

Review: Molecularly Imprinted Polymer Solid Phase Extraction (MIP-SPE) untuk Pengujian Glibenklamid dalam Cairan Biologis

Review: Molecularly Imprinted Polymer Solid Phase Extraction (MIP-SPE) for Testing Glibenclamide in Biological Fluids

Imas Nurul Siti Kulsum*, Shendi Suryana, Dang Soni

Program Studi Farmasi, FMIPA Universitas Garut,
Jalan Jati No.42B Tarogong, Garut, Jawa Barat, Indonesia 44151

*Email Korespondensi: nurulimas0@gmail.com

Abstrak

Glibenklamid merupakan salah satu obat antidiabetes golongan sulfonilurea yang digunakan dalam penanganan diabetes melitus tipe 2 dan penggunaannya yang jangka panjang sehingga untuk mengetahui efektivitas obat tersebut diperlukan monitoring kadar obat dalam sampel biologis. Secara umum analisis glibenklamid dapat menggunakan metode *Solid Phase Extraction* (SPE). Salah satu kelemahan SPE yaitu kurang selektif sehingga kemungkinan masih terdapat komponen lain selain analit yang ikut terekstraksi dari matriks sampel. Maka digunakan teknik *Molecularly Imprinted Polymer* (MIP) untuk memperbaiki kekurangan SPE. Tujuan dilakukan review ini untuk mengetahui efisiensi penggunaan MIP sebagai metode pemisahan glibenklamid dari berbagai matriks sampel biologis. Review artikel ini dilakukan dengan menelusuri dan mengkaji jurnal ilmiah nasional maupun internasional tentang MIP-SPE yang diperoleh dari situs *google.com*, *Google Scholar*, *Science Direct*, *ResearchGate* dan *PubMed*. Berdasarkan hasil review, rata-rata nilai % recovery MIP-SPE lebih tinggi dibandingkan dengan SPE. Penggunaan MIP sebagai metode pemisahan glibenklamid dari berbagai matriks sampel biologis lebih efisien.

Kata Kunci: Glibenklamid, molecular imprinted polymer, solid phase extraction

Abstract

Glibenclamide is one of the sulfonylurea class of antidiabetic drugs used in the treatment of type 2 Diabetes Mellitus and it's long term use so that to determine the effectiveness of the drug it is necessary to monitor drug levels in biological sample. In general, for the analysis of glibenclamide, the Solid Phase Extraction (SPE) method can be used. One of the weaknesses of SPE is less selective, so it

is possible that other components other than the analyte may be extracted from the sample matrix. To correct this SPE deficiency, the Molecularly Imprinted Polymer (MIP) technique is used. The purpose of this article review is to determine the efficiency of using MIP as a method of separating glibenclamide from various biological sample matrices. This article review was carried out by searching and reviewing national and international scientific journals about MIP-SPE which were obtained from google.com, google scholar, Science Direct, ResearchGate, and PubMed sites. Based on the results of the review, the average % recovery value of MIP-SPE is higher than SPE. The use of MIP as a method of separating glibenclamide from various biological sample matrices is more efficient.

Keywords: Glibenclamide, molecular imprinted polymer, solid phase extraction

Submitted: 28 Juli 2021

Accepted: 30 April 2022

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i2.749>

1 Pendahuluan

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), diabetes melitus dijadikan sebagai penyebab kematian urutan ke tujuh di dunia dengan prevalensi diabetes melitus di dunia yaitu 1,9%. Maka dari itu berbagai upaya telah dilakukan untuk mencegah komplikasi dan menjaga kadar gula darah penderita diabetes melitus berada dalam rentang normal dengan mempertahankan konsentrasi HbA1c. Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF), pada tahun 2013 terdapat 382 juta orang yang hidup dengan diabetes di dunia. Pada tahun 2035 jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta orang [1,2].

