjan*) DAN GINSENG JAWA (*Talinum paniculatum*) BEREFEK AFRODISIAKA

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
gelar Magister Biomedik (M.Bmd)

AHMAD NUR SIDIQ

04112681620002

Pembimbing I



Prof. Dr. dr. H.M.T. Kamaluddin, M.Sc., Sp.FK.
NIP 195209301982011001

Palembang, 19 Maret 2018
Pembimbing II



Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP 197103101998021002

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Unsri



HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa tesis ini, dengan judul "Uji Profil Farmakokinetik Sediaan Nanopartikel Ramuan Ekstrak Pinang (*Areca Catechu*), Purwoceng (*Pimpinella pruaifjun*) dan Ginseng Jawa (*Talinum paniculatum*) Beresek Afrodisiaka" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 Maret 2018

Palembang, 19 Maret 2018

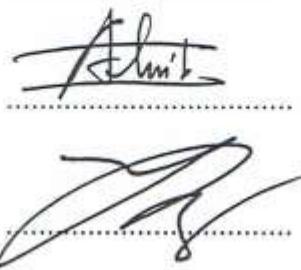
Ketua :

1. Prof. Dr. dr. H.M.T. Kamaluddin, M.Sc., Sp.FK.
NIP 195209301982011001



Anggota :

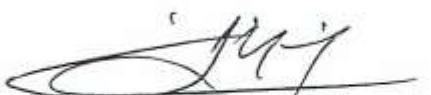
1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP 197103101998021002
2. Prof. dr. H. Chairil Anwar, DAP&E.,Sp.Park.Ph.D.
NIP 195310041983031002
3. Dr. Salni, M.Si.
NIP 196608231993031002
4. Drs. Joko Marwoto, M.Sc.
NIP 195703241984031001
5. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed.
NIP 196609291996011001


Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Unsri

Dr. Syarif Husin, MS.
NIP 196112091992031003

Ketua Program Studi


Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed.
NIP 197212291998031002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ahmad Nur Sidiq

NIM : 04112681620002

Judul : Uji Profil Farmakokinetik Sediaan Nanopartikel Ramuan Ekstrak Pinang (*Areca Catechu*), Purwoceng (*Pimpinella pruatjan*) dan Ginseng Jawa (*Talinum paniculatum*) Berefek Afrodisiaka

Menyatakan bahwa tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiasi. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiasi dalam tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 19 Maret 2018



Ahmad Nur Sidiq

NIM 04112681620002

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ahmad Nur Sidiq

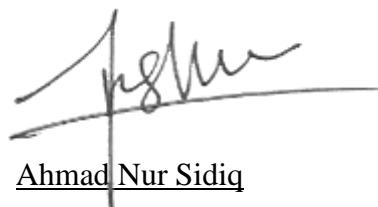
NIM : 04112681620002

Judul : Uji Profil Farmakokinetik Sediaan Nanopartikel Ramuan Ekstrak Pinang (*Areca Catechu*), Purwoceng (*Pimpinella pruatjan*) dan Ginseng Jawa (*Talinum paniculatum*) Berefek Afrodisiaka

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk mendapatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 19 Maret 2018



Ahmad Nur Sidiq
NIM 04112681620002

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama Lengkap : Ahmad Nur Sidiq, S.Si.
Tempat, tanggal lahir : U2 Karyadadi, 22 Agustus 1993
Alamat : Desa Sadarkarya, Purwodadi, Musi Rawas, Sum-Sel
Agama : Islam
Status : Menikah
Nama Istri : Aguyus Rini, Am.Keb.
Nama Anak : Jihan Almeera Ahmad
Nama Orang Tua : Solihin, S.Pd.
Marsini, S.Pd.I.
No Hp : 085839391600
Email : ahmadproyekyu@gmail.com

Riwayat Pendidikan :

- SDN Karyadadi Kabupaten Musi Rawas 1999-2005
- SMPN Purwodadi Kabupaten Musi Rawas 2005-2008
- SMAN Tugumulyo Kabupaten Musi Rawas 2008-2011
- S1 Jurusan Kimia FMIPA UNSRI Inderalaya 2011-2015

Pengalaman Penelitian :

- Skripsi : Biosensor Enzim Lipoksigenase Terimobilisasi dengan Polianilin pada Permukaan Alumunium.

Riwayat Pekerjaan :

- Pranata Laboratorium Pendidikan di Laboratorium Kesehatan Masyarakat FKM UNSRI Inderalaya
- Wiraswasta

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan rasa syukur kehadirat Allah SWT. karena dengan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Uji Profil Farmakokinetik Sediaan Nanopartikel Ramuan Ekstrak Pinang (*Areca Catechu*), Purwoceng (*Pimpinella pruatjan*) dan Ginseng Jawa (*Talinum paniculatum*) Berefek Afrodisiaka.”

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Dalam proses penulisan ini banyak pihak yang membantu, baik langsung maupun secara tidak langsung. Untuk itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. dr. Syarif Husin, M.S. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya atas izin dan dukungannya selama mengikuti Program Magister Biomedik Universitas Sriwijaya Palembang.
2. Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed. sebagai Ketua dan dr. Dwi Handayani, M.Kes. sebagai Sekretaris Program Studi Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.
3. Prof.Dr.dr.H.M.T. Kamaluddin, Sp.FK., M.Sc. sebagai pembimbing akademik dan tesis kesatu, yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan selama pendidikan, penelitian dan penyusunan tesis ini.
4. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. sebagai pembimbing tesis kedua, yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan selama penelitian dan penyusunan tesis ini.
5. Seluruh staf dosen dan karyawan bagian Farmakologi dan Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang yang telah membantu dan mendukung dalam menyelesaikan penulisan tesis ini.
6. Tim *Aphrodisiac* dan teman-teman angkatan 2016, saya ucapkan banyak terima kasih atas sumbangsihnya dalam menyelesaikan penulisan tesis ini.

Akhir kata penulis menyadari masih banyak kekurangan serta kekeliruan dalam penulisan ini, itu semua bukan disengaja melainkan keterbatasan dari penulis. Semoga tesis ini dapat memberi manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.

Palembang, 19 Maret 2018

Penulis

RINGKASAN

Uji Profil Farmakokinetik Sediaan Nanopartikel Ramuan Ekstrak Pinang (*Areca cathecu*), Purwoceng (*Pimpinella pruatjan*) dan Ginseng Jawa (*Talinum paniculatum*) Berefek Afrodisiaka

Karya tulis ilmiah berupa tesis, 19 Maret 2018

Ahmad Nur Sidiq, M.T. Kamaluddin dan Mardiyanto

Pharmacokinetic Profile Test Nanoparticle of Herb *Areca cathecu*, *Pimpinella pruatjan* and *Talinum paniculatum* Extract as Aphrodisiac Effect

xvi + 103 halaman, 17 tabel/bagan, 15 gambar, 6 lampiran.

Ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa telah diketahui memiliki efek afrodisiaka atau peningkatan gairah seksual. Penggunaan bahan alam memiliki keterbatasan, diantaranya sering terjadi kegagalan pada fase klinik disebabkan rendahnya bioavailabilitas. Bioavailabilitas dapat ditingkatkan dengan cara mengecilkan ukuran material sehingga teknologi nanopartikel dapat digunakan. Tujuan penelitian ini adalah preparasi nanopartikel serta menentukan dan membandingkan profil farmakokinetik dari sediaan ekstrak dan nanopartikel.

Preparasi nanopartikel ekstrak menggunakan polimer biodegradable yaitu *polylactic-co-glycolic-acid* (PLGA) dan sebagai stabilizernya *polyvinyl alcohol* (PVA). Dilanjutkan dengan studi farmakokinetik non-kompartemen menggunakan *add-in program PKSolver*.

Ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa mayoritas mengandung senyawa golongan flavonoid. Hasil dari preparasi nanopartikel pada formula optimum 50 mg ekstrak, 100 mg PLGA dan 40 mg PVA dengan % EE 91,301%; PSA 584,9nm; PDI 0,364 dan Zeta Potensial -0,3mV. Morfologi dari nanopartikel berbentuk bulatan. Profil farmakokinetik ekstrak dan nanopartikel berbeda signifikan ($p < 0,05$) secara berturut-turut, k_a (menit $^{-1}$) 0,03; 0,08, C_{maks} ($\mu\text{g.ml}^{-1}$) 3,14; 2,51, T_{maks} (menit) 42,91; 34,81, AUC ($\mu\text{g.menit.ml}^{-1}$) 371,78; 487,64, V_d (ml) 7,07; 15,98, k_e (menit $^{-1}$) 0,02; 0,007, $T_{1/2}$ (menit) 36,44; 108,23 dan Cl (ml. menit $^{-1}$) 0,14; 0,103.

