

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia merupakan negara tropis terbesar di dunia. Iklim tropis menyebabkan berbagai penyakit yang disebabkan oleh nyamuk, seperti malaria, demam berdarah, filariasis (kaki gajah) dan cikungunya (Izzatina *et al.*, 2023). Malaria merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Penyakit ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat global, terutama di negara-negara tropis seperti Indonesia. Berdasarkan laporan World Malaria Report 2023 dari WHO, terdapat 249 juta kasus malaria di seluruh dunia dengan 608.000 kematian, di mana mayoritas terjadi di wilayah Afrika dan Asia Tenggara (WHO, 2023).

Di tingkat nasional, malaria juga masih menjadi tantangan besar di Indonesia. Berdasarkan laporan (Kemenkes, 2023), jumlah kasus malaria di Indonesia mencapai 418.546 kasus. Indonesia termasuk negara dengan beban malaria tinggi di kawasan Asia Tenggara, dengan distribusi kasus tertinggi terutama di wilayah timur seperti Papua, Papua Barat, dan Nusa Tenggara. Permasalahan malaria yang terus berkembang di Indonesia terkait dengan masih lemahnya upaya penurunan angka kejadian malaria seperti keberadaan breeding place (tempat berkembang biak) nyamuk *anopheles* yang menyebar dan lokasi yang sulit untuk di jangkau, kondisi lingkungan rumah yang tidak memenuhi syarat kesehatan (ventilasi, atap plafon, dinding rumah yang belum memadai),

perilaku masyarakat melakukan aktivitas keluar rumah pada malam hari dan menjelang subuh (menyadap karet), kurangnya kesadaran masyarakat tentang pencegahan malaria ini diakibatkan oleh kurangnya pengetahuan tentang malaria (Arisjulyanto *et al.*, 2025).

Upaya penanggulangan malaria di Indonesia telah dilakukan melalui pendekatan preventif dan kuratif, seperti penggunaan kelambu berinsektisida, penyemprotan residu di dalam ruangan (IRS), dan pemberian obat kombinasi berbasis artemisinin (ACT). Namun demikian, efektivitas ACT mulai menurun karena munculnya resistensi *Plasmodium* terhadap obat-obat tersebut, seperti dihidroartemisinin–piperaquine. Hal ini menunjukkan perlunya pencarian alternatif terapi yang lebih efektif dan aman, terutama yang berasal dari tanaman obat asli Indonesia (Rahmasari *et al.*, 2022).

Brotowali (*Tinospora crispa*) merupakan tanaman berkhasiat obat yang tumbuh di daerah tropis termasuk Indonesia. Bahan aktif yang terkandung di dalam batang brotowali diantaranya adalah alkaloid, tanin, saponin, glikosida, terpenoid dan flavonoid (Affandi and Diamahesa, 2023). Batang brotowali banyak dimanfaatkan oleh masyarakat dalam bentuk minuman. Masyarakat biasanya mengolah batang brotowali menjadi jamu. Selain jamu, cara yang paling sederhana untuk mengolah batang brotowali yaitu dengan cara direbus. Perebusan adalah proses pemasakan dalam air mendidih sekitar 100°C (Firdaus *et al.*, 2021). Tanaman brotowali dapat digunakan untuk mengobati penyakit malaria. Pengetahuan ini bersifat tradisional oleh kelompok tabib, sehingga tidak semua masyarakat mengetahui hal tersebut. Belum ditemukan korelasi

secara ilmiah mengenai pengetahuan lokal masyarakat sehingga menurunkan nilai penggunaannya, oleh karena itu perlu untuk dilakukan kajian mendalam mengenai sistem pengobatan dan ditulis agar tidak hilang oleh zaman (Bare *et al.*, 2022).

Kemajuan substansial dalam teknik komputasi telah membuka peluang baru dalam penemuan obat, khususnya melalui pendekatan *in silico* yang menawarkan metode yang efisien waktu dan biaya untuk mengidentifikasi kandidat obat potensial sebelum dilakukan validasi laboratorium (Amin dkk, 2025). *In silico* merupakan metode pengembangan obat dengan komputer yang dikembangkan untuk memodelkan proses farmakologis atau fisiologis. Metode komputasi ini telah dikembangkan dan banyak digunakan untuk pengembangan hipotesis farmakologi dan pengujian rancangan struktur molekul dan aktivitas biologisnya, atas dasar penalaran yang sistematis dan rasional (Suherman *et al.*, 2020). Penelitian ini ditujukan untuk menggali potensi senyawa aktif batang brotowali berdasarkan studi *in silico* dan diharapkan dapat mengangkat potensi batang brotowali sebagai bahan alternatif pada proses penanganan malaria sebagai obat alternatif.

Salah satu bentuk sediaan yang dapat dikembangkan dari bahan tanaman adalah dengan memformulasikan ekstrak dalam bentuk sediaan tablet. Tablet merupakan bentuk sediaan yang paling banyak dipilih karena merupakan bentuk sediaan paling praktis baik dalam penggunaan maupun penyimpanan serta ideal untuk pemberian zat aktif secara oral (Sa'adah *et al.*, 2021). Dalam meningkatkan efisiensi, perlu dikembangkan sediaan farmasetis yang lebih

efektif dari ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*) dalam bentuk sediaan tablet. Pemilihan bentuk sediaan tablet dibanding bentuk sediaan oral lainnya adalah untuk menutupi rasa pahit yang kuat dari ekstrak brotowali, mudah dalam pemberian, ketepatan dosis yang lebih akurat, stabilitas yang lebih baik karena bentuk keringnya, serta kemasan yang praktis (Wijayanti *et al.*, 2025).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik melakukan identifikasi metabolit sekunder dan prediksi aktivitas biologis serta toksisitas senyawa dalam ekstrak batang brotowali sebagai agen antimalaria berdasar *in silico*, dengan aplikasi *KNAPSACK*, *Way2Drug*, *Swiss ADME* dan *ProTox-3.0* untuk mendukung pengembangan obat herbal yang didasarkan pada bukti ilmiah serta memanfaatkan sumber daya alam lokal secara optimal.

B. Rumusan Masalah

1. Apa saja metabolit sekunder yang terkandung dalam batang brotowali (*Tinospora crispa*) sebagai antimalaria berdasarkan data dari *KNAPSACK*?
2. Bagaimanakah potensi aktivitas biologis, prediksi farmakokinetik dari senyawa-senyawa antimalaria tersebut dan untuk memprediksi tingkat toksisitas dan keamanan senyawa aktif yang terkandung dalam brotowali (*Tinospora crispa*) berdasarkan data dari *Way2drug*, *Swiss ADME* dan *ProTox-3.0*?
3. Formula manakah dari ketiga variasi konsentrasi ekstrak brotowali (*Tinospora crispa*) yang menghasilkan tablet dengan stabilitas fisik terbaik?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui apa saja metabolit sekunder yang terkandung dalam batang brotowali (*Tinospora crispa*) sebagai antimalaria berdasarkan data dari *KNAPSACK*.
2. Untuk mengetahui potensi aktivitas biologis, prediksi farmakokinetik dari senyawa-senyawa antimalaria tersebut dan untuk memprediksi tingkat toksisitas dan keamanan senyawa aktif yang terkandung dalam brotowali (*Tinospora crispa*) berdasarkan data dari *Way2drug*, *Swiss ADME* dan *ProTox-3.0*.
3. Untuk mengetahui manakah dari ketiga variasi konsentrasi ekstrak brotowali (*Tinospora crispa*) yang menghasilkan tablet dengan stabilitas fisik terbaik.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Diharapkan dapat memperkaya ilmu formulasi obat herbal, khususnya penggunaan ekstrak brotowali (*Tinospora crispa*) sebagai antimalaria, serta penerapan studi *in silico* dan uji stabilitas fisik dalam pengembangan sediaan tablet.

2. Manfaat Praktis

Diharapkan dapat memberikan alternatif sediaan antimalaria berbasis herbal yang mudah digunakan dalam bentuk tablet, serta menjadi acuan bagi industri farmasi dalam mengembangkan produk fitofarmaka dengan pendekatan *in silico* dan stabilitas yang teruji.

3. Manfaat Kebijakan

Diharapkan dapat menjadi rujukan dalam penyusunan regulasi atau standar mutu sediaan fitofarmaka, serta mendorong kebijakan pengembangan dan penggunaan obat tradisional yang aman, efektif, dan stabil. Selain itu, penelitian ini juga dapat memperkuat kemandirian bahan baku obat nasional dan mendukung program pengentasan malaria di daerah endemis.

E. Ruang Lingkup dan Batasan Penelitian

Penelitian ini mencakup eksplorasi potensi ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa*) sebagai agen antimalaria melalui pendekatan *in silico* dan formulasi sediaan tablet. Fokus utama penelitian adalah mengidentifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder dari batang brotowali berdasarkan data dari basis data *KNAPSACK*, mengevaluasi potensi aktivitas biologis senyawa-senyawa tersebut menggunakan perangkat lunak *Way2Drug*, untuk mengetahui tingkat kemiripan obat dengan melihat nilai farmakokinetik senyawa aktif tersebut menggunakan software *Swiss ADME* serta untuk mengetahui tingkat toksisitas dan keamanan senyawa aktif dari brotowali menggunakan aplikasi berbasis web *ProTox-3.0*. Selanjutnya, penelitian ini juga mencakup formulasi sediaan tablet ekstrak batang brotowali dan evaluasi stabilitas fisiknya untuk mengetahui konsentrasi ekstrak yang optimal dalam menghasilkan tablet dengan kestabilan fisik yang baik. Penelitian dilakukan dalam ruang lingkup laboratorium dengan pendekatan sistematis dan terukur.

Penelitian ini memiliki beberapa batasan yang perlu diperhatikan. Pertama, bagian tanaman yang digunakan terbatas hanya pada batang brotowali, sehingga tidak mencakup potensi dari bagian lain seperti daun atau akar. Kedua, analisis *in silico* yang dilakukan hanya terbatas pada prediksi aktivitas biologis dan toksisitas, tanpa verifikasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* atau *in vivo*. Ketiga, evaluasi stabilitas fisik tablet hanya mencakup parameter fisik seperti kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur, tanpa analisis kandungan zat aktif secara kimia. Selain itu, penelitian ini dilakukan dalam skala laboratorium, sehingga hasilnya belum dapat digeneralisasikan untuk produksi industri skala besar. Terakhir, sumber data yang digunakan dalam identifikasi senyawa dan prediksi aktivitas terbatas pada database *KNAPSACK*, *Way2Drug*, *SwissADME* dan *ProTox-3.0* sehingga hasil analisis bergantung pada ketersediaan dan kelengkapan data dari platform tersebut.

F. Sistematika Penulisan

Penulisan karya ilmiah ini disusun secara sistematis dan terstruktur untuk mempermudah pembaca dalam memahami seluruh tahapan penelitian. Bagian awal mencakup elemen-elemen pendukung seperti halaman judul, lembar pengesahan, kata pengantar, daftar isi, daftar gambar, daftar tabel, serta daftar lampiran. Bab I berisi pendahuluan yang meliputi latar belakang, perumusan masalah, tujuan dan manfaat penelitian, ruang lingkup serta batasan penelitian, hingga sistematika penulisan. Bab II menyajikan tinjauan pustaka yang mengulas teori-teori relevan, termasuk karakteristik tanaman brotowali (*Tinospora crispa*) kandungan senyawa aktifnya dan potensi sebagai

antimalaria, prinsip studi *in silico* dalam penemuan obat, formulasi sediaan tablet serta penelitian terdahulu yang mendukung studi ini, dan kerangka teori dan hipotesis yang mencakup kerangka teori, kerangka konseptual, serta rumusan hipotesis sebagai dasar analisis dalam penelitian.

Bab III menguraikan metodologi penelitian, meliputi jenis dan rancangan penelitian, bahan dan alat yang digunakan, serta prosedur penelitian, termasuk proses pembuatan ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa*) formulasi tablet, dan uji stabilitas fisik. Selain itu, bab ini juga menjelaskan teknik analisis data yang digunakan untuk mengolah dan menafsirkan hasil. Bab IV berisi hasil dan pembahasan yang meliputi data studi *in silico*, formulasi, serta uji stabilitas fisik suspensi yang dianalisis berdasarkan teori dan penelitian terdahulu. Bab V memuat kesimpulan dari temuan penelitian dan saran untuk pengembangan lebih lanjut. Penulisan ditutup dengan daftar pustaka dan lampiran yang mencakup data pendukung seperti hasil uji dan dokumentasi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Deskripsi Tanaman Brotowali (*Tinospora crispa*)

Brotowali umumnya diketahui sebagai bahan baku pembuatan jamu pahitan yang memiliki banyak manfaat untuk tubuh manusia karena kandungannya (Affandi and Diamahesa, 2023). Tanaman brotowali digunakan untuk mengobati penyakit malaria. *Tinospora crispa* L mengandung senyawa aktif yang baik untuk kesehatan dan telah banyak digunakan untuk pengobatan (Bare *et al.*, 2022). Adapun klasifikasi tanaman brotowali (*Tinospora crispa*) menurut literatur (Sanmugarajah *et al.*, 2022).

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledone

Ordo : Ranunculales

Famili : Menispermaceae

Genus : *Tinospora*

Spesies : *Tinospora crispa*



Gambar 2.1 Tanaman Brotowali (*Tinospora crispa*)

Sumber: Aisyah Yadin (2025)

1. Morfologi Tanaman Brotowali (*Tinospora crispa*)

Adapun morfologi dari tanaman brotowali (*Tinospora crispa*) yaitu merupakan tumbuhan liar di hutan, ladang atau ditanam dekat pagar. Biasa ditanam sebagai tumbuhan obat. Menyukai tempat panas, termasuk golongan perdu, memanjat, tinggi batang sampai 2.5 m. Batang sebesar jari kelingking, berbintil rapat, rasanya pahit (Yesi *et al.*, 2019).

2. Kandungan Senyawa Tanaman Brotowali (*Tinospora crispa*)

Tinospora crispa (brotowali) dikenal sebagai tumbuhan obat di Indonesia. Brotowali (*Tinospora crispa*) memiliki banyak senyawa aktif yang berguna dalam pengobatan berbagai penyakit. Tanaman ini mengandung flavonoid, fenol, alkaloid, diterpenoid, lignin, dan lakton secara kimiawi. Terpenoid dan terpenoid glikosida adalah senyawa aktif utama. Hal ini dapat ditemukan di semua bagian tanaman ini (Amin *et al.*, 2025).

3. Manfaat Batang Brotowali (*Tinospora crispa*)

Studi ilmiah telah menunjukkan bahwa *Tinospora crispa* memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk antiinflamasi, sitotoksik terhadap sel kanker, antimalaria, hipoglikemik, dan antifilaria (Amin *et al.*, 2025). Batang brotowali mengandung senyawa seperti flavon, alkaloid, beberin, dan diterpene (Hutomo *et al.*, 2022).

B. Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan menggunakan suatu pelarut cair. Ekstraksi merupakan metode pemisahan suatu zat berdasarkan pelarut yang tepat, baik itu pelarut organik atau pelarut anorganik (Senduk *et al.* 2020).