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit gangguan metabolik menahun yang diakibatkan oleh pankreas tidak memproduksi insulin atau tidak efektifnya tubuh memproduksi insulin. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Penyakit ini ditandai dengan peningkatan kadar gula dalam darah (hiperglikemia), gangguan metabolisme baik metabolisme karbohidrat, metabolisme lemak, dan metabolisme protein yang ditandai dengan kekurangan insulin secara absolut. Hiperglikemia merupakan gejala penyakit diabetes melitus yang ditandai dengan poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, dan penglihatan kabur. Penurunan pertumbuhan dan rentan terhadap infeksi tertentu juga dapat menyertai hiperglikemia kronis. Komplikasi jangka panjang dari diabetes adalah retinopati dengan potensi kehilangan penglihatan, nefropati yang menyebabkan gagal

ginjal, neuropati perifer dengan resiko ulkus kaki, amputasi, neuropati otonom yang menyebabkan beberapa gejala (gastrointestinal, genitourinari, dan kardiovaskular), dan disfungsi seksual [1,3].

Glibenklamid adalah obat antidiabetes yang digunakan untuk pengobatan diabetes tipe 2 yang termasuk ke dalam golongan sulfonilurea yang sukar larut dalam air. Mekanisme kerja glibenklamid adalah dengan cara menghambat kanal potasium yang sensitif terhadap adenosin trifosfat (ATP) pada sel beta pankreatik menyebabkan depolarisasi membran sehingga timbulnya tegangan dan terbukanya kanal kalsium. Hal ini menyebabkan meningkatnya jumlah kalsium di sel beta yang menstimulasi pelepasan insulin. Selain itu, dibalik penggunaan yang luas salah satu efek samping glibenklamid ini adalah kerusakan hati dan trombositopenia dan penggunaannya dalam jangka panjang sehingga diperlukan pemantauan [4,5].

Secara umum kadar glibenklamid dalam cairan biologis dapat dianalisis dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), kromatografi cair spektrometri massa (LC-MS), spektrofotometri ultraviolet-visibel, serta elektroforesis kapiler. Akan tetapi, dari analisis yang digunakan memiliki kelemahan yaitu untuk menganalisis dengan matriks yang rumit akan sulit terdeteksi atau kurang selektif sehingga perlu dilakukan *clean up* terlebih dahulu dengan tujuan untuk mengurangi gangguan pada saat proses analisis. Metode yang digunakan ialah teknik-teknik ekstraksi,

dimana teknik ekstraksi ini terbagi menjadi 2 jenis, yaitu ekstraksi cair-cair dan ekstraksi padat-cair. Masing-masing teknik ekstraksi tersebut memiliki kelebihan dan kekurangan. Kelebihan pada ekstraksi cair-cair adalah mudah digunakan dan kelemahannya adalah kecilnya jumlah analit yang terdeteksi. SPE (*Solid Phase Extraction*) adalah teknik persiapan sampel yang paling umum yang digunakan sebagai pengganti ekstraksi cair-cair (ECC). Kelebihan dari SPE (*Solid Phase Extraction*) ini adalah penggunaannya yang mudah, waktu cepat dan umumnya hanya membutuhkan pelarut ekstraksi dengan volume yang kecil. Selain itu, SPE (*Solid Phase Extraction*) konvensional memiliki kelemahan yaitu kurang selektif sehingga kemungkinan masih terdapat komponen lain selain analit yang ikut terekstraksi dari matriks sampel. Untuk memperbaiki kekurangan SPE ini, digunakan teknik *Molecularly Imprinted Polymer* (MIP). MIP memiliki kelebihan dibandingkan dengan SPE (*Solid Phase Extraction*) yaitu memiliki selektivitas tinggi, afinitas untuk molekul target dalam proses imprinting, ketahanan terhadap suhu tinggi, dan preparasi yang mudah dan murah [6–11].