Preparasi nanopartikel dengan teknik polimerisasi ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa menggunakan PLGA dan PVA efektif dalam meningkatkan profil farmakokinetik. Baik peningkatan kinetika absorpsi dan kinetika distribusi maupun memperlambat kinetika eliminasi sehingga dapat mengefektifkan penggunaannya.

Kata kunci : *Farmakokinetik, Nanopartikel, PLGA, PVA, Afrodisiaka dan ekstrak.*

Kepustakaan : 119 (1984-2018)

SUMMARY

Pharmacokinetic Profile Test Nanoparticle of Herb *Areca cathecu*, *Pimpinella pruatjan* and *Talinum paniculatum* Extract as Aphrodisiac Effect

Scientific paper in the from of thesis, Maret 19th 2018

Ahmad Nur Sidiq, M.T. Kamaluddin dan Mardiyanto

Uji Profil Farmakokinetik Sediaan Nanopartikel Ramuan Ekstrak Pinang (*Areca cathecu*), Purwoceng (*Pimpinella pruatjan*) dan Ginseng Jawa (*Talinum paniculatum*) Berefek Afrodisiaka

xvi + 103 pages, 17 tables, 15 figures, 6 appendices.

Areca nut, purwoceng and ginseng jawa extracts have been known to have aphrodisiac effects or increased sexual arousal. The use of natural materials has limitations, including frequent failures in the clinical phase due to low bioavailability. Bioavailability can be increased by shrinking the size of the material, so that nanoparticle technology can be used. The aims of this study were nanoparticle preparation and to determine and comparing the pharmacokinetic profile of the extract and nanoparticle preparations..

The preparation of extracted nanoparticles using biodegradable polymers was polylactic-co-glycolic-acid (PLGA) and as a stabilizer of polyvinyl alcohol (PVA). Followed by non-compartment pharmacokinetic studies using PKSolver add-in program.

Areca nut, purwoceng and ginseng jawa extracts contain the majority of flavonoid compounds. Results from nanoparticle preparation on optimum formula 50 mg extract, 100 mg PLGA and 40 mg PVA with %EE 91.301%; PSA 584.9nm; PDI 0.364 and Zeta Potential -0.3mV. The morphology of the nanoparticles was spherical. The pharmacokinetic profiles of the extract and nanoparticles differed significantly ($p < 0.05$) respectively, k_a (min^{-1}) 0.03; 0.08, C_{\max} ($\mu\text{g.ml}^{-1}$) 3.14; 2.51, T_{\max} (min) 42.91; 34.81, AUC ($\mu\text{g.min.ml}^{-1}$) 371.78; 487.64, V_d (ml) 7.07; 15.98, k_e (min^{-1}) 0.02; 0.007, $T_{1/2}$ (min) 36.44; 108.23 and Cl (ml. min^{-1}) 0.14; 0.103.

Preparation of nanoparticles with polymerization techniques herb of areca nut, purwoceng and ginseng jawa extracts using PLGA and PVA are effective in enhancing pharmacokinetic profile. Both the increase of the absorption kinetics and the kinetics of the distribution as well as the slowing of the elimination kinetics so as to make effective use of them.

Keyword : *Pharmacokinetic, nanopartikel, PLGA, PVA, aphrodisiac and extract.*

Citations : 119 (1984-2018)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	v
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
RINGKASAN.....	viii
SUMMARY.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL/BAGAN.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Premis.....	5
1.6 Hipotesis.....	6
1.7 Kerangka Teori.....	7
1.8 Kerangka Konsep.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Disfungsi Ereksi.....	9
2.2 Sildenafil Sitrat.....	9
2.3 Afrodisiaka.....	11
2.4 Pinang.....	12
2.4.1 Morfologi Tumbuhan Pinang.....	13
2.4.2 Fungsi dan Manfaat Biji Pinang.....	13
2.4.3 Kandungan Biji Pinang.....	14
2.5 Purwoceng.....	14
2.5.1 Morfologi Tumbuhan Purwoceng.....	15
2.5.2 Fungsi dan Manfaat Purwoceng.....	16
2.5.3 Kandungan Purwoceng.....	16
2.6 Ginseng Jawa.....	17
2.6.1 Morfologi Tumbuhan Ginseng Jawa.....	18
2.6.2 Fungsi dan Manfaat Ginseng Jawa.....	18
2.6.3 Kandungan Ginseng Jawa.....	18
2.7 Ekstraksi.....	19

2.8 Nanopartikel.....	20
2.8.1 Metode Pembuatan Nanopartikel.....	20
2.8.2 PLGA.....	24
2.8.3 PVA.....	26
2.8.4 Karakterisasi.....	28
2.9 Profil Farmakokinetik.....	33
2.9.1 Model dan Penentapan Model Farmakokinetik.....	35
2.9.2 Parameter Farmakokinetik.....	39
 BAB III METODE PENELITIAN.....	43
3.1 Desain Penelitian.....	43
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	43
3.3 Populasi Sampel Penelitian.....	43
3.4 Besar Sampel Penelitian.....	44
3.5 Cara Pengambilan Sampel Penelitian.....	44
3.6 Variabel Penelitian.....	44
3.7 Definisi Operasional dan Skala Ukur.....	45
3.8 Alat dan Bahan.....	45
3.8.1 Alat	45
3.8.2 Bahan.....	46
3.9 Prosedur Kerja.....	46
3.9.1 Ekstraksi Pinang, Purwoceng dan Ginseng Jawa.....	46
3.9.2 Preparasi sediaan Nanopartikel Ramuan Ekstrak.....	46
3.9.3 <i>Drop-by-drop Organic-phase</i> ke dalam <i>Aquous</i>	47
3.9.4 Purifikasi Suspensi Partikel dan Penentuan Persen..	48
3.9.5 Karakterisasi Nanopartikel PLGA Ramuan Ekstrak.	48
3.9.6 Perencanaan Dosis, Pengelompokan dan Perlakuan.	48
3.9.7 Pengelompokan Hewan Uji Profil Farmakokinetik..	49
3.9.8 Penentuan Profil Farmakokinetik Nanopartikel.....	50
3.10 Perhitungan Parameter Farmakokinetik.....	51
3.11 Parameter Keberhasilan.....	51
3.12 Alur Penelitian.....	52
3.12.1 Alur Penelitian Preparasi Sediaan Nanopartikel.....	52
3.12.2 Alur Penelitian Profil Farmakokinetik.....	53
3.13 Analisis Data.....	53
 BAB IV HASIL.....	54
4.1 Preparasi Ekstrak.....	54
4.2 Karakteristik Nanopartikel.....	55
4.2.1 Persen Enfisien Enkapsulasi (%EE).....	55
4.2.2 Ukuran, PDI dan Zeta Potensial.....	56
4.2.3 Morfologi.....	56
4.3 Validasi Metode.....	57
4.3.1 Spesifitas.....	58
4.3.2 Linieritas dan LLOQ.....	58
4.3.3 Presisi dan Akurasi.....	58
4.4 Penentuan Profil Farmakokinetik.....	59
4.4.1 Kinetika Absorpsi.....	60

4.4.2 Kinetika Distribusi.....	62
4.4.3 Kinetika Eliminasi.....	62
4.5 Perbandingan Profil Farmakokinetik Ekstrak dan.....	63
 BAB V PEMBAHASAN.....	65
5.1 Preparasi Ekstrak.....	65
5.2 Karakteristik Nanopartikel.....	65
4.2.1 Persen Enfisiensi Enkapsulasi (%EE).....	66
4.2.2 Ukuran, PDI dan Zeta Potensial (PSA).....	67
4.2.3 Morfologi (TEM).....	67
4.3 Validasi Metode.....	68
4.4 Analisa Profil Farmakokinetik.....	69
4.4.1 Kinetika Absorpsi.....	69
4.4.2 Kinetika Distribusi.....	70
4.4.3 Kinetika Eliminasi.....	70
4.5 Perbandingan Profil Farmakokinetik Ekstrak dan.....	71
 BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	72
5.1 Kesimpulan.....	72
5.2 Saran.....	72
 DAFTAR PUSTAKA.....	73
LAMPIRAN.....	82