Menurut (Tofonao, 2019) ekstraksi digunakan dengan dua cara yaitu ekstraksi secara dingin dan ekstraksi secara panas.

a) Cara dingin

Metode ekstraksi secara dingin bertujuan untuk mengekstrak senyawasenyawa yang terdapat dalam simplisia yang tidak tahan terhadap panas atau bersifat thermolabil. Ekstraksi secara dingin dapat dilakukan dengan beberapa cara berikut ini:

1. Maserasi

Maserasi adalah proses ekstraksi sederhana yang dilakukan hanya dengan cara merendam simplisia dalam satu campuran pelarut selama waktu tertentu pada temperatur kamar dan terlindungi dari cahaya.

2. Perkolasi

Perkolasi adalah proses penyarian zat aktif secara dingin dengan cara mengalirkan pelarut secara kontinu pada simplisia selama waktu tertentu.

b) Cara panas

Metode panas digunakan apabila senyawa-senyawa yang terkandung dalam simplisia sudah dipastikan tahan panas. Metode ekstraksi yang membutuhkan panas diantaranya:

1. Seduhan

Merupakan metode ekstraksi paling sederhana hanya dengan merendam simplisia dengan air panas selama waktu tertentu (5-10 menit)

2. Infusa

Infusa merupakan sediaan cair yang dibuat dengan cara menyari simplisia nabati dengan air pada suhu 90 °C selama 15 menit.

3. Digestasi

Digestasi adalah proses ekstraksi yang cara kerjanya hampir sama dengan maserasi, hanya saja digesti menggunakan pemanasan rendah pada suhu 30 – 40°C. Metode ini biasanya digunakan untuk simplisia yang tersari baik pada suhu biasa.

C. Sediaan Tablet

1. Deskripsi Tablet

Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung dosis tunggal dari satu atau lebih zat aktif. Tablet diperoleh dengan cara pencetakan partikel dan hampir semuanya dimaksudkan untuk penggunaan oral. Tablet merupakan bentuk sediaan yang paling populer karena memberikan banyak keuntungan dibandingkan bentuk sediaan lain yang digunakan untuk pengobatan. Meskipun pengeluaran modal awal untuk manufaktur tablet perlu dipertimbangkan, tablet dapat dihasilkan dengan kecepatan yang lebih tinggi dibandingkan bentuk sediaan yang lainnya bahkan tablet dapat dihasilkan sebanyak satu juta butir per jam (Syukri, 2018).

2. Metode Pembuatan Tablet

Pembuatan tablet melibatkan beberapa metode, yaitu granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung. Masing-masing metode memiliki karakteristik dan keunggulan yang berbeda (ahmad sairi, 2024)

a) Granulasi Basah

Metode ini cocok untuk bahan aktif yang sensitif terhadap panas dan kelembapan serta memiliki sifat alir yang buruk. Prosesnya melibatkan pencampuran bahan aktif dengan eksipien, kemudian ditambahkan cairan pengikat untuk membentuk massa yang lengket. Massa ini kemudian dikeringkan, diayak, dan dibentuk menjadi granul. Granul inilah yang kemudian akan dikompak menjadi tablet.

b) Granulasi Kering

Metode ini digunakan untuk bahan aktif yang juga sensitif terhadap panas dan kelembapan. Prosesnya melibatkan penekanan langsung campuran serbuk menjadi tablet besar (*slug*), lalu digiling dan diayak untuk mendapatkan granul. Keuntungan metode ini adalah tidak memerlukan penambahan cairan sehingga cocok untuk bahan aktif yang sensitif.

c) Kempa Langsung

Metode ini merupakan metode yang paling sederhana dan cepat. merupakan metode yang paling sederhana dan cepat. Campuran serbuk langsung ditekan dalam cetakan tablet tanpa melalui proses granulasi terlebih dahulu. Metode ini cocok untuk bahan aktif dengan sifat alir yang baik dan eksipien yang dirancang khusus untuk pengempaan langsung.

D. Malaria

1. Definisi

Malaria merupakan salah satu penyakit menular yang telah menjadi ancaman terhadap kesehatan manusia selama berabad-abad. Penyakit ini disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang disebarkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles*. Meskipun telah terjadi banyak kemajuan dalam usaha pencegahan dan pengobatan malaria, penyakit ini masih tetap menjadi ancaman serius bagi populasi di berbagai negara, terutama di wilayah-

wilayah tropis dan subtropis. Faktor risiko adalah aspek yang sangat penting dalam penyebaran penyakit malaria (Aunalal *et al.*, 2024).

2. Etiologi

Malaria diperoleh setelah gigitan nyamuk. Nyamuk mengirimkan plasmodia dari ludahnya ke dalam inang saat menghisap darah. Plasmodia kemudian memasuki sel darah merah dan mengonsumsi hemoglobin. Beberapa parasit akan menjadi dormant, sementara yang lain tetap aktif, itulah sebabnya pola klinis yang serempak pada pasien dengan malaria. Nyamuk *anopheles* yang membawa plasmodia hanya menggigit antara senja hingga fajar. Baik *P. ovale* maupun *P. vivax* memiliki fase dormant yang berada di hati dan muncul kemudian. Oleh karena itu, saat mengobati spesies ini, perlu juga pengobatan untuk membunuh protozoa yang berdormansi. Parasit malaria mengurai hemoglobin dan protein lainnya, termasuk glukosa, yang dapat mengakibatkan asidosis laktat dan hipoglikemia. Plasmodia juga dapat melisis sel darah merah yang terinfeksi dan yang tidak terinfeksi, yang mengakibatkan anemia dan splenomegali. Pada Bab ini akan dijelaskan lebih dalam mengenai *Plasmodium ovale* sebagai penyebab malaria quartana (Nopratiлова *et. al.*, 2023).

3. Patogenesis

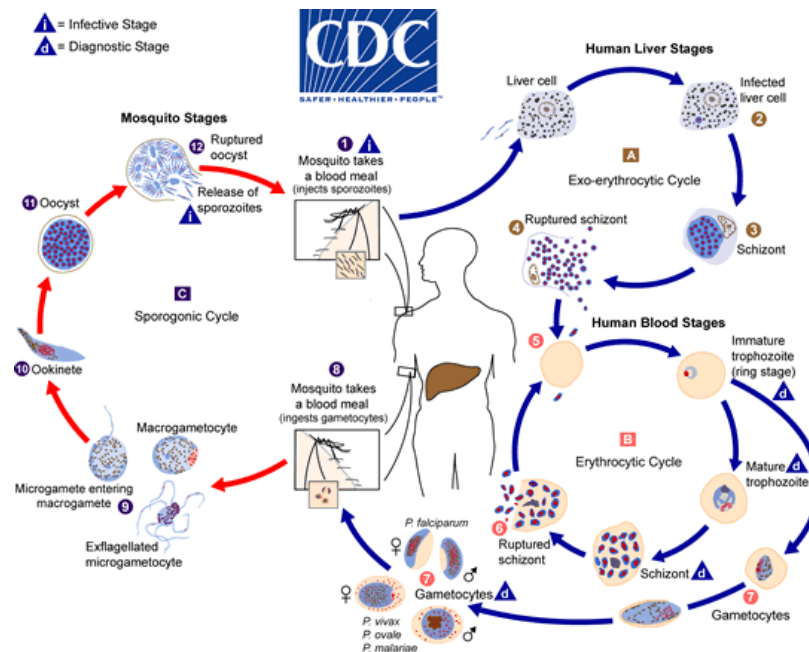
cara perkembangan suatu penyakit, untuk penyakit klinis malaria pada manusia merupakan kisah kompleks yang melibatkan banyak pelaku, latar, dan potensi hasil. Sebagaimana parasit yang benar-benar berhasil, hasil evolusi yang teramati pada malaria adalah transisi yang lancar dari nyamuk

ke manusia, lalu ke nyamuk, dengan dampak yang minimal pada vektor dan inang. Meskipun dampak malaria dapat dilihat pada tingkat individu, komunitas, negara, dan global, dari perspektif parasit, inang yang sehat berperan sebagai dua inang yang diselingi sedikit demam merupakan hal yang normal. Faktanya, penyakit klinis pada manusia cukup jarang terjadi dibandingkan dengan jaringan interaksi global nyamuk dan manusia (Milner, 2018).

4. Gejala Malaria

Pada malaria demam merupakan gejala utama. Pada permulaan sakit, dapat dijumpai demam yang tidak teratur. Sifat demam akut (paroksismal) yang didahului oleh stadium dingin (menggigil) diikuti demam tinggi kemudian berkeringat banyak. Periodisitas gejala demam tergantung jenis malaria. Selain gejala klasik diatas, dapat ditemukan gejala lain seperti nyeri kepala, mual, muntah, diare, pegal-pegal, dan nyeri otot. Pada orang-orang yang tinggal di daerah endemis (imun) gejala klasik tidak selalu ditemukan atau gejala tidak spesifik (Kemenkes RI, 2023).

E. Siklus Hidup *Plasmodium*



Gambar 2. 2 Siklus Hidup *Plasmodium*

Sumber: CDC (2020)

Siklus hidup parasit malaria melibatkan dua inang. Manusia merupakan hospes perantara tempat berlangsungnya siklus hidup aseksual. Di dalam nyamuk *Anopheles* berlangsung siklus hidup seksual. Selama menghisap darah nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi malaria melakukan perpindahan sporozoit ke manusia. Sporozoit menginfeksi sel-sel hati dan matang menjadi skizon. Kemudian pecah dan melepaskan merozoit. *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* tahap dorman yaitu dapat bertahan di hati (jika tidak diobati). Menyebabkan kekambuhan infeksi dengan menyerang aliran darah berminggu-minggu atau bertahun-tahun kemudian. Replikasi awal terjadi di hati (skizogoni ekso-eritrositik). *Plasmodium* mengalami multiplikasi aseksual di eritrosit (skizogoni eritrosit). Merozoit menginfeksi sel-sel darah merah. Terbentuklah

trofozoit, trofozoit pada tahap matang mengandung skizon yang berisi merozoit. Kemudian Trofozoit pecah melepaskan merozoit.

Terdapat Plasmodium berdiferensiasi menjadi tahap eritrosit seksual (gametosit). Parasit tahap eritrosit bertanggung jawab atas manifestasi klinis penyakit. Gametosit jantan (mikrogametosit) dan gametosit betina (makrogametosit). Dicerna oleh nyamuk *Anopheles* selama makan darah. Multiplikasi parasit pada nyamuk dikenal sebagai siklus sporogonic. Saat di perut nyamuk mikrogamet menembus makrogamet yang menghasilkan zigot. Zigot menjadi memanjang (ookinetes) menyerang dinding midgut nyamuk. mereka berkembang menjadi ookista. Ookista tumbuh pecah dan melepaskan sporozoit yang menuju ke kelenjar ludah nyamuk. Berpindahannya sporozoit bersamaan dengan menghisap darah. Terjadinya inang manusia baru pada siklus hidup malaria. (CDC 2020).

F. Obat Antimalaria

Adapun obat-obat antimalaria menurut (Azlin, 2004) diantaranya adalah:

1. Klorokuin

Klorokuin merupakan obat anti malaria kelompok 4-amionokuinolin, merupakan anti malaria utama dan paling banyak digunakan dalam pengobatan malaria, harga murah dan terbukti aman. Di Indonesia klorokuin mulai dipakai pada tahun 1946. Kasus *P. Falciparum* yang resisten terhadap klorokuin pertama kali dilaporkan pada tahun 1974 dari Kalimantan Timur, hingga tahun 1992 resistensi sudah dilaporkan dari seluruh wilayah Indonesia. Mekanisme kerja obat ini belum jelas, karena bersifat alkalis obat

ini dapat mencapai konsentrasi yang tinggi dalam vakuola makanan dari parasit dan meningkatkan pH-nya. Klorokuin menekan enzim heme-polimerase dari parasit yang berfungsi mengubah heme toksin menjadi hemozoin non-toksik yang dihasilkan dari penumpukan heme toksik di dalam tubuh parasit. Klorokuin juga menghambat proses biosintesis asam nukleat. Klorokuin 90% diserap di dalam saluran cerna dan secara cepat diabsorpsi pada pemberian intra muskular dan subkutan. Klorokuin tersedia sebagai tablet klorokuin fosfat 250 mg yang mengandung 150 mg basa. Klorokuin dihidroklorida injeksi mengandung 40 mg basa tiap ml. Dosis oral diberikan pada hari pertama dengan dosis 10 mg/kg berat badan, diikuti 6 jam kemudian dengan dosis 5 mg/kg, serta pada hari kedua dan ketiga dengan dosis 5 mg/kg. Pemberian secara intra vena dengan dosis 10 mg/kg berat badan selama ≥ 8 jam, dilanjutkan 15 mg/kg selama ≥ 24 jam (pemberian dalam 10 ml NaCl 0,9%/dekstrosa 5%).

2. Kuinin/Kina

Kuinin adalah alkaloid utama dari kulit pohon kina, sejenis pohon yang ditemukan di Amerika Selatan. Calancha, seorang Rahib dari Lima Peru pertama kali menulis kegunaan pengobatan dengan tepung kina pada demam yang berulang pada awal tahun 1633. Pada tahun 1820, Pelletier dan Caventou memisahkan kinin dan kinkonin dari cinchona. Hingga sekarang kina diperoleh secara utuh dari sumber alam disebabkan sulitnya mensintesa kompleks molekulnya. Kina bekerja sebagai skizontosida darah dan gametositosida terhadap *P. vivax* dan *P. malariae*. Karena kina merupakan

suatu basa lemah, konsentrasinya tinggi di vakuola makanan pada *P. falciparum*. Obat ini bekerja dengan menghambat hemepolimerase, sehingga mengakibatkan penumpukan zat sitotoksik yaitu heme. Sebagai skizontosida, kina kurang efektif dan lebih toksik dibanding klorokuin, tetapi kina mempunyai tempat tersendiri dalam penanganan malaria berat di daerah *P. Falciparum* resisten terhadap klorokuin. Kuinin tersedia dalam bentuk tablet dan kapsul berisi 300 dan 600 mg basa. Juga tersedia dalam bentuk injeksi mengandung 300 mg/ml. Dosis oral adalah 10 mg/kg berat badan/8 jam selama 4 hari pertama dan dilanjutkan 15 mg/kg berat badan/8 jam selama 4 hari kedua. Intra vena 20 mg/kg berat badan dalam > 4 jam dan dilanjutkan 10 mg/kg dalam > 4 jam (pemberian dalam NaCl 0,9%/Dekstrosa 5%) diberikan setiap 8 jam sehingga pasien dapat minum obat atau selama 5-7 hari.

3. Primakuin

Primakuin adalah anti malaria esensial yang dikombinasikan dengan klorokuin dalam pengobatan malaria. Obat ini efektif terhadap gametosid dari semua *Plasmodium* sehingga dapat mencegah penyebaran penyakit. Juga efektif terhadap bentuk hipnozoit dari malaria vivax dan *m. ovale* sehingga dapat digunakan untuk pengobatan radikal dan mencegah relaps. Obat ini tidak mempunyai efek yang nyata terhadap bentuk aseksual parasit di darah sehingga selalu digunakan bersamaan dengan skizontosida darah dan tidak pernah digunakan sebagai obat tunggal. Mekanisme kerja obat ini belum jelas, diduga obat ini bekerja dengan menghasilkan oksigen reaktif

atau berkompetisi dengan transport elektron dalam tubuh parasit. Primakuin diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral dan dengan cepat dimetabolisasi. Waktu paruh $\pm$ 6 jam. Metabolit dari primakuin merupakan bahan oksidatif dan dapat menyebabkan hemolisis pada pasien yang sensitif. Primakuin tersedia dalam bentuk tablet berisi 15 mg bentuk basa. Diberikan setelah pemberian klorokuin dengan dosis 0.25 mg/kg berat badan/hari selama 5 hari untuk infeksi *P. vivax* dan *P. ovale* serta 0.75 mg/kg berat badan dosis tunggal pada infeksi *P. falciparum*.