Molecularly Imprinted Polymer (MIP) merupakan suatu polimer sintesis yang dihasilkan melalui monomer dan *crosslinker* yang memiliki sisi ikatan yang spesifik dan selektif dengan adanya molekul target (*template*) yang kemudian dipolimerisasi sehingga menghasilkan suatu rongga (*cavities*) yang memiliki ukuran, bentuk, konformasi yang sesuai dengan *template*. Tujuan MIP ini adalah untuk mendapatkan penjerap/adsorben yang spesifik sehingga dapat menganalisis senyawa yang sensitif dan selektif. Adapun manfaat dari MIP ini untuk *clean up* sampel sehingga senyawa lain yang dapat mengganggu pada saat analisis dapat dihilangkan [12,13]. *Molecularly Imprinted Polymer Solid Phase Extraction* (MIP-SPE) adalah kombinasi dari polimer yang dicetak secara molekuler (MIP) dan metode ekstraksi fase padat (SPE) yang digunakan untuk ekstraksi selektif dari berbagai analit dari matriks kompleks, seperti serum dan urin [14].

Komposisi-komposisi pada MIP diantaranya molekul *template*, monomer fungsional, *crosslinker* (pengikat silang), inisiator dan porogen. Pada sintesis MIP molekul *template* ini merupakan kunci utama

karena sebagai cetakan yang membentuk rongga yang khas untuk molekul dapat terikat. Salah satu faktor penentu kuat lemahnya interaksi dengan *template* yaitu pada monomer fungsional [15]. Selain itu, untuk menstabilkan rongga ikatan merupakan peran dari *crosslinker* [16].

Karakterisasi MIP diantaranya karakterisasi kimia yaitu *Spectrum Fourier Transform Infrared* (FTIR) dan teknik *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR). Respon FTIR dari MIP ini dari monomer fungsional dan *crosslinker* dalam polimer yang menimbulkan sinyal diagnostik. FTIR ini dapat digunakan untuk menganalisis interaksi ikatan non-kovalen seperti ikatan hidrogen. Adapun NMR dapat digunakan untuk zat yang tidak larut. Selain itu, karakterisasi morfologis yang bertujuan untuk menganalisis morfologi polimer. Pada karakterisasi ini dapat diperoleh volume pori spesifik [17].

Review artikel ini bertujuan untuk mengetahui efisiensi penggunaan *Molecularly Imprinted Polymer* (MIP) sebagai metode pemisahan glibenklamid dari berbagai matriks sampel biologis.

2 Metode Penelitian

Metode pencarian yang digunakan dalam pembuatan *review* artikel ini adalah studi pustaka. Pencarian bahan untuk *review* artikel ini menggunakan *Google Chrome* pada situs google.com dengan kata kunci yang digunakan yaitu: "*Molecularly Imprinted Polymer*", "*Solid Phase Extraction*", "*Biological sample of Glibenclamide*", "*MIP-SPE*". Setelah dilakukan pencarian, diperoleh jurnal-jurnal nasional maupun internasional sebagai sumber pustaka untuk *review* ini. Jurnal yang diperoleh kemudian diskriminasi dan diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yaitu nilai % *recovery* yang paling tinggi pada penggunaan *molecularly imprinted polymer solid phase extraction* dengan *template* yang digunakannya yaitu glibenklamid. Jurnal yang telah diseleksi kemudian ditelaah dan dilakukan pengkajian data sehingga didapatkan 5 jurnal. Kriteria inklusi sumber pada *review* artikel yang digunakan adalah jurnal yang diterbitkan pada rentang 10 tahun terakhir (2011-2021). Keseluruhan jurnal yang digunakan pada *review* artikel ini yaitu 31 jurnal.

3 Hasil dan Pembahasan

Umumnya prosedur SPE yang digunakan adalah dengan cara pada fase SPE dilewatkan larutan, kemudian dicuci bertujuan untuk mengeluarkan komponen yang tidak diinginkan. Analit yang diinginkan dicuci menggunakan pelarut lain lalu dikumpulkan dalam sebuah tabung. Terdapat 2 cara dalam penyiapan sampel menggunakan SPE ini yaitu apabila menginginkan kadar analit yang rendah dapat dilakukan dengan memilih pelarut yang mampu menahan analit yang diinginkan secara total pada adsorben yang digunakan, di mana senyawa-senyawa lain yang mengganggu akan terelusi. Analit yang tertahan pada adsorben selanjutnya dielusi dengan pelarut organik yang akan mengambil analit tersebut. Cara yang lainnya yaitu analit yang diinginkan dapat terelusi, sedangkan senyawa pengganggu tertahan pada adsorben. Hal yang perlu dilakukan adalah pengkondisian adsorben menggunakan pelarut yang sesuai, untuk adsorben polar seperti amino, diol, siano dan silica harus dibilas dengan pelarut non polar seperti metilen klorida [18].