DAFTAR TABEL/BAGAN

	Halaman
Tabel 2.1 Herbal Potensial dan Herbal Makanan Berkhasiat.....	11
Tabel 2.2 Karakteristik 1-Kompartemen.....	36
Tabel 2.3 Karakteristik 2-Kompartemen.....	37
Tabel 3.1 Definisi Operasional dan Skala Ukur.....	45
Tabel 3.2 Pengelompokan Hewan Uji.....	49
Tabel 3.3 Parameter Farmakokinetik yang Dihitung.....	51
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia secara KLT.....	54
Tabel 4.2 Nilai %EE, PSA, PDI dan Zeta Potensial dari Ketiga.....	55
Tabel 4.3 Linieritas dan LLOQ Analit dalam Plasma.....	58
Tabel 4.4 Presisi dan Akurasi Analit dalam Plasma ($mean \pm SD$).....	58
Tabel 4.5 Konsentrasi senyawa dalam plasma ($\mu\text{g/ml}$) pada interval.....	59
Tabel 4.6 Profil Farmakokinetik Kontrol, Ekstrak dan Nanopartikel.....	59
Tabel 4.7 Perbandingan Nanopartikel terhadap Ekstrak.....	63
Bagan 1.1 Kerangka Teori.....	7
Bagan 1.2 Kerangka Konsep.....	8
Bagan 3.1 Alur Penelitian Preparasi Sediaan Nanopartikel.....	52
Bagan 3.2 Alur Penelitian Profil Farmakokinetik.....	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Sildenafil sitrat.....	10
Gambar 2.2 Buah pinang.....	12
Gambar 2.3 Purwoceng.....	15
Gambar 2.4 Ginseng Jawa.....	17
Gambar 2.5 PLGA.....	24
Gambar 2.6 Degradasi PLGA.....	26
Gambar 2.7 PVA.....	27
Gambar 2.8 Skema alat <i>Transmission Electron Microscope</i>	29
Gambar 2.9 Alat <i>Particle Size Analyzer</i>	30
Gambar 2.10 Pembacaan spektrofotometer.....	32
Gambar 4.1 Hasil Uji Fitokimia secara KLT. (a) Pinang, (b) Purwoceng.	54
Gambar 4.2 (a) Hasil TEM dan (b) hasil TEM diolah dengan aplikasi....	56
Gambar 4.3 Kurva absorbansi terhadap panjang gelombang atau.....	57
Gambar 4.4 Kurva Kalibrasi, konsentrasi analit dalam plasma (C).....	57
Gambar 4.5 Grafik konsentrasi obat dalam plasma (C) terhadap.....	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Alat dan Bahan Penelitian.....	82
Lampiran 2. Kadar Pengukuran pada Plasma Darah.....	83
Lampiran 3. Grafik Farmakokinetik.....	85
Lampiran 4. Uji Normalitas Data Penelitian.....	86
Lampiran 5. Uji Statistik.....	87
Lampiran 6. Lampiran Surat.....	96

DAFTAR SINGKATAN

%EE	: Persen Efisien Enkapsulasi
%RE	: Presisi
%RSD	: Akurasi
A	: Absorbansi
a	: Absorptivitas
ADME	: Absorbsi, Distribusi Metabolisme dan Ekresi
ADME	: Absorpsi, distribusi, metabolisme dan eksresinya
AUC	: Area di bawah kurva
b	: Tebal kuvet (cm)
c	: Konsentrasi spesies yang menyerap
Cl	: Klirens
C _{maks}	: Konsentrasi maksimum obat/senyawa dalam sistemik
CMC	: <i>Carboxymethyl cellulose</i>
db	: Ketebalan lapisan larutan
DE	: Disfungsi Ereksi
dl	: Intesitas sinar
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetracetic acid</i>
F	: Ketersediaan Hayati
F1, F2, F3	: Formula 1, 2 dan 3
FD	: Farmakodinamik
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FK	: Farmakokinetik
GMP	: Guanosin mono fosfat
GTP	: Guanosin trifosfat
H ₀	: Hipotesis ke nol
H _A	: Hipotesis alternatif
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
I	: Intensitas radiasi
k _a	: Tetapan kecepatan absorpsi

k_e	: Tetapan kecepatan eliminasi
LAS	: <i>Lasser driftaction</i>
LLOQ	: <i>Lower limit of quantitatif</i>
MS	: <i>Mass Spectroscopy</i>
O/W	: <i>Oil in water</i>
PDE	: Phosphodiesterase
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
PGA	: <i>Poly glycolic acid</i>
PLA	: Poli (asam laktat)
PLC	: Poli (sianoakrilat)
PLG	: Poli (D,L-glikolida)
PLGA	: <i>Polylactic-co-glycolic-acid</i>
PSA	: <i>Particle size analyzer</i>
PVA	: <i>Polyvinyl alcohol</i>
Rf	: Faktor retardasi
SD	: Standar Deviasi
$T_{1/2}$: Waktu paruh eliminasi
TEM	: <i>Transmission electron microscope</i>
T_{maks}	: Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai C_{maks}
V_d	: Volume distribusi obat/senyawa dalam sistemik
W/O	: <i>Water in oil</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kebutuhan seksual adalah kebutuhan penting dalam kehidupan manusia, baik untuk melangsungkan kehidupan dengan melahirkan keturunan baru dan pencapaian kepuasan seksual itu sendiri (Hassan *et al.*, 2007). Kepuasan seksual tidak semua orang dapat mencapainya, hal ini dikarenakan tidak mampunya dalam mencapai atau mempertahankan fungsi ereksi pada aktivitas seksual disebabkan adanya penyakit atau gangguan pada organ reproduksi. Gangguan-gangguan tersebut dapat berupa disfungsi ereksi, ejakulasi dini atau impotensi (De Vries, 2011).

Disfungsi ereksi (DE) adalah ketidakmampuan organ reproduksinya dalam mencapai atau mempertahankan fungsi ereksi untuk aktivitas seksual yang memuaskan. Hal ini terjadi pada fungsi laki-laki yang mempunyai dua komponen yaitu mencapai keadaan ereksi dan mempertahankannya (Wibowo dan Gofir, 2008). Hal ini sangat penting bagi suami istri ababila fungsi seksual yang buruk dan kepuasan seksual yang rendah adalah faktor risiko permasalahan dalam rumah tangga (Bloom *et al.*, 2007).

Berdasarkan penelitian tentang perilaku seksual dan disfungsi seksual serta upaya pencarian pertolongan pada manusia yang berusia 40-80 tahun yang dilaksanakan di beberapa negara Asia termasuk Indonesia, dilaporkan dari 6700 orang 82% pria dan 64% wanita usia lanjut menyatakan pernah melakukan hubungan seksual selama satu tahun terakhir. Saat dilakukan wawancara, 20%-30% mengeluh mengalami disfungsi seksual seperti ejakulasi dini, gangguan ereksi pada pria, dan khususnya pada wanita dilaporkan seperti tidak tertarik terhadap seksual, kesulitan dalam lubrikasi, dan kesulitan untuk mencapai orgasme (Nicolosi *et. al.* 2005).

Sildenafil merupakan salah satu obat oral untuk mengatasi disfungsi ereksi, yang merupakan salah satu kejadian terbanyak dalam disfungsi seksual (Boolell, 1996). Profil farmakokinetik (FK) dari sildenafil cepat diabsorpsi. Namun, absorpsi

sildenafil oral terhambat beberapa hal terutama bersamaan dengan makanan berlemak sehingga onsetnya menjadi lebih lama dengan rata-rata penundaan T_{maks} 60 menit dan penurunan C_{maks} sebesar 29% (Hardjosaputra *et al.*, 2008; Tjay *et al.*, 2007). Seperti obat pada umumnya, sildenafil pun memiliki efek samping. Efek samping yang paling sering timbul adalah sakit kepala (10%), muka merah (*flushing*), dan mual. Selain itu, Sildenafil meningkatkan sensitivitas terhadap cahaya, penglihatan kabur, buta warna (hijau-biru) pada 3-10% pasien. Pasien-pasien yang mengkonsumsi obat-obat organic nitrat, bila dipadukan dengan sildenafil akan meningkatkan resiko hipotensi hingga kematian (Coyle and Prince, 2005).

Meningkatnya minat penggunaan obat herbal oleh masyarakat membuat banyak peneliti berlomba untuk menemukan obat alternatif yang mudah, murah, aman dan efektif. Penggunaan obat-obat konvensional telah banyak ditinggalkan, karena profil farmakokinetiknya kurang bagus, dan banyaknya efek samping yang timbul. Telah banyak ditemukan tanaman yang berefek afrodisiaka sebagai pengganti obat-obat konvensional yang beredar di pasaran. Afrodisiaka merupakan efek dari suatu zat yang dapat meningkatkan libido, efek inilah yang dapat disebut sebagai obat DE (Ramdhani *et al.*, 2015).