4. Sulfadoksin-Pirimetamin

Sulfadoksin-pirimetamin merupakan obat anti malaria kombinasi sulfonamida/sulfon dan diaminopirimidin. Obat ini bersifat skizontosid jaringan terhadap *P. falciparum* dan skizontosida darah serta sporontosida untuk keempat jenis *Plasmodium*. Obat ini digunakan secara selektif untuk pengobatan radikal malaria falciparum yang resisten terhadap klorokuin. Sulfadoksin-pirimetamin disebut juga kelompok obat anti folat karena bekerja dengan menghalangi dua jalur pembentukan folat pada tubuh parasit. Sulfadoksin menghalangi penggunaan para-aminobenzoic acid (PABA) dengan menghambat enzim *dihydropteroate synthase* (DHPS). Pirimetamin menghambat enzim *dihydrofolat reductase* (DHFR) dari *Plasmodium* sehingga menghalangi sintesa timin dan purin yang merupakan bahan penting untuk sintesa DNA dan multiplikasi sel. Mekanisme terjadinya resistensi pada kombinasi obat ini disebabkan mutasi gen spesifik parasit. Sulfadoksin-pirimetamin tersedia dalam bentuk tablet berisi 25 mg

pirimetamin dan 500 mg sulfadoksin setiap tablet. Dosis yang diberikan untuk pengobatan malaria *falciparum* adalah untuk sulfadoksin 25 mg/kg berat badan dan pirimetamin 1,25/kg berat badan dosis tunggal. Angka kesembuhan yang dilaporkan antara 92 - 100% dengan derajat resistensi R I – R II.

5. Derivat Artemisin

Artemisin atau qinghaosu adalah bahan aktif utama dari obat tradisional Cina yang bernama artemisia annua. Obat ini sudah digunakan untuk pengobatan malaria di Cina selama lebih dari 1000 tahun. Manfaat artemisia annua pertama kali ditulis dalam *Zhou Hou Bei Ji Fang* yang ditulis pertama kali pada tahun 340 AD oleh Ge Hong pada masa dinasti Jin. Bahan aktif dari tanaman ini di isolasi pada tahun 1971 dan dinamakan artemisin. Badan Kesehatan Dunia sangat mendukung pengembangan derivat artemisin yang bereaksi cepat dalam pengobatan malaria serebral dan untuk mengontrol malaria *falsiparum* yang resisten terhadap berbagai obat. Aktivitas anti malaria dari bahan aktif obat ini berada pada struktur endoperoksida yang unik. Besi dari pemecahan hemoglobin mereduksi ikatan endoperoksid dan melepaskan dengan kuat radikal bebas besi oxo dari spesies yang dapat membunuh parasit. Artemisin juga memperlambat sintesa protein dalam perkembangan parasit dan bekerja pada membran parasit dengan memakai oksigen lipid dengan peroksidasi lemak. Obat ini menghambat perkembangan tropozoit yang berarti mencegah progresivitas penyakit. Artemisin tersedia dalam bentuk derivatnya yaitu artemether,

artesunat, dan arteether. Artemether tersedia dalam bentuk injeksi berisi 80 mg dalam 1 ml. Tablet artemeter yang berisi 50 mg tiap tabletnya sekarang sudah tersedia di Indonesia. Artemeter diberikan dengan dosis awal 3,2 mg/kg berat badan/hari, dilanjutkan 1,6 mg/kg/hari hingga pemberian oral dapat dilaksanakan atau maksimal 7 hari. Pengobatan secara oral diberikan dengan dosis 4 mg/kg berat badan pada hari pertama dalam dua kali pemberian, dan dilanjutkan dengan 2 mg/kg berat badan/hari selama 5 – 7 hari.

G. *In Silico*

Aplikasi metode kimia komputasi dalam aktivitas penemuan dan pengembangan senyawa obat baru telah menjadi populer. Hal ini dikarenakan metode yang juga disebut *in silico* ini menawarkan strategi ekonomis dan upaya efektif untuk penemuan obat baru dengan memanfaatkan kemampuan komputer dalam melakukan simulasi dan kalkulasi seperti optimasi aktivitas, geometri, dan reaktivitas, sebelum senyawa disintesis secara eksperimental (La Kilo *et al.*, 2019). Metode *in silico* yaitu suatu metode yang menggunakan program khusus untuk memperkirakan kondisi atau situasi nyata ke simulasi komputer dengan tujuan meningkatkan efisiensi dan kalkulasi dalam mendesain obat (Shofi, 2022). *In silico* adalah metode riset yang memanfaatkan teknologi komputasi dan database untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut (Makatita, Wardhani and Nuraini, 2020). Kelebihan dari metode *in silico* adalah dapat memprediksi fisikokimia dan farmakokinetik dari suatu senyawa yang sesuai dengan uji aktivitasnya (Sa *et al.*, 2024).

H. *KNAPSACK*

Seiring perkembangan teknologi, kandungan senyawa dan potensi farmakologis suatu tanaman dapat diketahui melalui berbagai database dan platform kemoinformatik yang tersedia di internet. Salah satunya dengan menggunakan website *KNApSACK Family*. Pada situs tersebut diperoleh data senyawa bioaktif yang terkandung dalam semua bagian tanaman. Data senyawa ini akan digunakan untuk prediksi potensi farmakologis (Ramadani *et al.*, 2025). Hasil pengambilan data dari *KNApSACK* kemudian diunifikasi dengan melengkapi data dalam lembar kerja Excel terkait identitas senyawa berupa nama senyawa (Fath, Muchlisin and Jamil, 2024).

I. *Way2Drug*

Untuk mengevaluasi potensi aktivitas farmakologis yang telah diteliti dimasukkan ke dalam webtool *Way2Drug* (Akhmal and Prasetyawan, 2024). Prediksi potensi farmakologis didapatkan dengan memasukkan data *SMILES* senyawa tanaman pada situs <http://www.way2drug.com/passonline/>. Pemilihan potensi dengan melihat nilai probable activity (Pa) dari senyawa tersebut dengan nilai $Pa > 0,7$. Interpretasi dari hasil prediksi PASS adalah jika nilai $Pa > 0,7$ maka kemungkinan aktivitas senyawa secara eksperimental tinggi dan apabila nilai $0,5 < Pa < 0,7$ maka kemungkinan aktivitas senyawa tersebut sangat rendah (Ramadani *et al.*, 2025).

J. *Swiss ADME*

Swiss ADME untuk mengetahui tingkat kemiripan obat dengan melihat nilai farmakokinetik senyawa aktif saat masuk ke dalam tubuh. Uji kemiripan

obat menggunakan *software SwissADME*, yaitu dicari *SMILES* senyawa tanaman di web *PubChem*. Selanjutnya dibuka *software ADME* dengan cara memasukkan *SMILES* senyawa obat kemudian klik run untuk mendapatkan hasilnya. Hasil dari uji ADME menampilkan data-data berdasarkan berdasarkan aturan Lipinski (rule of five) yaitu (1) berat molekul kurang dari 500 Da (2) nilai logP kurang dari 5, (3) jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan (4) jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10 (Zainuri, Maya Firda Azzahra and Aris Sukiman, 2024).

K. *ProTox-3.0*

Protox Web Server merupakan lab virtual yang dapat memprediksi toksisitas molekul kecil (Banerjee *et al.*, 2024). Prediksi toksisitas senyawa adalah komponen penting dalam proses desain obat. *Protox* web server memprediksi berbagai titik akhir toksisitas, termasuk toksisitas akut, hepatotoksitas, sitotoksitas, karsinogenisitas, mutagenisitas, imunotoksitas, dan hasil buruk pada jalur dan target toksisitas saat menjalankan uji toksisitas virtual (Nursanti *et al.*, 2023).

L. Formula

1. Master Formula

Tabel 2. 1 Formula Tablet (Rusdiah *et al.*, 2021)

Bahan	Formula A	Formula B (mg)	Formula C
Ekstrak daun katuk	250	300	350
Gelatin	60	60	60
Avicel PH 101 (10%)	60	60	60
Aerosil	3	3	3
Mg stearat (1%)	6	6	6
Laktosa	221	171	121
Total	600 mg	600 mg	600 mg

2. Modifikasi Formula

Tabel 2. 2 Formulasi Tablet Ekstrak Brotowali yang telah dimodifikasi

Nama Bahan	Formula			Fungsi	Jurnal Acuan Ekstrak
	F1	F2	F3		
	(mg)				
Ekstrak batang brotowali	50	60	70	Zat aktif	(Swastomo <i>et al.</i> , 2017)
Gelatin	60	60	60	Pengikat	
Avicel PH 101 (10%)	60	60	60	Penghancur	
Aerosil	3	3	3	Gildan	
Mg stearat (1%)	6	6	6	Lubrikan	
Laktosa	221	211	201	Pengisi	
Total	400	400	400		
	mg	mg	mg		

M. Monografi Bahan

1. Mikrokrystalin Selulosa (Avicel PH 101)

Avicel PH 101 merupakan serbuk putih tidak berbau, tidak berasa, bubuk kristal yang terdiri dari partikel berpori. Sedikit larut dalam natrium hidroksida 5% b/v, praktis tidak larut dalam air, dalam asam encer, dan dalam kebanyakan pelarut organik (Dirjen POM, 2013). Fungsi dalam tablet sebagai pengisi, pengikat 5-20%, penghancur 5-15%, glidan 5- 15% *suspending agent* (Siregar & Wikarsa, 2010).

2. Laktosa

Laktosa adalah bahan pengisi untuk pembuatan tablet. Bersifat higroskopis, memiliki sifat alir dan kompaktibilitas yang baik, zat ini menunjukkan stabilitas yang baik dalam gabungan dengan kebanyakan zat aktif hidrat ataupun anhidrat. Laktosa mengandung kira-kira 5% air kristal dan biasanya digunakan dalam metode tabletasi (Rowe et al., 2009).

3. Aerosil

Aerosil merupakan submikroskopik terang, putih kebiruan, tidak berbau, tidak berasa, serbuk amorf tidak berbutir. Larut dalam larutan alkali hidroksida panas, tidak larut dalam air, dalam pelarut organik, dalam asam kecuali asam hidrofluoris (Lachman, 1994).

4. Gelatin

Salah satu bahan pengikat yang sering digunakan yaitu gelatin. Gelatin merupakan protein alam yang diperoleh dari bahan kolagen, dan lebih mudah dipersiapkan dalam bentuk larutan. Pemilihan gelatin

dikarenakan gelatin merupakan pengikat yang baik dan dapat digunakan untuk senyawa yang sulit diikat (Siregar dan Wikarsa, 2010).

5. Magnesium stearat

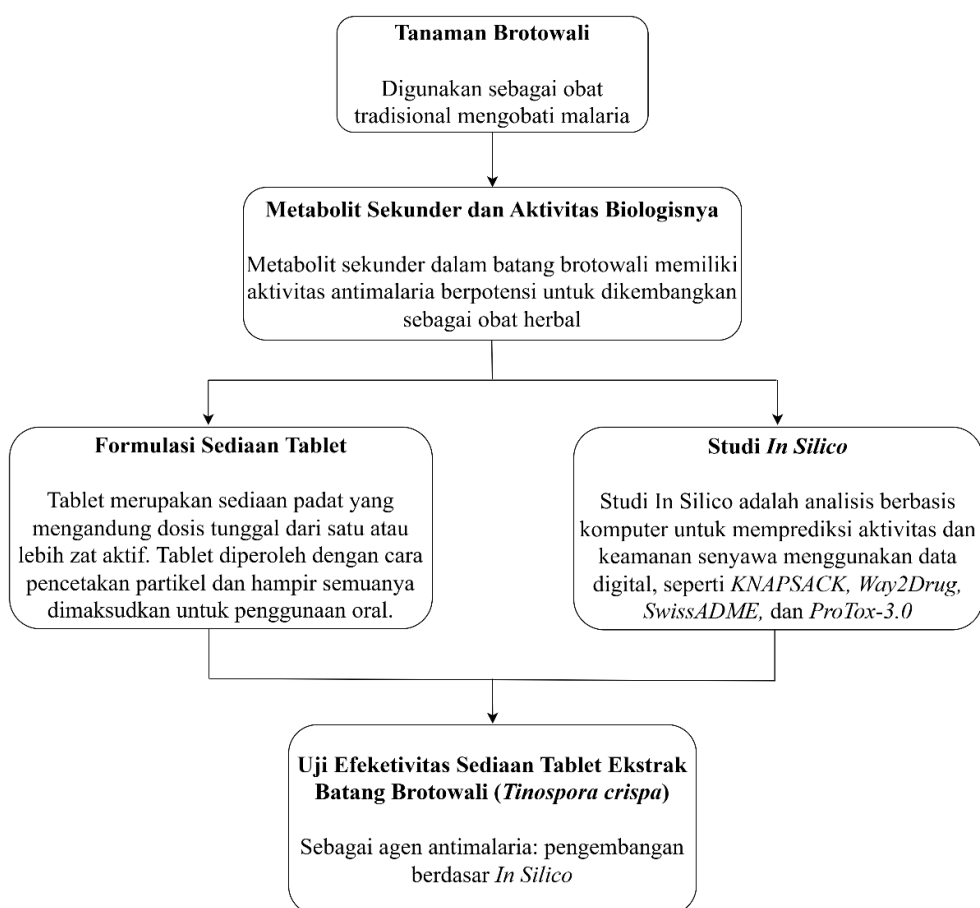
Magnesium stearat merupakan serbuk halus. Putih. Licin dan mudah melekat pada kulit. Bau lemah khas. Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol (95%) *P*, dan dalam eter *P*. Magnesium stearat terutama digunakan sebagai lubrikan pada tablet dan kapsul dengan konsentrasi antara 0.25% - 5.0% (Rowe et al, 2012).