Terdapat 4 tahap dalam prosedur SPE, yaitu pengkondisian, retensi, pembilasan, dan elusi. Pengkondisian (*column conditioning*) untuk menghindari perubahan kimia ketika sampel dimasukkan dengan cara pelarut sampel dialirkan ke dalam cartridge untuk membasahi permukaan sorben dan menciptakan nilai pH yang sama. Retensi (tertahannya) sampel dengan melewati larutan sampel ke dalam cartridge untuk menahan analit yang diinginkan, sedangkan komponen lain akan terelusi atau menahan komponen yang tidak diinginkan, sedangkan analit yang diinginkan akan terelusi. Pembilasan dilakukan untuk menghilangkan seluruh komponen yang tidak tertahan oleh sorben selama proses retensi. Elusi yaitu tahap akhir pengambilan analit yang diinginkan tertahan pada sorben [19].

Secara umum pengujian glibenklamid yang digunakan berada dalam matriks sampel yang rumit dari cairan biologi seperti darah, urin, dan lain-lain yang mengandung banyak matriks [20]. Dilihat dari penggunaannya yang jangka panjang, efisiensi pemisahan glibenklamid dapat dilakukan untuk memastikan efektivitas

obat tersebut dengan cara monitoring kadar obat dalam darah [12].

Komposisi-komposisi MIP dapat mempengaruhi sensitivitas dan selektivitas yang tinggi pada MIP. Monomer fungsional, *crosslinker*, inisiator, dan porogen ini dipolimerisasi yang menghasilkan rongga (*cavities*) yang berfungsi untuk mengenali molekul target dengan struktur, ukuran, dan sifat fisika-kimia yang sama dengan *template* [21]. Dilakukannya review artikel ini, dilihat bagaimana efisiensi penggunaan *Molecularly Imprinted Polymer* (MIP) sebagai metode pemisahan glibenklamid dari berbagai matriks sampel biologis pada beberapa penelitian yang dilakukan menggunakan metode SPE dan MIP-SPE.

Hasil yang didapat membandingkan parameter nilai % *recovery* yang menunjukkan kemampuan penyerapan sorben MIP untuk mendapatkan target obat dalam suatu sampel yang dibandingkan dengan nilai sebenarnya target obat tersebut dalam sampel [22]. Validasi metode analisis lainnya dapat dilihat dari nilai *Limit Of Detection* (LOD) dan *Limit Of Quantitation* (LOQ). *Limit Of Detection* (LOD) adalah kecilnya jumlah analit yang dapat dideteksi dalam sampel dan dapat memberikan respon yang signifikan dibandingkan dengan blanko. *Limit Of Quantitation* (LOQ) adalah rendahnya konsentrasi analit dalam sampel yang dapat dikuantifikasi [23]. Tujuan dilakukannya uji LOD dan LOQ adalah untuk menentukan jumlah analit terkecil dalam suatu sampel yang dapat memberikan respon yang signifikan ketika dideteksi dan dikuantitasi. Semakin kecil suatu nilai LOD dan LOQ, maka selektivitas ekstraksi meningkat [24].

Beberapa penelitian tentang *Molecularly Imprinted Polymer Solid Phase Extraction* (MIP-SPE) untuk pengujian glibenklamid dalam cairan biologis ini diperoleh 5 data dan SPE konvensional 3 data sebagai pembanding. Hasil evaluasi sintesis MIP-SPE menggunakan *template* glibenklamid serta monomer fungsional, *crosslinker*, inisiator, dan porogen yang berbeda menghasilkan nilai % *recovery*, LOD, LOQ yang berbeda pula. Data tersebut dapat dilihat pada Tabel 1, Tabel 2, dan Tabel 3.