Beberapa herbal potensial dan herbal makanan berkhasiat afrodisiaka diantara ialah pinang, purwoceng, ginseng jawa dll. Pinang (*Areca catechu*) merupakan tanaman yang telah digunakan secara tradisional sebagai gaya hidup dan banyak digunakan untuk meningkatkan vitalitas pria (Morton, 1992). Penelitian Reena, *et al.*, (2013) mengevaluasi efek afrodisiaka dari pinang, dimana pemberian oral ekstrak ethanol pinang dengan dosis 150 mg/kg BB memberikan peningkatan aktivitas seksual pada tikus putih jantan. Penelitian ini dengan demikian memberikan alasan ilmiah untuk penggunaan tradisional pinang dalam terapi gangguan seksual pria.

Beberapa tumbuhan lainnya yang memiliki efek afrodisiaka yaitu purwoceng dan ginseng jawa. Purwoceng (*Pimpinella pruatjan*) merupakan tumbuhan asli Indonesia yang hidup secara endemik di dataran tinggi atau pegunungan. Purwoceng dimanfaatkan akarnya berkhasiat sebagai afrodisiak (meningkatkan gairah seksual dan menimbulkan ereksi), diuretik (melancarkan saluran air seni)

dan tonik (meningkatkan stamina tubuh) (Darwati dan Roostika, 2006), (Wahyuningrum *et. al.*, 2016). Ginseng jawa (*Talinum paniculatum*) adalah akar tanaman yang digunakan untuk obat herbal mengandung serangkaian saponin, triterpenoid, tetrasiklin (*ginsenosida*) sebagai bahan aktif. Ginseng jawa juga memiliki fungsi sebagai tonik atau adaptogenik yang meningkatkan kinerja fisik (termasuk seksual) (Patel and Rauf, 2016).

Penelitian Nasihun, (2009) tentang evaluasi efek afrodisiak dari purwoceng, dimana pemberian kombinasi ekstrak purwoceng dengan dosis 50 mg/kgBB memberikan peningkatan aktivitas seksual pada tikus putih wistar jantan. Kombinasi beberapa jenis herbal sudah dimulai oleh nenek moyang bangsa Indonesia dahulu kala dengan ramuan ampuh yang dikenal sebagai jamu. Pada penelitian ini justru dikembangkan lebih lanjut kombinasi 3 jenis herbal yang akan diuji secara eksperimen pada tingkat preklinik, dilanjutkan dengan penentuan zat aktif dan dapat dipertanggung-jawabkan serta akhirnya dirumuskan dalam suatu formulasi *controlled-release* dari obat herbal teruji (Fitofarmaka) yang dapat dikonsumsi sesuai indikasinya dan lebih moderen dibandingkan bentuk sediaan konvensional yang beredar di perdangan saat ini.

Penggunaan bahan alam memiliki keterbatasan, diantaranya sering terjadi kegagalan pada fase klinik disebabkan rendahnya bioavailabilitas (Alam, *et. al.* 2012). Ketersediaan hayati ramuan ini belum ada laporan tentang profil farmakokinetiknya, untuk pinang dan ginseng jawa telah dilakukan penelitian namun hasilnya masih rendah, secara berturut-turut (C_{maks}) 0,060; 1,88 $\mu\text{g}/\text{mL}$, (T_{maks}) 120.07 menit; 8,2 jam, area di bawah kurva (AUC) sebesar 15,117; 0,024 $\mu\text{g}.\text{h}/\text{ml}$ dan waktu paruh eliminasi ($T_{1/2}$) 69.32menit; 10 jam setelah pemberian oral 150 dan 100 mg/kg (Dong *et. al.* 2017; Pan *et. al.* 2017). Sehingga masalah ini diatasi dengan teknologi nanopartikel.

Polimerasi nanopartikel merupakan proses pembuatan partikel koloid suatu ekstrak atau senyawa dengan suatu polimer yang ukurannya lebih kecil dari 1 mm (20 nm -1000 nm). Senyawa tersebut dapat di hadapkan dalam bermacam-macam keadaan keadaan fisik. Dapat dilarutkan dalam matrik polimer, dapat dienkapsulasi, dapat diabsorbsi atau dilekatkan pada permukaan permbara koloid. agar ukuran molekulnya lebih kecil. Polimer *polylactic-co-glycolic-acid* (PLGA) dan

stabilizernya *polyvinyl alcohol* (PVA) telah menunjukkan bahwa polimer *biodegradable* ini memiliki *biosafety* dan biokompatibilitas yang tinggi dan mampu mengendalikan tingkat pelepasan dan durasi obat yang terperangkap (Qi *et. al.* 2013 dan Liu *et. al.* 2015). Absorpsi obat yang diberikan secara oral pada umumnya berlangsung dengan optimal di usus halus, yang mempunyai luas permukaan jauh lebih luas dibandingkan dengan lambung (Hosseini-Yeganeh *et. al.* 2002). Oleh sebab itu setiap faktor yang menunda perpindahan obat dari lambung ke usus halus akan mempengaruhi laju, dan juga jumlah absorpsi obat. Dengan demikian penggunaan bahan bersifat *biodegradable* akan berpengaruh pula pada profil farmakokinetiknya antara lain waktu yang dibutuhkan obat (T_{maks}) untuk mencapai konsentrasi plasma maksimum (nilai C_{maks}).

Berdasarkan dari penjelasan di atas, maka dilakukan studi preparasi partikel dengan prinsip teknologi nano atau memperkecil ukuran partikel ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa dengan menggunakan PLGA dan melihat perbedaan profil farmakokinetik dari sediaan ekstrak dan nanopartikel pada tikus galur wistar jantan (*Rattus norvegicus*).

1.2. Rumusan Masalah

Adapun beberapa permasalahan yang dapat dirumuskan :

1. Apakah polimer PLGA efektif dalam pembentukan nanopartikel ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa serta bagaimana karakteristiknya?
2. Bagaimana profil farmakokinetik sediaan ekstrak dan nanopartikel ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa dalam plasma?
3. Apakah terdapat perbedaan baik peningkatan atau penurunan profil farmakokinetik dari kedua sediaan ekstrak dan nanopartikel ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa dalam plasma?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni :

1. Preparasi sediaan nanopartikel ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa dengan dispersi polimer PLGA dan PVA pada variasi formulasi tertentu dan menentukan karakteristiknya menggunakan instrumen PSA (*particle size analyzer*) dan TEM (*Transmission Electron Microscopy*).
2. Menentukan profil farmakokinetik ekstrak dan nanopartikel ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa dalam plasma.
3. Membandingkan profil farmakokinetik dari kedua sediaan ekstrak dan nanopartikel ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa dalam plasma?

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Hasil penelitian diharapkan dapat menambah informasi potensi nanopartikel dengan polimer PLGA dan PVA ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa berefek afrodisiaka.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan sebagai alternatif peningkatan vitalitas pria sehingga manfaat ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa dapat dieksplorasi secara optimal.
3. Hasil penelitian diharapkan dapat meningkatkan profil farmakokinetik dari absorpsi, distribusi dan eliminasi obat.

1.5. Premis

1. Nicolosi, *et. al.* (2005) melaporkan dari 6700 orang 82% laki-laki dan 64% wanita usia lanjut menyatakan pernah melakukan hubungan seksual selama satu tahun terakhir. Saat dilakukan wawancara, 20%-30% mengeluh mengalami disfungsi seksual.
2. Penggunaan obat-obat konvensional telah banyak ditinggalkan, sebab banyaknya efek samping yang timbul, seperti sildenafil merupakan salah satu obat oral untuk mengatasi disfungsi erektil (Coyle and Prince, 2005).