N. Penelitian Terdahulu

Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh (Rusdiah *et al.*, (2021) mengenai formulasi dan evaluasi sediaan tablet ekstrak etanol daun katuk (*Sauropus androgynus* Merr.) menggunakan metode granulasi basah. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa tablet ekstrak etanol daun katuk (*Sauropus androgynus* Merr.) memenuhi syarat evaluasi fisik tablet meliputi uji keseragaman bobot, keseragaman ukuran, friabilitas dan waktu hancur tablet serta Terdapat pengaruh perbedaan yang signifikan ($\text{sig} < 0,05$) antara konsentrasi ekstrak etanol daun katuk (*Sauropus androgynus* Merr.) pada formula 1 (F1) 250 mg, formula 2 (F2) 300 mg, dan formula 3 (F3) 300 mg terhadap sifat fisik tablet yang meliputi keseragaman ukuran, waktu hancur, friabilitas tablet dan kekerasan tablet. Hasil penelitian (Maming *et al.*, 2014) menunjukkan bahwa batang brotowali mengandung berbagai metabolit sekunder seperti alkaloid dan senyawa aromatik yang berpotensi sebagai agen farmakologis. Pada penelitian (Isnaini *et al.*, 2025)

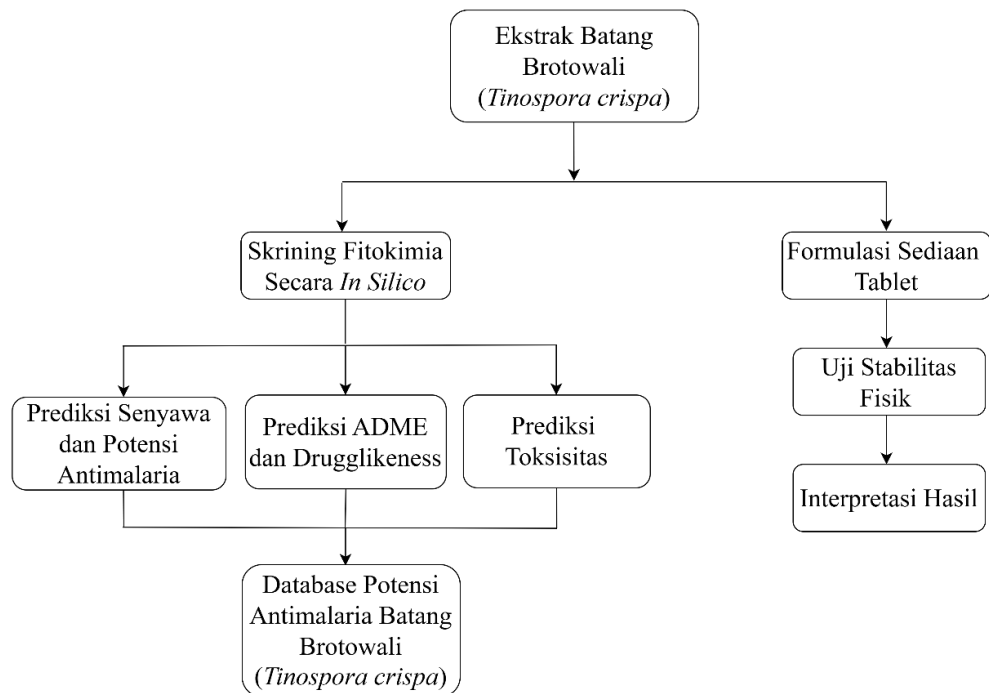
menunjukkan bahwa beberapa senyawa aktif brotowali memiliki potensi sebagai kandidat obat berdasarkan analisis *molecular docking* dan *SwissADME*. Salah satu senyawa yang menunjukkan profil farmakokinetik yang baik adalah *tyramine*, yang memenuhi kriteria *drug-likeness* dan memiliki bioavailabilitas yang baik.

O. Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

P. Kerangka Konseptual



Gambar 2.4 Kerangka Konseptual

Q. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Tabel 2. 3 Definisi operasional dan kriteria objektif

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara dan Alat Ukur	Kriteria Objektif	Skala
1.	Ekstrak batang brotowali	Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan cara mengekstraksi senyawa aktif <i>syringin</i> , <i>adenosine</i> ,	Proses maserasi selama 3×24 jam, dilanjutkan penguapan dengan	Kriteria objektif ekstrak brotowali yaitu pada warna, aroma, bentuk, rasa.	Visual

		<i>tinoscorside A</i> , <i>borapetoside A</i> dan <i>tyramine</i> dari tanaman brotowali menggunakan pelarut etanol 70%	<i>rotary</i> <i>evaporator</i> .		
2.	Brotowali	Tanaman dari family Menispermaceae yang digunakan sebagai bahan aktif.	Skrining fitokimia berdasar <i>in</i> <i>silico</i> dengan menggunaka n aplikasi <i>Knapsack</i> , <i>Way2Drug</i> , <i>Swiss ADME</i> dan <i>ProTox</i> - 3.0.	Adanya senyawa flavonoid, fenol, alkaloid, diterpenoid, lignin, terpenoid dan glikosida pada batang brotowali	Rasio
3.	Tablet	Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung dosis tunggal dari satu atau lebih zat aktif ekstrak brotowali. Tablet diperoleh dengan cara pencetakan partikel dan hampir semuanya dimaksudkan untuk penggunaan oral.	Evaluasi sifat fisik granul: uji kadar air, uji waktu alir, uji sudut diam, uji kompresibilit as. Evaluasi sifat fisik tablet: uji organoleptik, uji keseragaman bobot, uji	Menilai karakteristik fisik sediaan.	Rasio dan visual

keseragaman
ukuran, uji
kekerasan
tablet, uji
kerapuhan
tablet, dan uji
waktu hancur
tablet.

R. Hipotesis

1. Hipotesis Utama (H_1)

Sediaan tablet ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa*) efektif sebagai agen antimalaria berdasarkan hasil studi *in silico* dan menunjukkan kestabilan fisik yang baik dalam formulasi.

2. Hipotesis Nol (H_0)

Sediaan tablet ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa*) tidak efektif sebagai agen antimalaria berdasarkan studi *in silico* dan tidak menunjukkan kestabilan fisik yang optimal.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah komputasi dan eksperimental, penelitian ini meliputi pembuatan simplisia, pembuatan ekstrak, pembuatan sediaan tablet dari ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa*), uji skrining secara *in silico*, dan uji stabilitas fisik sediaan.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2025 – Mei 2026 dilaboratorium Kimia dan Teknologi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Palopo, Sulawesi Selatan.

C. Sampel

Sampel Penelitian ini menggunakan sampel ekstrak kental tanaman batang brotowali (*Tinospora crispa*) sebanyak 42,9 gram.

D. Jenis dan Sumber Data

1. Jenis Data

Jenis data yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari data primer dan data sekunder. Data primer diperoleh melalui hasil pengamatan langsung terhadap stabilitas fisik granul dan sediaan tablet ekstrak batang brotowali (*Tinospora crispa*). Sedangkan data sekunder diperoleh melalui pendekatan *in silico*, berupa data metabolit sekunder batang brotowali dari database publik, serta hasil prediksi potensi antipasmodial, farmakokinetik dan toksisitas senyawa menggunakan perangkat lunak.

2. Sumber Data

Sumber data dalam penelitian ini diperoleh dari dua pendekatan, yaitu pencarian literatur dan referensi ilmiah yang membahas senyawa aktif dari brotowali serta potensinya sebagai antimalaria. Sementara itu, data eksperimental diperoleh secara langsung dari kegiatan laboratorium yang meliputi proses formulasi dan evaluasi sifat fisik tablet ekstrak brotowali. Evaluasi dilakukan terhadap parameter seperti kekerasan, waktu hancur, kerapuhan, keseragaman bobot, kadar air, serta pengamatan organoleptik. Dengan demikian, sumber data terdiri dari data primer hasil observasi dan pengukuran di laboratorium, serta data sekunder dari sumber ilmiah daring yang valid dan terpercaya.

E. Instrumen Penelitian

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu timbangan digital, timbangan analitik, mesin cetak tablet, pengayak, beaker glass, gelas ukur, rotary evaporator, batang pengaduk, sendok tanduk, toples kaca, kertas saring, alat filtrasi untuk penyaringan, oven, lumping dan alu. *Hardware* yang akan digunakan pada penelitian ini adalah Laptop merek *ASUS* *processor* Intel(R) Core(TM) dengan sistem operasi Windows 10 64-bit. *Software* yaitu *KNAPSACK*, digunakan untuk mengetahui senyawa metabolit yang terkandung dalam tanaman, dapat di akses di <https://www.knapsackfamily.com>, *Way2Drug*, digunakan untuk memperoleh data terkait bioaktivitas potensial senyawa yang terkandung

dalam tanaman, dapat di akses di <https://www.way2drug.com/passonline>, *Swiss ADME*, digunakan untuk mengetahui tingkat kemiripan obat dengan melihat nilai farmakokinetik senyawa aktif saat masuk ke dalam tubuh, dapat di akses di <http://www.swissadme.ch/> dan *ProTox-3.0* digunakan untuk melihat memprediksi tingkat toksisitas dan keamanan senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman, dapat diakses di https://comptox.charite.de/prottox3/prottox3_api.py

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu ekstrak kental, avicel PH 101, gelatin, laktosa, aerosil, magnesium stearat, aquadest, etanol 70%, dan senyawa uji yang akan di gunakan dalam penapisan virtual *in silico* yaitu dari *family* Menispermaceae (Brotowali).

F. Teknik Pengumpulan Data

1. Studi *in silico* tanaman untuk mengetahui adanya aktivitas antiplasmodial

a) *KNAPSACK*

Identifikasi senyawa metabolit sekunder dari brotowali dilakukan menggunakan database *KNAPSACK* melalui sistem *KNAPSACK Core System*. Proses analisis diawali dengan mengakses situs <https://www.knapsackfamily.com/> . Pada halaman utama, dipilih menu pencarian berdasarkan organisme (*organism search*), kemudian nama ilmiah tanaman yaitu *Tinospora crispa* dimasukkan pada kolom pencarian dengan kategori “*All Types*” untuk menampilkan seluruh jenis metabolit sekunder yang tersedia. Hasil pencarian berupa daftar

senyawa yang dilaporkan terdapat pada *Tinospora crispa*. Pada tahap ini, data yang digunakan difokuskan pada struktur kimia senyawa dalam bentuk *SMILES* (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) yang tersedia pada database. Struktur *SMILES* tersebut kemudian dicatat dan digunakan sebagai input pada tahap analisis selanjutnya menggunakan platform in silico.

b) *Way2Drug*

Prediksi potensi bioaktivitas senyawa dilakukan menggunakan platform *Way2Drug* melalui fitur *PASS Online*. Analisis dimulai dengan mengakses situs <http://way2drug.com/passonline/> dan login menggunakan akun yang telah terdaftar. Selanjutnya pilih menu “*Go for Prediction*” dan dilanjutkan dengan memilih opsi “*Predict New Compound*”. Struktur senyawa yang diperoleh dari database dimasukkan dalam bentuk *SMILES* (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) ke dalam kolom input yang tersedia. Setelah itu, dilakukan proses prediksi dengan menekan tombol “*Run Prediction*”. Hasil analisis berupa nilai P_a (probability of activity) dan P_i (probability of inactivity) untuk berbagai aktivitas biologis. Interpretasi hasil dilakukan dengan membandingkan nilai P_a dan P_i , di mana senyawa dinyatakan berpotensi aktif apabila memenuhi kriteria $P_a > P_i$, dan aktivitas yang lebih signifikan ditunjukkan pada nilai $P_a > 0,7$. Senyawa yang memenuhi kriteria tersebut dipilih untuk dianalisis lebih lanjut.

c) *Swiss ADME*

Prediksi parameter farmakokinetik dan kemiripan obat dilakukan menggunakan *SwissADME* yang dapat diakses melalui <http://www.swissadme.ch/>. Struktur senyawa dalam format *SMILES* dimasukkan ke dalam kolom input pada halaman utama, kemudian proses analisis dijalankan dengan menekan tombol “*Run*”. Hasil analisis yang diperoleh meliputi parameter ADME (*absorption, distribution, metabolism, excretion*), seperti absorpsi gastrointestinal (GI absorption), kemampuan penetrasi sawar darah otak (*BBB permeant*), interaksi dengan enzim sitokrom P450, serta parameter ekskresi. Selain itu, dilakukan evaluasi *drug-likeness* berdasarkan aturan *Lipinski, Ghose, Veber, Egan*, dan *Muegge*. Data yang diperoleh digunakan untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat.

d) *ProTox-0.3*

Prediksi toksisitas senyawa dilakukan menggunakan *ProTox* yang dapat diakses <https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=home>. Proses analisis dimulai dengan memilih menu “*Toxicity Prediction*”, kemudian struktur senyawa dimasukkan dalam format *SMILES* atau nama senyawa pada kolom input yang tersedia. Selanjutnya, prediksi dilakukan dengan menekan tombol “*Predict*”. Hasil yang diperoleh berupa nilai LD₅₀ (mg/kg), kelas toksisitas (kelas 1–6), serta prediksi toksisitas spesifik seperti hepatotoksitas, mutagenisitas, karsinogenisitas, dan imunotoksitas. Interpretasi hasil dilakukan

dengan mempertimbangkan bahwa semakin tinggi nilai LD₅₀ dan semakin rendah kelas toksisitas (kelas 4–6), maka senyawa tersebut memiliki tingkat keamanan yang lebih baik. Data hasil prediksi kemudian digunakan untuk membandingkan profil toksisitas antar senyawa.

2. Preparasi Sampel

Batang brotowali dibersihkan terlebih dahulu, kemudian dipotong kecil-kecil menggunakan pisau. Potongan tersebut dikeringkan dibawah matahari dengan penutup kain hitam. Setelah itu, dihaluskan menggunakan blender untuk memperoleh simplisia dengan tekstur yang lebih halus (Tarukbua, 2018).

3. Ekstraksi brotowali

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10 selama 2x24 jam. Maserat yang dihasilkan dipisahkan dari pelarutnya dengan menggunakan *rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak kental (Yulia and Setiyabudi, 2021).

4. Pembuatan Sediaan Tablet

Bahan yang dibutuhkan ditimbang terlebih dahulu sesuai dengan perhitungan. Campurkan ekstrak kental brotowali, laktosa, avicel, mg stearat, pati singkong ke dalam lumpang lalu gerus sampai homogen. Kemudian gelatin dilarutkan dan dipanaskan ke dalam air sebanyak 25 ml, lalu campurkan antara campuran 1 dan 2 sampai terbentuk massa granul. Massa granul yang terbentuk diayak dengan ayakan no 20 lalu masukkan ke

dalam wadah, kemudian masukkan ke dalam oven pada suhu 50-60° C. Setelah granul kering langsung kempa granul pada alat pencetak tablet. Buat sejumlah yang diinginkan, kemudian lakukan pengujian dan catat hasilnya.

5. Uji Sifat Fisik Granul

a) Uji Kadar Air

Cawan dipanaskan dalam oven pada suhu 105°C selama 15 menit untuk menguji kadar air. Setelah itu, hasil awal dicatat dan sampel granul seberat 5 g ditambahkan kedalam cawan. Oven kemudian dipanaskan Kembali pada suhu 105°C selama 2 jam untuk proses pengeringan. Setelah proses pengeringan selesai, cawan yang berisi granul ditimbang kembali. Persyaratan kadar air adalah kurang dari 2 – 4 % (Depkes, 1979).

b) Uji Waktu Alir

Uji ini dilakukan dengan cara serbuk seberat 100 g dituang perlahan-lahan kedalam corong alat uji waktu alir. Buka tutup corong secara perlahan-lahan biarkan serbuk mengalir keluar. Dicatat waktu yang diperlukan (detik) sampai semua granul melewati corong (Rizkillah *et al.*, 2024).

c) Uji Sudut Diam

Sudut diam merupakan sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel bentuk kerucut dengan bidang horisontal bila sejumlah serbuk atau granul dituang dalam alat pengukur. Besar kecilnya sudut diam dipengaruhi oleh bentuk, ukuran, dan kelembaban granul atau serbuk.