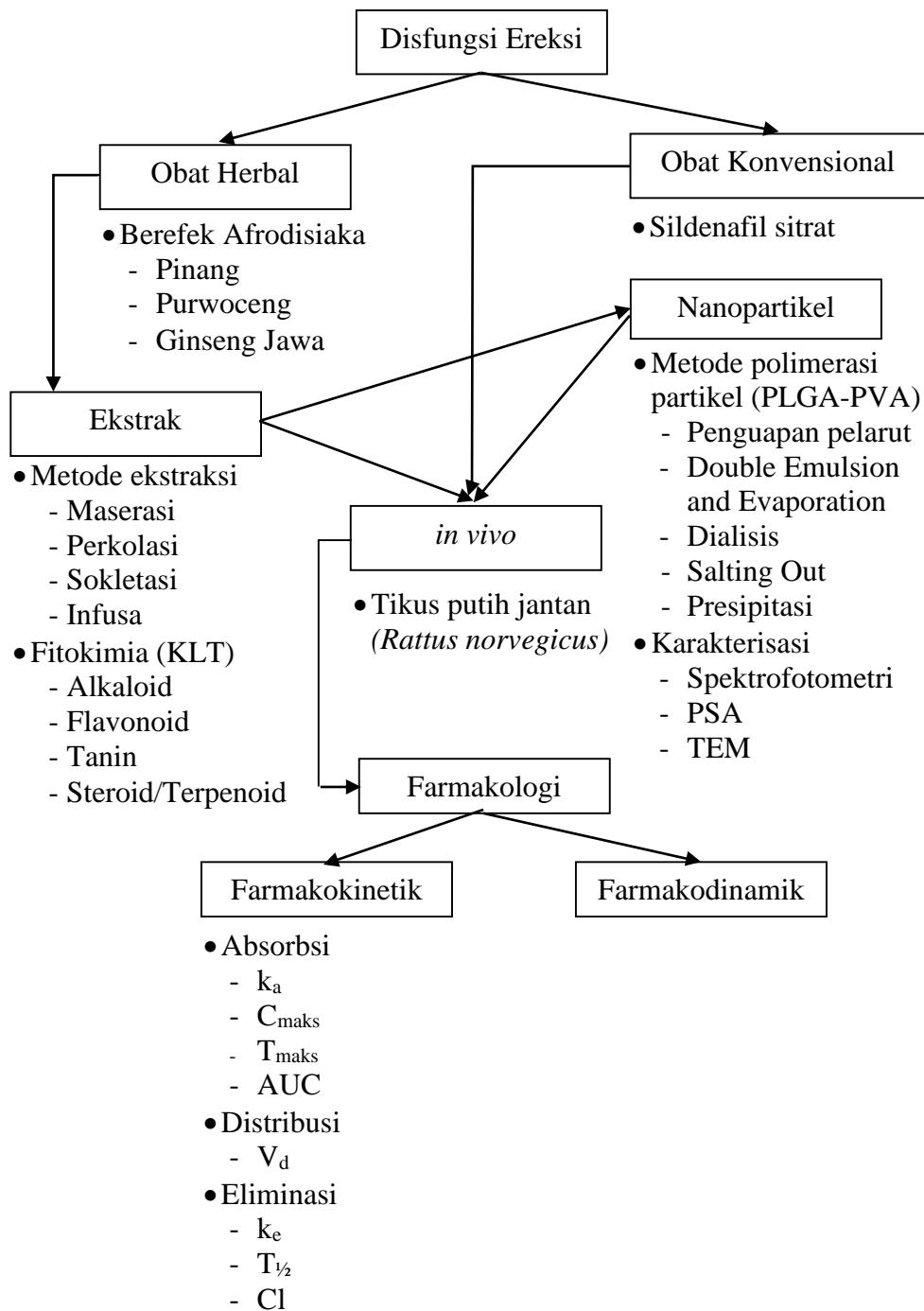
3. Pinang (*Areca catechu*) merupakan tanaman yang telah digunakan secara tradisional sebagai gaya hidup dan banyak digunakan untuk meningkatkan vitalitas pria serta obat-obatan (Morton, 1992).
4. Purwoceng dimanfaatkan akarnya berkhasiat sebagai afrodisiak (meningkatkan gairah seksual dan menimbulkan ereksi) (Darwati dan Rostika, 2006), (Wahyuningrum *et. al.*, 2016). Ginseng (*Panax ginseng*) juga memiliki fungsi sebagai tonik atau adaptogenik yang meningkatkan kinerja fisik (termasuk seksual) (Petel and Rauf, 2016).
5. Reena, *et al.*, (2013) mengevaluasi efek afrodisiaka dari buah pinang, dimana pemberian oral ekstrak ethanol buah pinang dengan dosis 150 mg/kg BB memberikan peningkatan aktivitas seksual pada tikus putih jantan.
6. Nasihun, (2009) mengevaluasi efek afrodisiak dari purwoceng, dimana pemberian ekstrak purwoceng dengan dosis 50 mg/kgBB memberikan peningkatan aktivitas seksual pada tikus putih wistar jantan.
7. Penggunaan bahan alam tentunya memiliki keterbatasan, yaitu sering mengalami kegagalan pada fase klinik disebabkan rendahnya bioavailabilitas (Alam *et al.* 2012).
8. Metoda nanopartikel PLGA diketahui mampu meningkatkan profil farmakokinetik bioavailabilitas dari beberapa obat herbal (Khalil *et al.* 2013; Chereddy *et al*, 2015; Oktaviana *et al.* 2016).

1.6. Hipotesis

H_0 : Teknik PLGA tidak efektif dalam pembentukan nanopartikel ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa yang berefek afrodisiaka. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara profil farmakokinetik ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa dengan nanopartikel ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa.

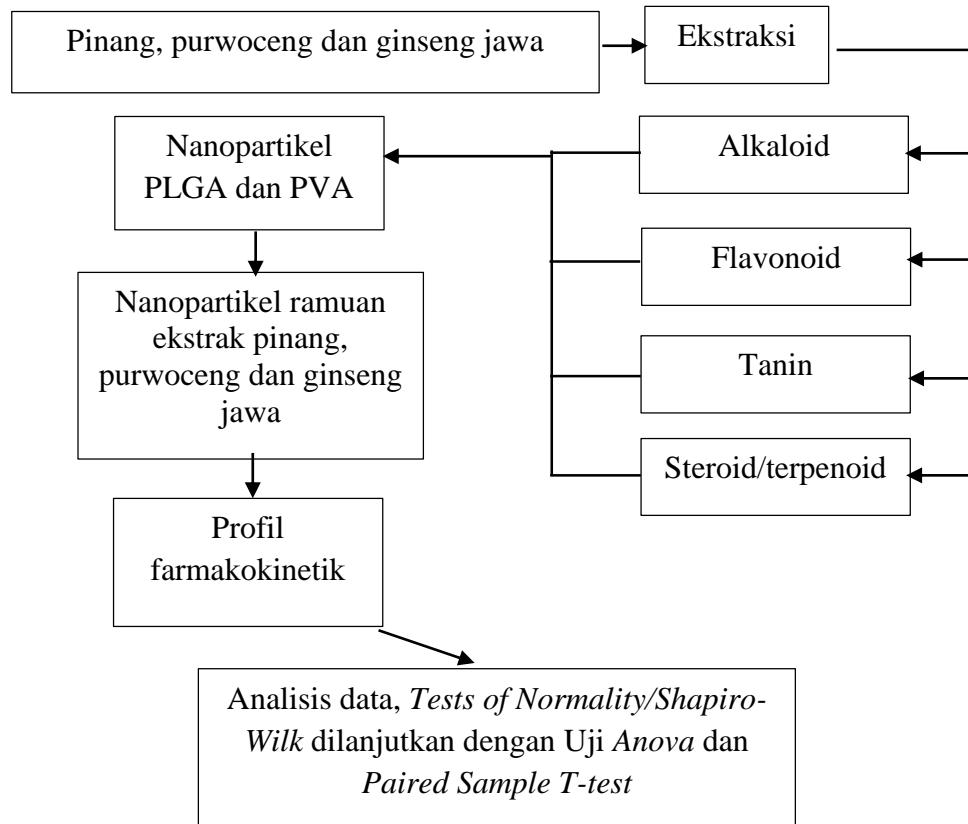
H_A : Teknik PLGA efektif dalam pembentukan nanopartikel ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa yang berefek afrodisiaka. Terdapat perbedaan yang signifikan antara profil farmakokinetik ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa dengan nanopartikel ramuan ekstrak pinang, purwoceng dan ginseng jawa.

1.7. Kerangka Teori



Bagan 1.1 Kerangka Teori Penelitian

1.8. Kerangka Konsep



Bagan 1.2 Kerangka Konsep Penelitian

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, S., Khan, Z.I., Mustafa, G., Kumar, M., Islam, F., Bhatnagar, A. and Ahmad, F.J. 2012. Development and Evaluation of Thymoquinone-encapsulated Chitosan Nanoparticles for Nose-to-brain Targeting: A Pharmacoscintigraphic Study. *Int J Nanomedicine*. 7:5705-5718.
- Aldinomera, R., Destiarti1, L. dan Ardiningsih, P. 2014. Penentuan Kadar Timbal (Ii) pada Air Sungai Kapuas Secara Spektrofotometri Ultra Violet-Visible. *JKK*, 3(1);1- 6.
- Alsamarrai, K.F. 2011. Spectrophotometric Assay of Lead in Human Hair Samples by Using Alizarin RED (S) in Samarra Area. *Samarra. J. of University of Anbar for Pure Science*. 5(3).
- Ansel, H.C. 1981. *Introduction to Pharmaceutical Dosage Form*. 71. Lea and Febiger. Philadelphia.
- Aswinda, N., Agustina, R. dan Rusli, R. 2015. *Profil Farmakokinetika Simetidin*. Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian Ke-1 : Samarinda.
- Ayad, FA., Sadik, Z., Mahdi, D.K., Alshrefi, S.M., Al-Sammarraie, A.M., Alamgir, F.M., Singh, P.M. and Aljeboree, A.M. 2015. Preparation, structure and adsorption properties of synthesized multiwall carbon nanotubes for highly effective removal of maxilon blue dye. *Korean Journal of Chemical Engineering*. 32(12):2456-2462.
- Backer, A and Van Den Brink, B. 1965. *Flora of Java (Spermatophytes Only)*. Volume I. N.V.P. The Nederlands. Noordhoff-Groningen.
- Bancirova, M. 2015. Changes of The Quercetin Absorption Spectra in Dependence on Solvent. *Chemistry Journal*. 1:31-34.
- Bloom, JR., Petersen, DM., and Kang, SH. 2007. Multi-dimensional Quality of Life Among Longterm (5+ Years) Adult Cancer Survivors. *Psychooncology*.16:691-706
- Bodmeier, R., and Chen, H. 1988. Preparation of Biodegradable Poly(\pm)lactide Microparticles Using a Spray-drying Technique. *J Pharm. Pharmacol.* 40:754-757.
- Boolell, M., Gepi, S., Gingell, J.C. and Allen, M.J. 1996. Sildenafil, A Novel Effective Oral Therapy for Male Erectile Dysfunction. 78(2):257-261.
- Bootz, A., Vogel, V., Schubert, D. and Kreuter, J. 2003. Comparison of Scanning Electron Microscopy, Dynamic Light Scattering and Analytical Ultracentrifugation for the Sizing of Poly(Butyl Cyanoacrylate) Nanoparticles. European Journal of Pharmaceutic and Biopharmaceutics, 57:369-375

- Chereddy, K., Vandermeulen, G. and Veronique, P. 2016. PLGA Based Drug Delivery Systems: Promising Carriers for Wound Healing Activity. *The Wound Healing Society*. (24):223-236.
- Coyle and Prince. 2005. *Erectile Dysfunction*, in Dipiro J.T., et al, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 6th , Apleton & Lange, Stamford.
- Darwati, I. dan I. Roostika 2006. Status Penelitian Purwoceng (*Pimpinella alpina* Molk.) di Indonesia. *Buletin Plasma Nutfah*. 12(1).
- De Vries, J. 2001. *Quality of life assessment*. In AJJM Vingerhoets (ed), *Assessment in Behavioral Medicine*. Hove, UK: Brunner-Routledge. 353-370.
- Donatus, I. A. 1989. *Analisi Farmakokinetika*. Bagian I, 1-50. Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Jurusan Kimia Farmasi. Universitas Gajah Mada: Yogyakarta.
- Dong, W.W., Han, X.Z., Zhao, J., Zhong, F.L., Ma, R., Wu, S., Li, D., Quan, L.H. and Jiang, J. 2018. Metabolite Profiling of Ginsenosides in Rat Plasma, Urine, and Faeces by LC-MS/MS and Its Application to A Pharmacokinetic Study After Oral Administration of *Panax ginseng* Extract. *Biomed Chromatogr*. 32:1-7
- Fatimah, EN. dan Hidajati, N. 2012. Sintesis dan Karakterisasi Nanopartikel Emas sebagai Material Pendukung Aktivitas Tabir Surya Turunan Sinamat. *Prosiding Seminar Nasional Kimia Unesa 2012*. 151-160.
- FDA. 2017. *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 37th Edition*. U.S.Department of Health and Human Services. FDA.
- Federer, W.T. 1991. *Statistics and Society: Data Collection and Interpretation*. 2nd Edition, Marcel Dekker, Inc. New York, USA.
- Feldman, S., Conforti, N., Itzik, A. and Weidenfeld, J. 1994. Differential Effect of Amygdaloid Lesions on CRF-41, ACTH and Corticosterone Responses Following Neural Stimuli. *Brain Res*. 658, 21–26.
- Fine, AM. 2000. Oligomeric Proanthocyanidin Complexes: History, Structure, and Phytopharmaceutical Applications. *Altern Med Rev*. 5(2):144-151.
- Gandjar, I.G., dan Rohman, A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. Hal. 419, 425.
- Gryparis E. C. and Mattheo, L. 2007. Effect of Conditions of Preparation on The Size and Encapsulation Properties of PLGA-mPEG Nanoparticles of Cisplatin. *Drug Delivery*. 44:371-380.
- Hagerman, A.E. 2002. *Tannin Handbook*. Miami University, Oxford OH 45056
- Hakim, L. 2017. *Farmakokinetik Edisi 2*. Bursa Ilmu :Yogyakarta.
- Harborne, J. B. 1996. *Metode Fitokimia*. Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan. Terbitan Kedua. Terjemahan Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro. Bandung: ITB.

- Hardjosaputra dan Purwanto. 2008. *DOI Data Obat di Indonesia*. 701. PT Muliapurna Jayaterbit. Jakarta.
- Hassan, I. and Cima, RR. 2007. Quality of Life after Rectal Resection and Multimodality Therapy. *J Surg Oncol*. 96:684–692.
- Heyne, K. 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia Volume Ke-3*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan Jakarta. 1 550 hal.
- Holler, F.J., Scoog, D.A. and Crouch, S.R. 2007. *Principles of Instrumental analysis (6^{ed})*. USA: Brooks/Cole. 955-957.
- Hosseini-Yeganeh, M. and McLachlan, AJ. 2002. Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Terbinafine in Rats and Humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 46:2219-2228.
- Hui, Y.H., Huang, N.H., Ebbert, L., Bina, H., Chiang, A., Maples, C., Pritt, M., Kern, T. and Patel, N. 2007. Pharmacokinetic Comparisons of Tail-bleeding with Cannula- or retro-orbital Bleeding Techniques in Rats Using Six Marketed Drugs. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 56:256-264.
- Jin, Y.G . 2008. *Nanotechnology in Pharmaceutical Manufacturing*. In: S.C. Gad (eds). *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. P. 1249.
- Jung, D.T. 1984. *Stripe*. College of Pharmacy University of Illinois: Chicago.
- Junghanns, J.U.A.H. and Miller. 2008. Nanocrystal Technology Drug Delivery and Clinical Application. *Int. J Nanomedicine*. 3(3):295-309.
- Kamaluddin, M.T., Salni, Hidayat, R. dan Parisa, N. 2016. Uji Khasiat dan Produk Kombinasi Herbal Buah Pinang, Ginseng dan Purwoceng Berefek Afrodisiaka (Alternatif Terapi Disfungsi Ereksi). *Laporan Penelitian Profesi Universitas Sriwijaya*. 1-88.
- Katzung, B.G., Masters, S.B. and Trevor, A.J. 2016. *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th Ed. New York: McGraw-Hill.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Materia medika indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia;
- Khalil, N.M., Nascimento, T.C., Casa, D.M., Dalmolin, L.F., de Mattos, A.C. and Hoss, I.. 2013. Pharmacokinetics of Curcumin-loaded PLGA and PLGA-PEG Blend Nanoparticles after Oral Administration in Rats. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 101:353-60.
- Kiefer, D. and Pantuso, T. 2003. Panax ginseng. *Am Fam Physician*. 68(8):1539-1542.
- Kim, J.S. 2016. Investigation of Phenolic, Flavonoid, and Vitamin Contents in Different Parts of Korean Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer). *Prev Nutr Food Sci*. 21:263-270.