Granul atau serbuk akan mengalir baik jika mempunyai sudut diam antara 25° - 40° (Rizkillah *et al.*, 2024).

d) Uji Kompresibilitas

Uji ini dilakukan dengan cara timbang 100 g granul masukkan ke dalam gelas ukur dan dicatat volumenya, kemudian granul dimampatkan sebanyak 50 kali ketukan dengan alat uji, catat volume uji sebelum dimampatkan dan volume setelah dimampatkan dengan pengetukan 50 kali (Rizkillah *et al.*, 2024).

6. Uji Sifat Fisik Tablet

a) Uji Organoleptik

Uji ini dilakukan dengan cara melihat warna, bentuk, tekstur permukaan dan derajat kecacatan (Rizkillah *et al.*, 2024).

b) Uji Keseragaman Bobot

Uji ini dilakukan dengan cara ambil 20 tablet secara acak lalu timbang bobot tablet satu persatu lalu hitung rata-rata bobot tablet (Rizkillah *et al.*, 2024).

c) Uji Keseragaman Ukuran

Uji ini dilakukan dengan cara ambil 10 tablet secara acak lalu ukur diameter dan tebal tablet menggunakan jangka sorong (Rizkillah *et al.*, 2024).

d) Uji Kekerasan Tablet

Uji ini dilakukan dengan cara sebuah tablet diletakkan vertikal diantara ujung dari penekan putar dari hardness tester sehingga tablet

tertekan dan pecah. Kekerasan tablet dibaca pada skala disaat tablet pecah dengan satuan kg (Rizkillah *et al.*, 2024).

e) Uji Kerapuhan Tablet

Uji ini dilakukan dengan cara 20 tablet dibersihkan dari partikel halus yang kemungkinan menempel, lalu ditimbang (W_o), kemudian dimasukkan ke dalam friablator tester dan diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Tablet diambil dan dibersihkan lagi, kemudian ditimbang (W), dihitung % kehilangan berat tablet (Rizkillah *et al.*, 2024).

f) Uji Waktu Hancur Tablet

Uji ini dilakukan menggunakan alat desintegration tester. Masukkan 6 tablet pada masing-masing tabung keranjang, lalu letakkan cakram penahan, celupkan pada air dan alat dijalankan sehingga tabung dapat dinaik turunkan secara teratur 30 kali permenit (Rizkillah *et al.*, 2024).

G. Teknik Analisis Data

Analisis data dalam penelitian ini dilakukan secara deskriptif dengan menggabungkan pendekatan *in silico* dan pengujian laboratorium. Data senyawa metabolit sekunder dari batang brotowali dianalisis menggunakan *KNAPSACK*. Senyawa yang terdeteksi kemudian dianalisis menggunakan *Way2Drug* (PASS Online). Untuk mengetahui tingkat kemiripan obat dengan melihat nilai farmakokinetik senyawa aktif tersebut menggunakan *Swiss ADME*. Dan untuk mengetahui tingkat toksisitas dan keamanan senyawa aktif

menggunakan *ProTox-3.0* Selanjutnya, hasil analisis ini digunakan sebagai dasar untuk mendukung manfaat batang brotowali sebagai agen antimalaria. Sementara itu, data primer berupa formula tablet yang telah melalui uji fisik dan stabilitas yang paling optimal selama penyimpanan dipilih sebagai formulasi terbaik. Gabungan kedua analisis ini memberikan gambaran komprehensif mengenai efektivitas dan kelayakan sediaan tablet ekstrak batang brotowali antimalaria sebagai kandidat produk antimalaria berbasis herbal.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

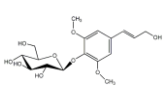
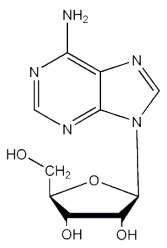
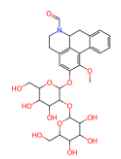
A. Hasil

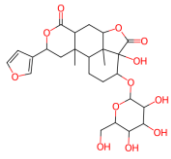
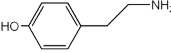
1. Hasil *In Silico*

a. *KNAPSACK*

Identifikasi senyawa aktif pada tanaman brotowali (*Tinospora crispa*) dilakukan menggunakan database *KNAPSACK* untuk memperoleh kandidat senyawa yang berpotensi sebagai antimalaria. Hasil identifikasi senyawa dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Hasil Analisis 5 Senyawa Antimalaria Berdasarkan *Database KNAPSACK*

Senyawa	Rumus Molekul	Berat Molekul (g/mol)	Smiles	Rumus Struktur
Syringin	C ₁₇ H ₂₄ O ₉	372,14	<chem>COc1cc(/C=C/CO)cc(OC)c1O[C@@H]1OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)C1O</chem>	
Adenosine	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	267.09	<chem>Nc1ncnc2c1ncn2[C@@H]1O[C@H](CO)[C@H](O)C1O</chem>	
Tinoscorside A	C ₃₀ H ₃₇ NO ₁₃	619.22	<chem>COc1c(OC2OC(CO)C(O)C2OC(CO)C(O)C2O)cc2c3c1-c1cccc1CC3N(C=O)CC2</chem>	

Borapetoside A	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₂	538.20	CC12CC(c3ccoc3)OC(=O)C1CC1OC(=O)C3(O)C(O)C4OC(CO)C(O)C(O)C4O)CCC2C13C	
Tyramine	C ₈ H ₁₁ NO	137.08	NCCc1ccc(O)cc1	

Berdasarkan Tabel 4.1 hasil analisis *KNAPSACK* diketahui bahwa beberapa senyawa metabolit dari brotowali (*Tinospora crispa*) yaitu *syringin*, *adenosine*, *tinoscorside A*, *borapetoside A* dan *tyramine*.

b. *Way2Drug*

Analisis aktivitas biologis senyawa dilakukan menggunakan platform *Way2Drug* untuk memprediksi potensi aktivitas antimalaria dari senyawa yang diperoleh melalui database *KNAPSACK*. Hasil prediksi aktivitas biologis antimalaria dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Prediksi Aktivitas Biologis Menggunakan *Way2Drug*

Senyawa	Aktivitas	Pa	Pi	Potensi
Syringin	CDP-glycerol			
	glycerophosphotransferase inhibitor	0,943	0,004	Tinggi
Adenosine	CDP-glycerol			
	glycerophosphotransferase inhibitor	0,926	0,006	Tinggi
Tinoscorside A	CDP-glycerol			
	glycerophosphotransferase inhibitor	0,910	0,008	Tinggi

Borapetoside A	CDP-glycerol			
	glycerophosphotransferase inhibitor	0,893	0,011	Tinggi
Tyramine	CDP-glycerol			
	glycerophosphotransferase inhibitor	0,847	0,020	Tinggi

Berdasarkan Tabel 4.2 hasil prediksi aktivitas biologis menggunakan *Way2Drug*, senyawa aktif yang terdapat dalam brotowali (*Tinospora crispa*) menunjukkan potensi sebagai aktivitas *CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor* dengan nilai probabilitas aktivitas (Pa) yang tinggi yaitu *syringin* (0,943), *adenosine* (0,926), *tinoscorside A* (0,910), *borapetoside A* (0,893) dan *tyramine* (0,847)

c. *SwissADME*

Analisis *SwissADME* dilakukan untuk memprediksi sifat farmakokinetik dan *druglikeness* dari senyawa yang teridentifikasi. Prediksi ini bertujuan untuk menilai potensi senyawa sebagai kandidat obat sebelum dilakukan analisis lebih lanjut. Hasil analisis farmakokinetik dan *druglikeness* dapat dilihat pada tabel 4.3

Tabel 4. 3 Hasil Prediksi Farmakokinetik dan Druglikeness Menggunakan *SwissAdme*

Pharmaco kinetics	Syringin	Adenosine	Tinoscorside A	Borapetoside A	Tyramine
GI absorption	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Tinggi
BBB permeant	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya

P-gp substate	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Tidak
CYP1A2 inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
CYP2C19 inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
CYP2C9 inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
CYP2D6 inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
CYP3A4 inhibitor	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Log Kp (skin permeatio n)	-9.50 cm/s	-8.68 cm/s	-10.66cm/s	-9.79 cm/s	-6.36 cm/s
Druglikeness					
Lipinski	Yes; 0 violation	Yes; 0 violation	No; 3 violations: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	No; 2 violations: MW>500, NorO>10	Yes; 0 violation
Ghose	No; 1 violation: WLOGP <-0.4	No; 1 violation: WLOGP <-0.4	No; 4 violations: MW>480, WLOGP<- 0.4, MR>130, #atoms>70	No; 3 violation: MW>480, WLOGP<-0,4 #atoms>70	No; 1 violation: MW<160
Veber	Yes	Yes	No; 1 violation: TPSA>140	No; 1 violation: TPSA>140	Yes
Egan	No; 1 violation: TPSA>131.6	No; 1 violation: TPSA>131.6	No; 1 violation: TPSA>131.6	No; 1 violation: TPSA>131.6	Yes
Muegge	Yes	Yes	No; 4 violations: MW>600, TPSA>150, H-acc>10, H- don>5	No; 2 violations: TPSA>150, H-acc>10	No; 1 violation: MW<200

Bioavaila bility Score	0.55	0.55	0.17	0.17	0.55
------------------------------	------	------	------	------	------

Berdasarkan Tabel 4.3 hasil prediksi farmakokinetik dan *druglikeness* menggunakan *SwissADME* menunjukkan prediksi yang paling baik yaitu senyawa tyramine pada hasil farmakokinetik memiliki absorpsi tinggi, dapat menembus sawar darah otak, tidak mudah dipompa keluar dari sel dan tidak mengganggu proses metabolisme obat dihati. Dan pada hasil *druglikeness* yaitu tidak melanggar aturan *lipinski*, *veber*, *egan*, dan *bioavailability score*.

d. *Protox-3.0*

Analisis menggunakan *ProTox-3.0* untuk memprediksi profil toksisitasnya. Analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi tingkat keamanan senyawa sebagai kandidat obat. Hasil analisis toksisitas senyawa dapat dilihat pada tabel 4.4.

Tabel 4. 4 Hasil Prediksi Toksisitas Menggunakan *ProTox-3.0*

Senyawa	LD50 (mg/kg)	Kelas	Hepatot oksisitas	Karsino genisitas	Imunoto ksisitas	Mutage nisitas	Sitotoksi sitas
Syringin	4000 mg/kg	5	Tidak aktif	Tidak aktif	Aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
Adenosine	8 mg/kg	2	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Aktif
Tinoscorsi de A	240 mg/kg	3	Tidak aktif	Tidak aktif	Aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
Borapetos ide A	244 mg/kg	3	Tidak aktif	Tidak aktif	Aktif	Tidak aktif	Aktif
Tyramine	1090 mg/kg	4	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif

Berdasarkan Tabel 4.4 hasil prediksi toksisitas menggunakan *ProTox*, senyawa aktif brotowali (*Tinospora crsip*a) memiliki tingkat toksisitas yang berbeda-beda. Senyawa *syringin* memiliki nilai LD50 tertinggi yaitu 4000 mg/kg (kelas 5) yang artinya relatif aman, juga tidak bersifat hepatotoksitas, karsinogenisitas, mutagenisitas dan sitotoksitas. Senyawa *adenosine* memiliki nilai LD50 paling rendah yaitu 8 mg/kg (kelas 2) yang artinya fatal, tetapi tidak bersifat hepatotoksitas, karsinogenisitas, immunotoksitas dan mutagenisitas. Senyawa *tinoscorside A* memiliki nilai LD50 yaitu 240 mg/kg (kelas 3) yang artinya toksik, tapi tidak bersifat hepatotoksitas, karsinogenisitas, mutagenisitas dan sitotoksitas. Senyawa *borapetoside A* memiliki nilai LD50 yaitu 244 mg/kg (kelas 3) yang artinya toksik, tapi tidak bersifat hepatotoksitas, karsinogenisitas dan mutagenisitas. Dan pada senyawa *tyramine* memiliki nilai LD50 1090 mg/kg (kelas 4) yang artinya berbahaya ringan, juga tidak bersifat hepatotoksitas, karsinogenisitas, immunotoksitas, mutagenisitas dan sitotoksitas.

2. Hasil Uji Stabilitas Fisik Granul Brotowali (*Tinospora crsip*a)

a. Uji Kadar Air

Uji kadar air dilakukan untuk mengetahui jumlah kandungan air yang terdapat dalam granul. Pengujian kadar air merupakan parameter penting karena dapat memengaruhi sifat alir dan proses pencetakan tablet. Hasil uji kadar air dapat dilihat pada tabel 4.5

Tabel 4. 5 Uji Kadar Air Granul Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*)

Formula	Kadar Air (%)	Spesifikasi	Keterangan (Depkes RI, 1997)
FI	4	2-4%	Memenuhi
FII	4		Memenuhi
FIII	4		Memenuhi

Hasil uji kadar air berdasarkan Tabel 4.5 menunjukkan pada FI memiliki kadar air 4%, FII memiliki kadar air 4% dan FIII memiliki kadar air 4%.

b. Uji Waktu Alir

Uji waktu alir dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan granul mengalir melalui corong dalam waktu tertentu. Sifat alir granul merupakan parameter penting karena berpengaruh terhadap keseragaman pengisian *die* saat proses pencetakan tablet. Hasil uji waktu alir dapat dilihat pada tabel 4.6

Tabel 4. 6 Hasil Uji Waktu Alir Serbuk Granul Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*)

Formula	Waktu alir (Detik)	Spesifikasi	Keterangan (Voight, 1994)
FI	02,39	≤10 detik	Memenuhi
FII	02,47		Memenuhi
FIII	02,35		Memenuhi

Hasil uji waktu alir berdasarkan Tabel 4.6 menunjukkan pada FI memiliki waktu alir 02,39 detik, FII memiliki waktu alir 02,47 detik, dan FIII memiliki waktu alir 02,35 detik.

c. Uji Sudut Diam

Uji sudut diam dilakukan untuk mengevaluasi sifat alir granul berdasarkan sudut yang terbentuk ketika granul dituang hingga membentuk tumpukan. Hasil uji sudut diam dapat dilihat pada tabel 4.7.

Tabel 4. 7 Hasil Uji Sudut Diam Serbuk Granul Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*)

Formula	Sudut diam (°)	Spesifikasi	Keterangan (Lachman, 1994)
FI	17,19	<20-40°	Memenuhi
FII	15,47		Memenuhi
FIII	15,47		Memenuhi

Hasil uji sudut diam berdasarkan Tabel 4.7 menunjukkan pada FI memiliki sudut diam sebesar 17,19°, FII memiliki sudut diam sebesar 15,47°, dan FIII memiliki sudut diam sebesar 15,47°.

d. Uji Kompresibilitas

Uji kompresibilitas dilakukan untuk mengetahui kemampuan granul mengalami pemadatan ketika diberikan tekanan. Hasil uji kompresibilitas dapat dilihat pada tabel 4.8.

Tabel 4. 8 Hasil Uji Kompresibilitas Serbuk Granul Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*)

Formula	Kompresibilitas (%)	Spesifikasi	Keterangan (Aulton, 2002)
FI	8,33	<20%	Memenuhi
FII	14,2		Memenuhi
FIII	8,33		Memenuhi

Hasil uji kompresibilitas berdasarkan Tabel 4.8 menunjukkan pada FI memiliki nilai kompresibilitas sebesar 8,33%, FII memiliki nilai kompresibilitas sebesar 14,2% dan FIII memiliki nilai kompresibilitas sebesar 8,33%.