- Kim, J.Y., Park, J.Y., Kang, H.J., Kim, O.Y. and Lee H.J. 2012. Beneficial Effects of Korean Red Ginseng Onlymphocyte DNA Damage, Antioxidant Enzyme Activity, and LDL Oxidation in Healthy Participants: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial, *Nutrition Journal*. 11(47):1-9.
- Kotta, S., Ansari, S.H. and Ali, J. 2013. Exploring Scientifically Proven Herbal Aphrodisiacs. *Pharmacogn Rev*. 7:1-10
- Kristina dan Syahid, 2007. *Penggunaan Tanaman Kelapa, Pinang dan Aren sebagai Tanaman Obat*. Retrieved from USU Institutional.
- Kurniawan, A., Asih, N.P.S., Yuzammi and Boyce, P.C. 2014. Evaluations Studies on The Pimpinella and PANAX of The Lesser Sunda Islands I:. *Gardens Bulletin Singapore*. 65(2):157-162.
- Lakshmi, T., Anitha, R. and Geetha, R.V. 2011. Panax Ginseng a Universal Panacea in the Herbal Medicine with Diverse Pharmacological Spectrum –A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 4(1):14-18.
- Lee, K.P., Sudjarwo, G.W., Kim, J.S., Dirgantara, S., Maeng, W.J. and Hong, H. 2014. The Anti-inflammatory Effect of Indonesian *Areca catechu* Leaf Extract In vitro and In vivo. *Nutr Res Pract*. 8:267-271.
- Lee, W.C., Wu, H.P., Tai, T.Y., Liu, S.P., Chen, J. and Yu, H.J. 2004. Effects of diabetes on female voiding behavior. *J Urol*. 172:989–992
- Leung, K.W. and Wong, A.S. 2013. Ginseng and Male Reproductive Function. *Spermatogenesis*. 3:e26391-e26396.
- Liu, Q., Chen, X., Jia, J., Zhang, W., Yang, T., Wang, L. and Ma, G. 2015. pH-Responsive Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) Nanoparticles with Rapid Antigen Release Behavior Promote Immune Response. *ACS Nano*. 9:4925-4938.
- Ma'mun, F., Manoi, A.S., Sembiring, M., Sukmasari, Kurniati dan Kustiwa, D. 2007. Standarisasi Mutu Purwoceng. *Laporan Teknis Penelitian Tahun Anggaran 2007 Balai Tanaman Obat dan Aromatik*. Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik. Bogor. 359-365.
- Manimekalai, R., Nair, S., Naganeeswaran, A., Karun, A., Malhotra, S. and Hubbali, V. 2018. Transcriptome Sequencing and De novo Assembly in Areca nut, *Areca catechu* L. Elucidates The Secondary Metabolite Pathway Genes. *Biotechnol Rep (Amst)*. 17:63-69
- Mardiyanto, 2015. Preparation and Characterization of Submicron Particles of PLGA Incorporating Rifampin Using Emulsion Solvent Diffusion Method. *Pharmaceutical Technology*. Kementrian Riset dan Teknologi, Isentif Riset SINAS.
- Mardiyanto. 2013. Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery to hair follicles. *Dissertation*. Dr.rer.nat. Faculty III. Chemical, Pharmacy, and Biological. University Searbrucken. Germany.

- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, I.D.K., Farida, V. dan Sari, P.D. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetik.* 8(1):1-12.
- Martien, R., Sa'adah, N. and Saifullah, T. 2016. Formulation and Characterization Insulin Nanoparticle Using Low Molecular Weight Chitosan and Pectin Polymers with Ionic Gelation Method. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research;* 8(5):500-506
- Martindale. 2009. *The Complete Drug Reference, 36th Edition (Book & CD-ROM Package) 36th Revised edition Edition.* Pharmaceutical Press; 36th Revised edition edition.
- Marzuki, A. 2012. *Kimia Analisis Farmasi.* Makassar : Dua Satu Press
- Mayersohn, M. and Tannenbaum, S. 2002. Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Terbinafine in Rats and Humans. *Am. J. Pharm. Educ.* 62:363-371
- Miller, J.C., Serrato, R.M., Represas-Cardenas, J.M. and Kundahl, G.A. 2004. *The Handbook of Nanotechnology: Business, Policy, and Intellectual Property Law.* United States: John Wiley & Sons.
- Mills, T. M., Reilly, C. M. and Lewis, R. W. 1996. Androgens and penile erection: a review. *J Androl.* 17: 633-8.
- Mohanraj, V.J. and Chen, Y. 2006. Nanoparticles-A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 5(1):561-573.
- Morton, JF. 1992. Widespread Tannin Intake Via Stimulants and Masticatories, Especially Guarana, Kola nut, Betel vine, and Accessories. *Basic Life Sci.* 59:739-765.
- Muhaimin. 2013. Study of Microparticle Preparation by The Solvent Evaporation Method using Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM). *Dissertation,* Berlin University, Berlin, Germany.
- Mulder, M. 1996. *Basic Principles of Membrane Technology.* 2nd ed. Kluwer Academic Publisher. Dordrecht.
- Mutmainah, Susilowati, R., Rahmawati, N. and Nugroho, AE. 2014. Gastroprotective Effects of Combination of Hot Water Extracts of Turmeric (*Curcuma domestica* L.), Cardamom Pods (*Ammomum compactum* S.) and Sembung Leaf (*Blumea balsamifera* DC.) Against Aspirin-induced Gastric Ulcer Model in Rats. *Asian Pac J Trop Biomed.* 4:S500-S504.
- Nafee, N., Taetz, S., Schneider, M., Schaefer, U.F. and Lehr, C.M. 2007. Chitosan-coated PLGA Nanoparticles for DNA/RNA Delivery: Effect of The Formulation Parameters on Complexation and Transfection of Antisense Oligonucleotides. *Nanomedicine.* 3:173-183.
- Nasihun, T. 2009. Pengaruh Pemberian Ekstrak Purwoceng (*Pimpinella alpina* Molk) terhadap Peningkatan Indikator Vitalitas Pria Studi Eksperimental pada Tikus Jantan *Sprague Dawley.* *Sains Medika.* 1(1):53-62.

- Nicolosi, A., Laumann, E.O., Glasser, D.B., Moreira, E.D.Jr., Paik, A. and Gingell, C. 2004. Sexual Behavior and Sexual Dysfunctions after Age 40: The Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Urology*. 64:991-997.
- Nonaka, G. 1989. Isolation and Structure Elucidation of Tannins. *Pure & Appl. Chem*, 61(3):357-360.
- Nugroho, D. W., P. R. Akwalia,T. P. Rahman, Nofrizal1, R. Ikono, W. B. Widayanto, A. Sukarto, Siswanto dan Rochman, N.T. 2012. Pengaruh Variasi pH Pada Sintesis Nanopartikel ZnO Dengan Metode Sol-Gel. *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*. Serpong. 63-66.
- Oktaviana, P., Yunita, E.P. and Triastuti, E. 2016. The Effect of PLGA Nanoparticles of Nigella sativa Seed Extract on Catalase Level in The Liver Tissues of Type 2 Diabetes Mellitus Rats. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 2(1):18-24
- Pallavi, K.J., Ramandeep, S., Sarabjeet, S., Karam, S., Mamta, F. and Vinod, S. 2011. Aphrodisiac agents from Medicinal Plants: A Review. *J. Chem. Pharm. Res.*, 3(2):911-921.
- Pan, H., Huang, L., Li, Y., Zhou, X., Lu, Y. and Shi, F. 2017. Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometric Assay for Determination of Unstable Arecoline in Rat Plasma and Its Application. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 1070:112-116.
- Patel, S. and Rauf, A. 2017. Adaptogenic Herb Ginseng (*Panax*) as Medical Food: Status Quo and Future proSpects. *Biomed Pharmacother*. 85:120-127.
- Paul, S., Bhattacharyya, S.S., Boujedaini, N. and Khuda-Bukhsh, A.R. 2011. Anticancer Potentials of Root Extract of Polygala Senega and Its PLGA Nanoparticles-encapsulated Form. *Evid Based Complement Alternat Med*. 13.
- Pavan, E., Damazo, A.S., Lemos, L.M.S., Adzu, B., Balogun, S.O., Arunachalam, K. and Martins, D.T.O. 2018. Evaluation of Genotoxicity and Subchronic Toxicity of The Standardized Leaves Infusion Extract of *Copaifera malmei* Harms in Experimental Models. *J Ethnopharmacol*. 211:70-77.
- Pereira, MC., Oliveira, D.A., Hill, L.E., Zambiazi, R.C., Borges, C.D., Vizzotto, M., Mertens-Talcott, S., Talcott, S. and Gomes, CL. 2018. Effect of Nanoencapsulation using PLGA on Antioxidant and Antimicrobial Activities of Guabiroba Fruit Phenolic Extract. *Food Chem*. 240:396-404.
- Prasetyorini, Hasan, Z.A. dan Siregar, R. 2011. Penerapan Teknologi Nanopartikel Propolis Trigona spp asal Bogor sebagai Antibakteri Escherichia coli secara In-Vitro. *Jurnal Ekologia*. 11(1):36-43.
- Pratap, SA. and Rajender, S. 2012. Potent Natural Aphrodisiacs for The Management of Erectile Dysfunction and Male Sexual Debilities. *Front Biosci (Schol Ed)*. 1(4):167-80.