3. Hasil Uji Stabilitas Fisik Sediaan Tablet Brotowali (*Tinospora crispa*)

a. Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan untuk mengevaluasi karakteristik fisik tablet secara visual, meliputi warna, bentuk, rasa, dan aroma. Hasil uji organoleptik dapat dilihat pada tabel 4.9.

Tabel 4. 9 Hasil Uji Organoleptik Tablet Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*)

Formula	Warna	Bentuk	Rasa	Aroma
FI	Kecoklatan	Bulat	Pahit	Khas Brotowali
FII	Kecoklatan	Bulat	Pahit	Khas Brotowali
FIII	Kecoklatan	Bulat	Pahit	Khas Brotowali

Hasil uji organoleptik berdasarkan Tabel 4.9 menunjukkan pada FI tablet ekstrak brotowali memiliki warna kecoklatan, berbentuk bulat, rasa yang pahit dan aroma khas brotowali, pada FII tablet ekstrak brotowali memiliki warna kecoklatan, berbentuk bulat, rasa yang pahit dan aroma khas brotowali, dan pada FIII tablet ekstrak brotowali memiliki warna kecoklatan, berbentuk bulat, rasa yang pahit dan aroma khas brotowali.

b. Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan untuk mengetahui keseragaman berat tablet yang dihasilkan dari setiap formula. Hasil uji keseragaman bobot dapat dilihat pada tabel 4.10.

Tabel 4. 10 Hasil Uji Keseragaman Bobot Tablet Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*)

Formula	Bobot rata-rata (gr)	Batas penyimpangan $\pm 5\%$ (gr)	Batas penyimpangan $\pm 10\%$ (gr)	Keterangan (Depkes RI, 1979)
FI	0,445	0,42275 – 0,46725	0,4005 – 0,4895	Memenuhi
FII	0,448	0,4256 – 0,4704	0,4032 – 0,4928	Memenuhi
FIII	0,450	0,4275 – 0,4725	0,405 – 0,495	Memenuhi

Hasil uji keseragaman bobot berdasarkan Tabel 4.10 menunjukkan FI memiliki bobot rata-rata 0,445 gram dengan batas penyimpangan $\pm 5\%$ sebesar 0,42275–0,46725 gram, FII memiliki bobot rata-rata 0,448 gram dengan batas penyimpangan $\pm 5\%$ sebesar 0,4256–0,4704 gram,

dan FIII memiliki bobot rata-rata 0,450 gram dengan batas penyimpangan $\pm 5\%$ sebesar 0,4275–0,4725 gram. Hasil penimbangan 20 tablet menunjukkan bahwa seluruh tablet pada ketiga formula memiliki bobot berkisar antara 0,44–0,46 gram sehingga masih berada dalam rentang batas penyimpangan $\pm 5\%$ dan tidak ada tablet yang melebihi batas $\pm 10\%$.

c. Uji Keseragaman Ukuran

Uji keseragaman ukuran dilakukan untuk mengetahui keseragaman diameter dan ketebalan tablet yang dihasilkan. Hasil uji keseragaman ukuran dapat dilihat pada tabel 4.11.

Tabel 4. 11 Hasil Uji Keseragaman Ukuran Tablet Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*)

Formula	Diameter rata-rata (mm)	Tebal rata-rata (mm)	Rasio diameter:tebal	Keterangan (Depkes RI, 1979)
FI	12,008	4,514	2,66:1	Memenuhi
FII	12,024	4,548	2,64:1	Memenuhi
FIII	12,048	4,578	2,63:1	Memenuhi

Hasil uji keseragaman ukuran berdasarkan Tabel 4.11 menunjukkan FI memiliki diameter rata-rata 12,008 mm dan ketebalan rata-rata 4,514 mm dengan rasio diameter terhadap tebal sebesar 2,66:1. FII memiliki diameter rata-rata 12,024 mm dan ketebalan rata-rata 4,548 mm dengan rasio 2,64:1, dan FIII memiliki diameter rata-rata 12,048 mm dan ketebalan rata-rata 4,578 mm dengan rasio 2,63:1. Rasio

diameter terhadap tebal tablet pada ketiga formula berada pada rentang 2,63–2,66.

d. Uji Kekerasan

Uji kekerasan dilakukan untuk mengetahui kemampuan tablet dalam menahan tekanan atau guncangan selama proses pengemasan. Hasil uji kekerasan dapat dilihat pada tabel 4.12.

Tabel 4. 12 Hasil Uji Kekerasan Tablet Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*)

Formula	Kekerasan (kg)	Keterangan (Kemenkes, 2022)
FI	8	Memenuhi
FII	10	Memenuhi
FIII	10	Memenuhi

Hasil uji kekerasan berdasarkan Tabel 4.12 menunjukkan FI memiliki kekerasan sebesar 8 kg, FII memiliki kekerasan sebesar 10 kg, dan FIII memiliki kekerasan sebesar 10 kg.

e. Uji Kerapuhan

Uji kerapuhan dilakukan untuk mengevaluasi ketahanan tablet terhadap gesekan dan benturan yang dapat terjadi. Hasil uji kerapuhan dapat dilihat pada tabel 4.13

Tabel 4. 13 Hasil Uji Kerapuhan Tablet Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*)

Formula	Bobot Awal (gr)	Bobot Akhir (gr)	% Kerapuhan	Keterangan (Kemenkes, 2022)
FI	9	8,5	0,05	Memenuhi
FII	9	8,6	0,04	Memenuhi
FIII	9	8,3	0,07	Memenuhi

Hasil uji kerapuhan berdasarkan Tabel 4.13 menunjukkan FI pada bobot awalnya yaitu 9 gr, bobot akhirnya 8,5 gr dengan 0,05% kerapuhannya, FII pada bobot awalnya 9 gr, bobot akhirnya 8,6 gr dengan 0,04% kerapuhannya dan pada FIII bobot awalnya 9 gr, bobot akhirnya 8,3 gr dengan 0,07% kerapuhannya.

f. Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur dilakukan untuk mengetahui waktu yang diperlukan tablet untuk hancur. Hasil uji waktu hancur dapat dilihat pada tabel 4.14.

Tabel 4. 14 Hasil Uji Waktu Hancur Tablet Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*)

Formula	Waktu (menit)	Keterangan (Depkes RI, 1979)
FI	15	Memenuhi
FII	15	Memenuhi
FIII	15	Memenuhi

Hasil uji waktu hancur berdasarkan Tabel 4.14 menunjukkan FI memiliki waktu hancur selama 15 menit, FII memiliki waktu hancur selama 15 menit, dan FIII memiliki waktu hancur selama 15 menit.

B. Pembahasan

Hasil identifikasi senyawa aktif pada tanaman brotowali (*Tinospora crispa*) dilakukan menggunakan database *KNAPSACK* diketahui mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder, yaitu diantaranya *syringin*, *adenosine*, *tinoscorside A*, *borapetoside A* dan *tyramine*. Keberadaan senyawa-senyawa ini menunjukkan bahwa brotowali memiliki kandungan fitokimia yang kompleks, meliputi golongan alkaloid, glikosida, nukleosida, dan diterpenoid. Hal ini sejalan dengan penelitian (Ahmad *et al.*, 2016) yang menyatakan bahwa *Tinospora crispa* mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti alkaloid, flavonoid, glikosida, diterpenoid, dan nukleosida yang berperan dalam aktivitas farmakologisnya.

Selanjutnya hasil prediksi aktivitas biologis menggunakan metode *Way2Drug (PASS Online)*, senyawa yang teridentifikasi dari ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa*), yaitu *syringin*, *adenosine*, *tinoscorside A*, *borapetoside A* dan *tyramine*, menunjukkan potensi aktivitas sebagai CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor dengan nilai probabilitas aktivitas (Pa) yang tinggi ($>0,7$) yaitu syringin (Pa 0,943), adenosine (Pa 0,926), tinoscorside A (Pa 0,910), borapetoside A (Pa 0,893), dan tyramine (Pa 0,847). Aktivitas sebagai CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor berkaitan erat dengan jalur biosintesis gliserofosfolipid pada

Plasmodium, yang merupakan komponen utama membran sel parasit malaria. Proses pembentukan membran ini sangat penting untuk pertumbuhan dan replikasi parasit, terutama pada fase intraeritrositik. Oleh karena itu, penghambatan enzim yang terlibat dalam jalur ini dapat mengganggu pembentukan membran sel parasit dan berpotensi menyebabkan kematian parasit. Selain itu, metabolisme gliserol dan turunannya memiliki peran penting dalam keseimbangan energi dan redoks pada *Plasmodium falciparum*. Gliserol merupakan salah satu metabolit utama hasil katabolisme glukosa pada parasit malaria, yang menunjukkan bahwa jalur metabolisme ini esensial bagi kelangsungan hidup parasit (Lian *et al.*, 2009). Dengan demikian, penghambatan enzim yang berhubungan dengan jalur gliserofosfolipid dapat menjadi target terapi dalam pengembangan obat antimalaria. Hasil ini juga sejalan dengan pendekatan modern dalam penemuan obat antimalaria yang menargetkan jalur metabolisme spesifik parasit. Studi terbaru menunjukkan bahwa eksplorasi target metabolik, termasuk biosintesis lipid dan fosfolipid, merupakan strategi penting dalam pengembangan obat antimalaria baru karena meningkatnya resistensi terhadap obat konvensional (Tewari *et al.*, 2023).

Pada hasil prediksi farmakokinetik menggunakan *SwissADME*, parameter absorpsi gastrointestinal (GI) menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa aktif brotowali (*Tinospora crispa*), seperti *syringin*, *adenosine*, *tinoscorside A*, dan *borapetoside A* memiliki absorpsi rendah, sedangkan *tyramine* menunjukkan absorpsi tinggi. Hal ini mengindikasikan

bahwa tyramine memiliki potensi bioavailabilitas oral yang lebih baik dibandingkan senyawa lainnya. Rendahnya absorpsi senyawa lain, sesuai dengan teori *SwissADME* yang menyatakan bahwa absorpsi usus dipengaruhi oleh ukuran molekul, lipofilisitas, dan polaritas senyawa. Senyawa dengan berat molekul kecil dan polaritas rendah cenderung lebih mudah menembus membran usus secara difusi pasif dibandingkan senyawa yang berukuran besar dan lebih polar (Daina *et al.*, 2017). Evaluasi parameter *ADME* sejak awal sangat penting karena menentukan keberhasilan kandidat obat dalam mencapai target biologis secara efektif (Azzam and Omari, 2023). Selanjutnya, pada parameter *Blood-Brain Barrier* (BBB), hanya tyramine yang diprediksi mampu menembus BBB, sedangkan senyawa lainnya tidak. Hal ini menunjukkan bahwa *tyramine* berpotensi memiliki aktivitas pada sistem saraf pusat (CNS). *Tyramine* diketahui berperan dalam sistem dopaminergik dan dapat dikonversi menjadi dopamin melalui enzim CYP2D6, sehingga berpotensi berkaitan dengan penyakit neurodegeneratif seperti Parkinson yang ditandai oleh defisiensi dopamin di otak (Hiroi *et al.*, 1998). Kemampuan penetrasi BBB umumnya dipengaruhi oleh lipofilisitas dan ukuran molekul, di mana molekul kecil dan lipofilik lebih mudah menembus sawar darah otak. Studi terbaru menunjukkan bahwa hubungan antara sifat fisikokimia dan distribusi obat merupakan faktor utama dalam farmakokinetik (Morak-m *et al.*, 2023). Selanjutnya, parameter *P-glycoprotein* (P-gp), *tinoscorside A* dan *borapetoside A* diprediksi sebagai substrat, sedangkan senyawa lainnya

tidak. Status sebagai substrat P-gp menunjukkan adanya kemungkinan mekanisme efflux yang dapat menurunkan konsentrasi obat dalam sel target, sehingga mempengaruhi efektivitas terapi. Dalam kajian farmakokinetik modern, interaksi dengan transporter seperti P-gp menjadi salah satu faktor penting dalam menentukan distribusi dan bioavailabilitas obat. Pada parameter metabolisme, seluruh senyawa menunjukkan hasil tidak menghambat enzim sitokrom P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4). Literatur menjelaskan bahwa CYP3A4 dan CYP2D6 merupakan enzim utama yang bertanggung jawab terhadap metabolisme sebagian besar obat. Oleh karena itu, tidak adanya aktivitas inhibisi terhadap enzim-enzim tersebut menunjukkan profil keamanan farmakokinetik yang relatif baik dan potensi interaksi obat yang lebih rendah (Daina *et al.*, 2017). Evaluasi interaksi dengan enzim CYP sangat penting karena enzim ini berperan utama dalam metabolisme obat di hati dan menentukan keamanan penggunaan obat dalam jangka panjang (Kumar *et al.*, 2023).

Pada analisis *drug-likeness* berdasarkan aturan *lipinski* menunjukkan bahwa *syringin*, *adenosine*, dan *tyramine* memenuhi kriteria tanpa pelanggaran, sedangkan *tinoscorside A* dan *borapetoside A* mengalami pelanggaran, terutama pada berat molekul (>500). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa dengan ukuran molekul besar cenderung memiliki permeabilitas dan absorpsi yang lebih rendah. Aturan Lipinski masih menjadi parameter penting dalam seleksi awal kandidat obat oral karena

berkaitan erat dengan bioavailabilitas. Aturan ini memiliki lima parameter yang harus dipenuhi, yaitu berat molekul <500 Da, nilai $\log P <5$, jumlah donor ikatan hidrogen <5 , jumlah akseptor ikatan hidrogen <10 , dan nilai refraktivitas molar berkisar antara 40 hingga 130 (Klara *et al.*, 2023). Hal ini dapat menyebabkan lebih sedikit molekul hidrogen yang dapat melewati membran sel. Senyawa yang dikategorikan sebagai molekul mirip obat diprediksi mampu menembus membran gastrointestinal dan membran sel serta dapat dengan mudah mencapai protein target jika memenuhi aturan ini (Anggraeni *et al.*, 2025). Selanjutnya, evaluasi menggunakan aturan Ghose, Veber, Egan, dan Muegge menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa kompleks mengalami pelanggaran, terutama pada parameter TPSA, jumlah atom, dan lipofilisitas. Hal ini menandakan bahwa senyawa tersebut kurang ideal sebagai obat oral tanpa modifikasi lebih lanjut. Hasil ini sejalan dengan teori Ghose yang menyatakan bahwa kandidat obat ideal umumnya memiliki berat molekul 160–480 Da, nilai $\log P$ $-0,4$ hingga $5,6$, molar refractivity 40–130, serta jumlah atom antara 20–70 atom. Senyawa yang berada di luar rentang tersebut berpotensi mengalami penurunan absorpsi dan bioavailabilitas oral sehingga memerlukan optimasi struktur lebih lanjut sebelum dikembangkan sebagai kandidat obat (Bickerton *et al.*, 2012). Pada hasil aturan Veber, Egan, dan Muegge sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa senyawa dengan $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$ dan jumlah rotatable bond ≤ 10 cenderung memiliki absorpsi oral yang lebih baik. Peningkatan TPSA mencerminkan tingginya polaritas molekul sehingga dapat menghambat

permeasi pasif melalui membran biologis (Sadgrove dan Jones, 2019). Studi *in silico* terbaru menegaskan bahwa pelanggaran pada parameter drug-likeness dapat menurunkan peluang keberhasilan dalam pengembangan obat (Azzam, 2023). Dan nilai *bioavailability score* menunjukkan bahwa *syringin*, *adenosine*, dan *tyramine* memiliki nilai 0,55 (kategori sedang), sedangkan *tinoscorside A* dan *borapetoside A* memiliki nilai rendah (0,17). Hal ini memperkuat bahwa senyawa dengan struktur lebih sederhana dan memenuhi aturan *drug-likeness* memiliki peluang lebih besar untuk dikembangkan sebagai obat (Azzam and Omari, 2023).