- Prins, J., Blanker, MH., Bohnen, AM., Thomas, S. and Bosch, JL. 2002. Prevalence of Erectile Dysfunction: a Systematic Review of Population-based Studies. *Int J Impot Res.* 14:422-432.
- Qi, F., Wu, J., Fan, Q., He, F., Tian, G., Yang, T., Ma, G. and Su, Z. 2013. Preparation Of uniform-size Dexenatide-loaded PLGA Microspheres as long-effective Release System with High Encapsulation Efficiency and Bio-Stability. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 112:492-498.
- Rachmawati, H., Reker-Smit, C., Hooge, M.N.L., Loenen-Weemaes, A.M.V., Poelstra, K. and Beljaars, L. 2007. Chemical Modification of Interleukin-10 with Mannose 6-Phosphate Groups Yield a Liver-Selective Cytokine. *DMD.* 35:814-821.
- Rahardjo, M. 2010. Tanaman Obat Afrodisiak. Di dalam: *Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Volume 16 Nomor 2.* Bogor: Pengembangan Tanaman Perkebunan, Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian.
- Rajni, R. and Usha, G. 2012. Mean Centering of Ratio Spectra as A New Spectrophotometric Method for the Analysis of Binary Mixtures of Vanadium and Lead in Water Samples and Alloys. *J.Chem.Sci.* 2(9):22-29.
- Ramdhani, B., Chikmawati, T. and Waluyo, E.B. 2015. Ethnomedical Herb from Cikondang Indigenous Village, District Bandung West Java Indonesia. *J. Bio. & Env. Sci.* 6(2):277-288.
- Reena R., Anthikat, N., Micheal, A. and Ignacimuthu, S. 2013. Aphrodisiac Effect of *Areca catechu L.* and *Pedalium murex* in Rats. *Journal of Men's Health.* 10(2)
- Rostiana, O., Haryudin, W., Rosita, S. dan Syahid, S. 2006. Karakterisasi Nomor-nomor Koleksi Purwoceng. Dalam Laporan Pelaksanaan Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik Tahun 2006. *Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik.* Bogor. 275-284.
- Rowland, Tozer, M. and Malcolm. 1995. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics : Concepts and Applications.* 4thED. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott William & Wilkins. 838-839.
- Sahu, R. and Saxena, J. 2013. Screening of Total Phenolic and Flavonoid Content in Conventional and Non-conventional Species of Curcuma. *J Pharmacogn Phytochem.* 2:176-179.
- Santa, I. dan Wardojo, S. 1999. Studi Taksonomi *Talinum paniculatum* (Jacq.) Gaertn. dan *Talinum Triangulare* (Jacq.) Willd. *Warta Tumbuhan Obat Indonesia* 5(4):9-10.
- Setiawati, A. 2002. Farmakokinetika Klinik, dalam Ganiswara, S. G., Setiabudy, R., Suyatna, F., Purwantyastuti, Nafrialdi, (Ed.). *Farmakologi dan Terapi.* Edisi 4 (Dengan perbaikan), 1-10, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : Jakarta.
- Shargel, L. dan Yu, ABC. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan.* Edisi. Kedua. Surabaya: Airlangga University Press. 449-453.

- Shargel, L. dan Yu, ABC. 1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan* diterjemahkan oleh Siti Sjamsiah. Edisi Kedua. Airlangga University Press: Surabaya. 85-99.
- Shargel, L., Wu-Pong, S. and Yu, A. 2005. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetic, 5th Edition*. McGraw-Hill Companies : Singapore. 3:9-16, 371, 413, 442, 456 dan 458.
- Sharma, A., Fish, B.L., Moulder, J.E., Medhora, M., Baker, J.E., Mader, M. and Cohen, E.P. 2014. Safety and Blood Sample Volume and Quality of A Refined Retro-Orbital Bleeding Technique in Rats Using A Lateral Approach. *Lab Anim (NY)*. 43:63-66.
- Siddiqui, M.R., Zeid, A., Alothman and Rahman, R. 2013. Analytical Techniques in Pharmaceutical Analysis: A review. *Arabian Journal of Chemistry* (2017) 10, S1409-S1421.
- Smith, G. 2010. Bioanalytical Method Validation: Notable Points in The 2009 Draft EMA Guideline and Differences with The 2001 FDA Guidance. *Bioanalysis*. 2:929-935.
- Sudarsono, D. Gunawan, S. Wahyuono, I.A. Donatus dan Purnomo. 2002. *Tumbuhan Obat II, Hasil Penelitian, Sifat-Sifat, dan Penggunaan*. Yogyakarta: Pusat Studi Obat Tradisional UGM.
- Syamsuhidayat, S.S. dan Hutapea, J.R. 1991. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia, edisi kedua*, Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Tjay, T.H. dan Rahardja, K. 2007. *Obat-Obat Penting*. Gramedia. Jakarta. 685-687.
- Wahyuni dan Hadipoentyanti. 2012. Karakteristik *Talinum paniculatum* Gaertn. dan *Talinum triangulare* Willd. *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*. 5(4)
- Wahyuningrum, R., Utami, P., Dhiani, B., Kumalasari, M. and Kusumawardani, R. 2016. Screening of Potential Free Radicals Scavenger and Antibacterial Activities of Purwoceng (*Pimpinella Alpina* Molk). *Trop Life Sci Res*. 27(1): 161-166.
- Waldon, D.J. 2008. *Pharmacokinetic and Drug Metabolism*. Cambridge: Amgen, Inc., One Kendall Square, Building 1000: USA.
- Wang, C.K. and Lee, W.H. 1996. Separation, Characteristics, and Biological Activities of Phenolics in Areca Fruit. *J. Agric. Food Chem.*, 44(8):2014-2019.
- Wei, S., Ren, J., Li, N., Huo, W. and Gao, C. 2017. Preparation and pharmacokinetic study of fenofibrate cubic liquid crystalline. *Asian J Pharm Sci*. 12:580-585.
- Wespes, E., Amar, E. and Hatzichristou, D. 2006. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. *Eur Urol*. 49(5):806-15.
- WHO. 2000. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation Traditional Medicine, USA.

- Wibowo, S. dan Gofir, A. 2008. *Disfungsi Ereksi*. Pustaka Cendekia Press, Yogyakarta.
- Wigner, G.J. 1975. *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, 1st Edition*. Drug Intelligence. Inc. Illinois. 1-21. 102-106.
- Yadav, H.K.S., Nagavarma, B.V.N., Ayaz, A., Vasudha, L.S. and Shivakumar, H.G. 2012. Different Techniques for Preparation of Polymeric Nanoparticles. *Asian J Pharm and Clin.* 5(3):16-23.
- Yang Ling, LY. and Chang-Xiao, L. 2006. Metabolism and Pharmacokinetics of Ginsenosides. *Asian Journal of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics*. ISSN 1608-2281. 6(2):103-120
- Youm, I., Murowchick, J.B. and Youan, BB. 2012. Entrapment and Release Kinetics of Furosemide from PEGylated Nanocarriers. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 94:133-142.
- Yuhono, J.T. 2004. Usaha Tani Purwoceng (*Pimpinella pruatjan* Molkenb.): Potensi, Peluang dan Masalah Pengembangannya. *Bul Penelitian Tanaman Rempah dan Obat*. 15(1):25-32.
- Yulineri, T., Kasim, E. dan Nurhidayat, N. 2005. Selenium dari Ekstrak Biji dan Akar Pinang (*Areca catechu* L.) yang Difermentasi dengan Konsorsium *Acetobacter-Saccharomyces* sebagai Antiseptik Obat Kumur. *BIODIVERSITAS*. 7(1):18-20.
- Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J. and Xie, S. 2010. PKSolver: An Add-in Program for Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*. 99:306-314.