Prediksi toksisitas merupakan salah satu tahapan penting dalam pengembangan kandidat obat untuk mengevaluasi tingkat keamanan suatu senyawa sebelum dilakukan pengujian lebih lanjut. Pada penelitian ini, analisis toksisitas dilakukan menggunakan platform *ProTox-3.0* yang mampu memprediksi berbagai parameter toksisitas seperti LD50, kelas toksisitas, hepatotoksitas, karsinogenisitas, imunotoksitas, mutagenisitas, dan sitotoksitas berdasarkan struktur kimia senyawa. *ProTox-3.0* menggunakan pendekatan machine learning, kemiripan molekul, dan identifikasi fragmen toksik untuk memperkirakan profil keamanan suatu senyawa secara *in silico* (Banerjee *et al.*, 2024).

Berdasarkan hasil prediksi, nilai LD50 menunjukkan bahwa *syringin* memiliki tingkat toksisitas paling rendah dengan nilai LD50 sebesar 4000 mg/kg dan termasuk dalam kelas toksisitas 5 yang tergolong relatif aman. *Tyramine* memiliki nilai LD50 sebesar 1090 mg/kg dan termasuk kelas

toksisitas 4 yang menunjukkan toksisitas ringan. *Tinoscorside A* dan *borapetoside A* memiliki nilai LD50 sebesar 300 mg/kg dan termasuk kelas toksisitas 3 yang menunjukkan toksisitas sedang. Sementara itu, *adenosine* memiliki nilai LD50 paling rendah yaitu 55 mg/kg dan termasuk kelas toksisitas 2 sehingga diprediksi memiliki tingkat toksisitas paling tinggi dibandingkan senyawa lainnya. Semakin tinggi nilai LD50, maka tingkat toksisitas suatu senyawa semakin rendah karena diperlukan dosis yang lebih besar untuk menimbulkan efek toksik (Banerjee *et al.*, 2024).

Pada parameter hepatotoksisitas, seluruh senyawa aktif brotowali menunjukkan status tidak aktif. Hasil tersebut menunjukkan bahwa *syringin*, *adenosine*, *tinoscorside A*, *borapetoside A*, dan *tyramine* tidak diprediksi menyebabkan kerusakan hati. Hati merupakan organ utama yang berperan dalam proses metabolisme obat sehingga hasil ini menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki profil keamanan yang baik dari aspek hepatotoksisitas. Pada parameter karsinogenesis, seluruh senyawa menunjukkan status status tidak aktif. Hasil tersebut menunjukkan bahwa *syringin*, *adenosine*, *tinoscorside A*, *borapetoside A*, dan *tyramine* tidak diprediksi memiliki potensi menyebabkan kanker (Banerjee *et al.*, 2024).

Selanjutnya, pada parameter imunotoksisitas, *syringin*, *tinoscorside A*, dan *borapetoside A* menunjukkan status aktif, sedangkan *adenosine* dan *tyramine* menunjukkan status tidak aktif. Hasil ini menunjukkan bahwa ketiga senyawa tersebut berpotensi memengaruhi sistem imun sehingga perlu diperhatikan pada tahap pengembangan lebih lanjut (Nandre and

Terse, 2026). Pada parameter mutagenisitas, menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki status tidak aktif. Mutagenisitas merupakan kemampuan suatu senyawa dalam menyebabkan perubahan atau mutasi pada materi genetik. Oleh karena itu, hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh senyawa tidak diprediksi menyebabkan kerusakan genetik sehingga mendukung profil keamanan penggunaannya (DNA). Dan pada parameter sitotoksisitas, senyawa *adenosine* dan *borapetoside A* menunjukkan status aktif, sedangkan *syringin*, *tinoscorside A*, dan *tyramine* menunjukkan status tidak aktif. Sitotoksisitas menggambarkan kemampuan suatu senyawa dalam merusak atau membunuh sel (Banerjee *et al.*, 2018). Oleh karena itu, hasil tersebut menunjukkan bahwa *adenosine* dan *borapetoside A* berpotensi menyebabkan kerusakan sel sehingga memiliki risiko toksisitas yang lebih tinggi dibandingkan senyawa aktif lainnya. Sementara itu, senyawa lain diprediksi tidak memiliki efek toksik terhadap sel karena menunjukkan status tidak aktif (Jurowski and Krośniak, 2024).

Uji kadar air granul dilakukan untuk mengukur kehilangan berat yang terjadi selama proses pengeringan. Hasil uji kadar air dapat dilihat pada tabel 4.5, seluruh formula yaitu FI, FII, dan FIII memiliki kadar air sebesar 4%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan kadar air granul menurut (Depkes RI, 1997) yaitu berada pada rentang 2-4%.

Pada uji waktu alir menunjukkan kemampuan granul mengalir melalui corong dan menjadi indikator kelancaran pengisian cetakan tablet (Putri *et*

al., 2025). Hasil uji waktu alir dapat dilihat pada tabel 4.6, FI memiliki waktu alir sebesar 02,39 detik, FII memiliki waktu alir sebesar 02,47 detik, dan FIII memiliki waktu alir sebesar 02,35 detik. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan menurut (Voight, 1994) yaitu waktu alir granul tidak lebih dari 10 detik.

Selanjutnya uji sudut diam merupakan suatu sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel bentuk kerucut dengan bidang horizontal jika sejumlah serbuk dituang ke dalam alat pengukur. Hasil uji sudut diam dapat dilihat pada tabel 4.7, FI memiliki sudut diam sebesar $17,19^\circ$, FII memiliki sudut diam sebesar $15,4^\circ$, dan FIII memiliki sudut diam sebesar $15,47^\circ$. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan menurut (Lachman, 1994) yaitu sudut diam yang baik $<20-40^\circ$.

Pada uji kompresibilitas yang bertujuan untuk menentukan apakah sifat bahan dapat membentuk massa yang stabil dan kompak bila diberikan tekanan. Hasil uji kompresibilitas dapat dilihat pada tabel 4.8, FI memiliki nilai kompresibilitas sebesar 8,33%, FII memiliki nilai kompresibilitas sebesar 14,2%, dan FIII memiliki nilai kompresibilitas sebesar 8,33%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan menurut (Aulton, 2002) bahwa uji kompresibilitas yang memenuhi persyaratan menunjukkan persen indeks kompresibilitas dari seluruh formula yaitu kurang dari 20%.

Pengujian organoleptik dilakukan dengan melihat penampakan fisik dari sediaan tablet yaitu bentuk sediaan, warna, rasa, dan aroma.

Berdasarkan hasil pengamatan pada tabel 4.9, seluruh formula tablet ekstrak brotowali (FI, FII, dan FIII) menunjukkan karakteristik yang sama, yaitu berwarna kecoklatan, berbentuk bulat, memiliki rasa pahit, dan memiliki aroma khas brotowali.

Pada uji keseragaman bobot dilakukan untuk mengetahui apakah dosis tablet yang akan masuk ke dalam tubuh sama dan apakah dosis untuk setiap tablet tepat dan aman (Rahman *et al.*, 2024). Berdasarkan hasil pengujian dapat dilihat pada tabel 4.10, diperoleh bobot rata-rata tablet FI sebesar 0,445 gr, FII sebesar 0,448 gr, dan FIII sebesar 0,450 gr. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan keseragaman bobot menurut (Depkes RI, 1979) bahwa bobot tersebut masuk dalam kategori bobot >250 mg yaitu tidak lebih dari 2 tablet yang masing-masing menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5% dan tidak boleh satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 10%.

Pada uji keseragaman ukuran yang bertujuan untuk mempermudah tablet saat pengemasan dengan ukuran yang sama. Keseragaman suatu tablet dipengaruhi oleh besarnya tekanan yang ditentukan. Semakin besar tekanan yang diberikan maka semakin besar pula ukuran yang dihasilkan. Berdasarkan hasil pengujian keseragaman ukuran dapat dilihat pada tabel 4.11, diperoleh rata-rata diameter tablet pada FI sebesar 12,008 mm dengan ketebalan 4,514 mm, FII sebesar 12,024 mm dengan ketebalan 4,548 mm dan FIII sebesar 12,048 dengan ketebalan 4,578 mm. Pada hasil perhitungan

rasio diameter terhadap ketebalan menunjukkan nilai pada FI sebesar 2,66:1, FII sebesar 2,64:1 dan FIII sebesar 2,63:1. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan menurut (Depkes RI, 1979) yaitu diameter tidak lebih dari 3 kali atau tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet.

Selanjutnya uji kekerasan tablet yang merupakan parameter ketahanan tablet terhadap guncangan mekanik yang terjadi selama proses produksi, pengepakan, pendistribusian, hingga penyimpanan. Berdasarkan hasil pengujian kekerasan tablet dapat dilihat pada tabel 4.12, FI memiliki nilai kekerasan sebesar 8 kg, sedangkan FII dan FIII masing-masing memiliki nilai kekerasan sebesar 10 kg. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan menurut (Kemenkes, 2022) yaitu kekerasan ideal tablet berada pada kisaran 4–10 kg.

Pada uji kerapuhan tablet mencerminkan ketahanan terhadap guncangan mekanis selama penanganan dan distribusi. Berdasarkan hasil pengujian kerapuhan tablet dapat dilihat pada tabel 4.13, diperoleh persentase kerapuhan tablet FI sebesar 0,05%, FII sebesar 0,04% dan FIII sebesar 0,07%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan menurut (Kemenkes, 2022) yaitu nilai friabilitas yang diterima $\leq 1\%$.

Uji waktu hancur tablet dilakukan untuk memperkirakan waktu lepasnya zat aktif dari sediaan ketika kontak dengan cairan tubuh. Uji waktu hancur ini sangat penting untuk sediaan tablet karena akan mempengaruhi

onset dari obat (Rusdiah *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil pengujian waktu hancur dapat dilihat pada tabel 4.14, seluruh formula (FI, FII, dan FIII) ymemiliki waktu hancur yang sama, yaitu selama 15 menit. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan menurut (Depkes RI, 1979) yaitu waktu hancur tablet kurang dari 15 menit.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Hasil identifikasi menggunakan database *KNAPSACK* diperoleh senyawa yaitu Syringin, Adenosine, Tinoscorside A, Borapetoside A, dan Tyramine sebagai antimalaria.
2. Hasil prediksi aktivitas biologis menggunakan *Way2Drug (PASS Online)* menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki nilai probabilitas aktivitas (P_a) $> 0,7$ sebagai *CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor*, sehingga berpotensi sebagai kandidat agen antimalaria. Hasil prediksi *SwissAdme*, senyawa *tyramine* menunjukkan potensi paling baik sebagai kandidat obat oral karena memiliki absorpsi *gastrointestinal* tinggi, permeabilitas membran yang baik, serta memenuhi sebagian besar parameter *drug-likeness* dibandingkan senyawa aktif lainnya. Hasil prediksi *ProTox-3.0*, senyawa *tyramine* dan *syringin* menunjukkan tingkat toksisitas yang relatif aman dibandingkan senyawa aktif lainnya sehingga berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat herbal antimalaria.
3. Berdasarkan hasil evaluasi stabilitas fisik granul dan tablet ekstrak brotowali (*Tinospora crispa*), seluruh formula memenuhi persyaratan uji fisik tablet. Namun, Formula II dengan konsentrasi ekstrak brotowali 60 mg menghasilkan stabilitas fisik terbaik dibandingkan Formula I dan Formula III. Hal ini ditunjukkan dari hasil uji kekerasan tablet sebesar 10 kg, nilai kerapuhan paling rendah yaitu 0,04%, keseragaman bobot dan ukuran yang

memenuhi syarat, serta waktu hancur 15 menit yang masih sesuai dengan persyaratan Farmakope Indonesia. Dengan demikian, Formula II dinilai sebagai formula yang paling optimal.

B. Keterbatasan

Keterbatasan penelitian ini yaitu metode *in silico* yang digunakan masih bersifat prediksi sehingga hasilnya belum sepenuhnya menggambarkan kondisi biologis sebenarnya dan penelitian ini memiliki keterbatasan berupa perlunya pengulangan formula beberapa kali untuk memperoleh sediaan tablet yang memenuhi persyaratan mutu fisik. Pengulangan formula tersebut menyebabkan penggunaan waktu, bahan, dan sumber daya laboratorium yang lebih besar sehingga membatasi jumlah variasi formula yang dapat dievaluasi.

C. Implikasi

Implikasi dari penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak brotowali (*Tinospora crispa*) berpotensi dikembangkan sebagai sediaan herbal pendukung terapi malaria karena mengandung senyawa aktif dengan aktivitas *CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor*. Formulasi tablet juga terbukti memiliki kestabilan fisik yang baik sehingga memenuhi persyaratan mutu sediaan. Selain itu, pendekatan *in silico* dapat digunakan sebagai langkah awal pengembangan kandidat obat herbal karena mampu memprediksi aktivitas biologis, profil farmakokinetik, dan toksisitas senyawa secara cepat. Dengan demikian, penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian lanjutan melalui uji *in vitro* dan *in vivo*, guna memastikan efektivitas dan keamanan sediaan tablet ekstrak brotowali.

D. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk membuktikan aktivitas antimalaria dari senyawa aktif dalam ekstrak brotowali yang telah diprediksi melalui metode *in silico*, serta perlu dilakukan pengujian lebih lanjut terkait stabilitas kimia, kadar zat aktif, serta efektivitas sediaan tablet selama penyimpanan jangka panjang untuk mengetahui mutu dan keamanan produk secara lebih menyeluruh.
2. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengembangkan formulasi tablet dengan variasi konsentrasi bahan tambahan maupun metode pembuatan tablet yang berbeda guna memperoleh sediaan dengan kualitas fisik yang lebih optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Affandi, R.I. and Diamahesa, W.A. (2023) 'Potential Use Of Guduchi (*Tinospora cordifolia*) As Immunostimulant In Fish', *Jurnal Ilmu Perikanan dan Kelautan*, 5(3), pp. 453–463.
- Ahmad Sairi, hiday (2024) 'Perbandingan Pembuatan Tablet Dengan Metode Granulasi Basah, Kering, Dan Kempa Langsung', *sains medisina*, 3(2), pp. 36–39.
- Ahmad, W., Jantan, I. and Bukhari, S.N.A. (2016) 'Tinospora crispa (L .) Hook . f . & Thomson : A Review of Its Ethnobotanical , Phytochemical , and Pharmacological Aspects', 7(March), pp. 1–19. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00059>.
- Akhmal, F. and Prasetyawan, F. (2024) 'Update Aktivitas Farmakologi Vincristine Dari Tapak Dara (*Catharanthus Roseus L.*)', *Jurnal Intelek dan Cendekiawan Nusantara*, 1(1), pp. 38–43. Available at: <https://jicnusantara.com/index.php/jicn>.
- Amin, S. *et al.* (2025) 'Aktivitas Senyawa Bioaktif Brotowali (*Tinospora crispa L.*) Sebagai Agen Antidiabetes : Kajian Kimia Medisinal Dan Molekuler Docking', 9(20), pp. 2962–2968.
- Anggraeni, I, L., Engellina, C., Fitrianda, I, E, Andarista, W, F, F., dan Usman, M, R. 2025. In Silico Analysis of Active Compounds in Brotowali (*Tinospora crispa*) as Antihyperglycemic Agents against α -Amylase Receptors. IPJ Vol. 2 No. 2, Tahun 2025 Online ISSN : 3032-5455.
- Arisjulyanto, D. *et al.* (2025) 'Pengaruh Penyuluhan Menggunakan Media Leaflet Terhadap Tingkat Pengetahuan Masyarakat tentang Pencegahan Malaria', *Jurnal Kesehatan Tropis Indonesia*, 03(03), pp. 174–181.
- Aunalal, H.M.T. *et al.* (2024) 'Faktor Risiko Penyakit Malaria Secara Global: Sebuah Studi Literatur', *Journal of Human Health*, 3(2), pp. 32–47. Available at: <https://doi.org/10.24246/johh.vol3.no22024.pp32-47>.
- Azlin, E. 2004. Obat Antimalaria. Sari Pediatri 150-154.
- Azzam, K.M. Al (2023) 'SwissADME and pkCSM Webserver Predictors : an

integrated Online Platform for Accurate and Comprehensive Predictions for In Silico ADME / T Properties of Artemisinin and its Derivatives', 325(2), pp. 14–21.

Azzam, K.M. Al and Omari, R.H. Al (2023) 'ADME Webtool for Analysis of Selected Apple Phytochemical Constituents : A Comprehensive Integrated Online Platform', 3(326).

Banerjee, P. *et al.* (2018) 'ProTox-II : a webserver for the prediction of toxicity of chemicals', 46(April), pp. 257– 263. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>.

Banerjee, P. *et al.* (2024) 'ProTox 3 . 0 : a w ebserv er f or the prediction of t oxicity of', (April), pp. 513–520.

Bare, Y. *et al.* (2022) 'In silico study of columbin from *Tinospora crispa* L as dihydrofolate reductase-thymidylate synthase (DHFR-TS) inhibitor', *Bioscience*, 6(1), p. 12. Available at: <https://doi.org/10.24036/0202261116090-0-00>.

Bickerton, G, R., Paolini, G, V., Besnard, J., Muresan, S., dan Hopkins, A, L. 2012. Quantifying the chemical beauty of drugs. Europe PMC Funders Group Author Manuscript. *Nat Chem.* ; 4(2): 90–98. doi:10.1038/nchem.1243.

Daina, A., Michielin, O., dan Zoete, V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports* | 7:42717 | DOI: 10.1038/srep42717.

Depkes RI. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Depkes RI.1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

Depkes RI (1997) *Farmakope Indonesia*. III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

Fath, D.H.M., Muchlisin, M.A. and Jamil, A.S. (2024) 'Analisis Network Pharmacology Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Lengkuas (*Alpinia galanga*) pada Penyakit Kanker', *Journal of Islamic Pharmacy*, 9(1), pp.

43–49. Available at: <https://doi.org/10.18860/jip.v9i1.27094>.

Firdaus, M., Nazaruddin, N. and Cicilia, S. (2021) 'Efek Lama Perebusan terhadap Aktivitas Antioksidan Air Rebusan Batang Brotowali (*Tinospora crispa* L.)', *Journal of Food and Agricultural Product*, 1(2), p. 71. Available at: <https://doi.org/10.32585/jfap.v1i2.2076>.

Global Health Division of Parasitic Diseases and Malaria, "CDC - DPDx - Malaria," [cdc.gov](https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html), 2020. <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html> (accessed Oct. 20, 2020).

Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Aug 28;249(3):838-43. doi: 10.1006/bbrc.1998.9232. PMID: 9731223.

Hutomo, S. *et al.* (2022) 'The effect of brotowali (*Tinospora crispa* L.) stem ethanolic extract on the inhibition of *Candida albicans* biofilm formation', *Dental Journal*, 55(1), pp. 21–25. Available at: <https://doi.org/10.20473/j.djmk.v55.i1.p21-25>.

Izzatina, D. *et al.* (2023) 'Identification The Existence Of Aedes Mosquitoes Vector Dengue Hemoragic Fever (Dhf) Fear In Gampong Pineung Syiah Kuala District Banda Aceh', *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner (JIMVET)*, 7(1), pp. 22–30.

Jurowski, K. and Krośniak, A. (2024) 'Prediction of key toxicity endpoints of AP-238 a new psychoactive substance for clinical toxicology and forensic purposes using in silico methods', pp. 1–14.

Kementerian Kesehatan RI. (2022). *Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi VI*. Kementerian Kesehatan RI.

Kemenkes (2023) 'Survei Kesehatan Indonesia 2023 (SKI)', *Kemenkes*, p. 235.

Klara, I. K., Purwono, R. M., & Achmadi, P. (2023). Analisis *In Silico* Senyawa Flavonoid Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) pada Reseptor α -Amilase sebagai Antihiperglikemik. *Acta VETERINARIA Indonesiana*, 11(3), 210–219.

La Kilo, A. *et al.* (2019) 'Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N dari

- Thiosemicarbazone sebagai Agen Antiamuba melalui Uji In Silico', *Indonesian Journal of Chemical Research*, 7(1), pp. 9–24. Available at: <https://doi.org/10.30598/ijcr.2019.7-akr>.
- Lachman, L. (1994) *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. 3rd edn. Jakarta: UI Press.
- Lian, L. *et al.* (2009) 'Glycerol: An unexpected major metabolite of energy metabolism by the human malaria parasite', 4, pp. 1–4. Available at: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-38>.
- Makatita, F.A., Wardhani, R. and Nuraini (2020) 'Riset in silico dalam pengembangan sains di bidang pendidikan, studi kasus: analisis potensi cendana sebagai agen anti-aging', *Jurnal ABDI*, 2(1), pp. 59–67.
- Maming, R. and Dini, I. (no date) 'Isolasi dan Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Metanol Batang Brotowali (*Tinospora crispa* Linn) Isolation and Identification of Secondary Metabolites Compound of Methanol Extract of Bark of Brotowali (*Tinospora crispa* Linn)', pp. 105–113.
- Milner, D.A. (2018) 'Malaria pathogenesis', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(1), pp. 1– 11. Available at: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025569>.
- Morak-m, B. *et al.* (2023) 'DigitalCommons @ University of Nebraska - Lincoln Study of Lipophilicity and ADME Properties of 1 , 9-Diazaphenothiazines with Anticancer Action Study of Lipophilicity and ADME Properties of 1 , 9-Diazaphenothiazines with Anticancer Action'.
- Nandre, R.M. and Terse, P.S. (2026) 'An overview of immunotoxicity in drug discovery and development', pp. 66–75. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2024.11.007.An>.
- Nopratilova *et. al* (2023) *Malaria & Filariasis*.
- Nursanti, O. *et al.* (no date) 'Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika mendapatkan Kandidat Obat Analgesik untuk', 3(1).
- POM, D. (2013) *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Depkes RI.

- Putri, T.A. *et al.* (2025) 'Formulasi Dan Evaluasi Tablet Effervescent Umbi Bit (*Beta vulgaris* L) Dengan Kombinasi Apel Hijau (*Malus sylvestris* ', 10(2), pp. 206–215.
- Rahman, A.F., Rahmadani, S.A. and Latifah, N. (2024) 'Review: Evaluasi Uji Mutu Fisik Tablet Hisap', 3(2), pp. 40–47.
- Rahmasari, F.V. *et al.* (2022) 'Drug resistance of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* isolates in Indonesia', *Malaria Journal*, 21(1), pp. 1–32. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04385-2>.
- Ramadani, A. *et al.* (2025) 'Prediksi komputasi potensi tanaman obat tradisiona Sulawesi Selatan dari Famili Cucurbitaceae dengan platform Way2drug', *Teknosains: Media Informasi Sains dan Teknologi*, 18(2), pp. 231–240. Available at: <https://doi.org/10.24252/teknosains.v18i2.46747>.
- Rizkillah, M.A. *et al.* (2024) 'Formulasi tablet ekstrak daun kemangi (*Ocimum cannum* Sims .) dengan variasi konsentrasi CMC-Na sebagai bahan pengikat', *Jurnal Ilmiah Farmasi Terapan & Kesehatan*, 2(2), pp. 16–30. Available at: <https://epik.ikifa.ac.id/index.php/journals/article/view/123%0A>.
- Rowe, Raymond C, P.J.S. and M.E.Q. (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Edit. USA: by the Pharmaceutical Press.
- Rowe, Raymond C, P.J.S. and M.E.Q. (2012) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Seventh Ed. Uk and Usa: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Rusdiah, Nurhayati Gina Siti, S.S.N. (2021) 'Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Tablet Dari Ekstrak Etanol Daun Katuk (*Sauropus androgynus* Merr.) Dengan Menggunakan Metode Granulasi Basah', 1, pp. 45–65. Available at: <http://jurnal.unmabanten.ac.id/index.php/medsains%0A>.
- Sa'adah, H. *et al.* (2021) 'Formulasi Sediaan Tablet Ekstrak Akar Kuning (*Fibraurea tinctoria* Lour.) Sebagai Antidiabetes', *Jurnal Ilmiah Manuntung: Sains Farmasi Dan Kesehatan*, 7(2), pp. 182–188. Available at: <https://doi.org/10.51352/jim.v7i2.484>.

- Sa, N. *et al.* (2024) 'Desain dan Studi In Silico Senyawa Daun Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai Kandidat Antimikroba terhadap *Staphylococcus aureus* Design and In Silico Study of Moringa Leaf (*Moringa oleifera*) Compounds as an Antibacterial Candidate Against *Staphylococcus*', 9(2), pp. 72–82. Available at: <https://doi.org/10.18860/jip.v9i2.29099>.
- Sadgrove, N, J., dan Jones, G, L. 2019. From Petri Dish to Patient: Bioavailability Estimation and Mechanism of Action for Antimicrobial and Immunomodulatory Natural Products. *Frontiers in Microbiology*. Volume 10 | Article 2470.doi: 10.3389/fmicb.2019.02470.
- Saeful Amin, Yeni Meilani, Tiana Zulfa Nabila, A.D.I. (2025) 'Studi in Silico Senyawa Alam sebagai Kandidat Obat Antikanker', *Indonesian Research Journal on Education*, 5, pp. 72–76. Available at: <https://irje.org/index.php/irje>.
- Sanmugarajah, V., Rajkumar, G., dan Panambara, P, A, H, R. (2022). A Detail Review on Heart-Leaved Moonseed (*Tinospora cordifolia*) Medicinal Plant. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 6(2), 154–166. <https://doi.org/10.25026/jtpc.v6i2.466>
- Senduk, T.W., Montolalu, L.A.D.Y. and Dotulong, V. (2020) 'The rendement of boiled water extract of mature leaves of mangrove *Sonneratia alba*', *Jurnal Perikanan Dan Kelautan Tropis*, 11(1), p. 9. Available at: <https://doi.org/10.35800/jpkt.11.1.2020.28659>.
- Shofi, M. (2022) 'Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik Dan Toksisitas Senyawa Bioaktif Biji Trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) sebagai Kandidat Obat Diabetes Mellitus', *Jurnal Pharma Bhakta*, 1(2), pp. 1–14.
- Siregar C, J, P dan Wikarsa, S. (2010) *Teknologi Sediaan Farmasi Sediaan Tablet*. Jakarta: EGC.
- Suherman, M., Prasetiawati, R. and Ramdani, D. (2020) 'Skrining Virtual Senyawa Aktif Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) Terhadap Selektif Inhibitor Siklooksigenase-2', *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 11(2), pp. 125–136. Available at: <https://doi.org/10.52434/jfb.v11i2.879>.
- Swastomo, R. *et al.* (2017) 'Kombinasi Artesunat Injeksi dan Ekstrak Brotowali (*Tinospora crispa* (L) Miers) Menurunkan Derajat Parasitemia serta

Meningkatkan Ekspresi HSP70 dan Endoglin pada Mencit C57BL/6J yang Diinfeksi Plasmodium berghei', *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29(04), pp. 299–305. Available at: <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2017.029.04.3>.

Syukri, Y. (2018) *Teknologi sediaan obat dalam solid, Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952.

Tarukbua, D. (2018) 'Skrining Fitokimia dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Daun Brotowali (*Tinospora crispa*) Hool F. & T) dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT)', *PHARMACONJurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, 7(3), pp. 330–337.

Tewari, S.G. *et al.* (2023) 'Metabolic responses in blood - stage malaria parasites associated with increased and decreased sensitivity to PfATP4 inhibitors', *Malaria Journal*, pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04481-x>.

Tofonao, T.O. (2019) *Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Nipis (Citrus aurantifolia (Christm.)Swingle) dalam Sediaan Deodoran terhadap Staphylacoccus epidermis, Skripsi*.

Vinotha Sanmugarajah^{1,*}, Gowri Rajkumar², P.A.H.R.P. (2021) 'A Detail Review on Heart-Leaved Moonseed (*Tinospora cordifolia*) Medicinal Plant', *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 5(4), pp. 396–405. Available at: <https://jtpc.farmasi.unmul.ac.id>.

WHO (2023) *WHO. World malaria report 2023. Geneva, World Health Organization, 2023*. Available at: <https://www.wipo.int/amc/en/mediation/%0Ahttps://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023%0Ahttps://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>.

Wijayanti, P.M. *et al.* (2025) 'Optimasi Formula Sediaan Tablet Konvensional Ekstrak Terpurifikasi Daun Pacar Kuku (*Lawsonia inermis* L.) sebagai Antidiabetes dengan Variasi PVP sebagai Pengikat', *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia (JMPI)*, 11(1), pp. 281–292. Available at: <https://doi.org/10.35311/jmpi.v11>.

Yesi, Y., Zen, S. and Achyani, A. (2019) 'Pengaruh Variasi Dosis Ekstrak Batang Brotowali (*Trinospora crispa* L.) Terhadap Mortalitas Hama Kutu Daun (*Aphis gossypii* L.) Tanaman Mentimun (*Cucumis sativus* L.) Sebagai

Sumber Belajar Biologi', *Bioedukasi (Jurnal Pendidikan Biologi)*, 10(2), p. 162. Available at: <https://doi.org/10.24127/bioedukasi.v10i2.2487>.

Yulia, N. and Setiyabudi, L. (2021) 'Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Jeringau dan Brotowali terhadap *Streptococcus pyogenes*', (September), pp. 36–41.

Zainuri, W., Maya Firda Azzahra and Aris Sukiman (2024) 'Analisis Senyawa Kurkumin Pada Tanaman Kunyit (*Curcuma Longa*) Sebagai Obat Herbal Gastritis Menggunakan Analisis Pass, Swiss Adme Dan Docking', *Jurnal Biologi dan Pembelajarannya (JB&P)*, 11(2), pp. 161–172. Available at: <https://doi.org/10.29407/jbp.v11i2.22527>.