Tabel 1. Hasil Evaluasi Glibenklamid Menggunakan Metode SPE

No	Cairan Biologis	Pelarut SPE	% Recovery	LOD	LOQ	Referensi
1	Plasma	<i>Conditioning agent</i> : Metanol <i>Loading agent</i> : Plasma <i>Washing agent</i> : Metanol 20% <i>Eluting agent</i> : Metanol	81,8 %	4,0 µg/ml	7,0 µg/ml	[25]
2	Plasma	<i>Conditioning agent</i> : - <i>Loading agent</i> : Plasma <i>Washing agent</i> : Asam Format <i>Eluting agent</i> : -	84 %	-	-	[26]
3	Urin	<i>Conditioning agent</i> : Metanol <i>Loading agent</i> : Urin <i>Washing agent</i> : Buffer Posfat <i>Eluting agent</i> : Diklorometan/Etil asetat	33%	5 µg/ml	-	[27]

Tabel 2. Hasil Evaluasi Glibenklamid Menggunakan Metode MIP-SPE

No	Cairan Biologis	Pelarut SPE	% Recovery	LOD	LOQ	Referensi
1	Serum	<i>Conditioning agent</i> : - <i>Loading agent</i> : Serum <i>Washing agent</i> : Asetonitril <i>Eluting agent</i> : -	87,1%	0,4 µg/ml	0,15 µg/ml	[28]
2	Plasma	<i>Conditioning agent</i> : Akuabides <i>Loading agent</i> : Plasma <i>Washing agent</i> : Metanol 5% <i>Eluting agent</i> : Asetonitril	105,37%	0,13 µg/ml	0,44 µg/ml	[24]
3	Serum	<i>Conditioning agent</i> : - <i>Loading agent</i> : Serum <i>Washing agent</i> : - <i>Eluting agent</i> : Metanol : Asam Asetat (99:1)	92,4%	-	-	[29]
4	Plasma	<i>Conditioning agent</i> : Metanol, Akuabides <i>Loading agent</i> : Plasma <i>Washing agent</i> : Metanol 5% <i>Eluting agent</i> : Asetonitril	98,56%	0,52 µg/ml	1,73 µg/ml	[30]
5	Serum	<i>Conditioning agent</i> : - <i>Loading agent</i> : Serum <i>Washing agent</i> : - <i>Eluting agent</i> : -	89,72%	-	-	[12]

Tabel 3. Komposisi MIP Menggunakan Template Glibenklamid

No	Monomer Fungsional	Crosslinker	Inisiator	Porogen	Referensi
1	4-Vinilpiridin	Etilenglikol dimetakrilat (EGDMA)	2,2'- azobis - 2 - metil propionitril (AIBN)	Dimetilformamida	[28]
2	Akrilamida	-	-	Asetonitril	[24]
3	Tetrabutylamonium Metakrilat (TBAM)	Etilenglikol dimetakrilat (EGDMA)	2,2'- azobis - 2 - metil propionitril (AIBN)	Asetonitril	[29]
4	Asam Metakrilat	-	-	Asetonitril	[30]
5	Akrilamida	Etilenglikol dimetakrilat (EGDMA)	2,2'- azobis - 2 - metil propionitril (AIBN)	Kloroform	[12]

Penelitian Lahsini *et al.*, menguji sampel serum menggunakan *template* glibenklamid, glimepiride, dan metformin dengan menggunakan 4-vinilpiridin sebagai monomer, etilenglikol dimetakrilat sebagai *crosslinker*, 2,2'- azobis - 2 - metil propionitril sebagai inisiator, dan dimetilformamida sebagai

porogen. Pada penelitian ini menunjukkan nilai % *recovery* antara 63,4 dan 87,1 %. *Template* glibenklamid menunjukkan selektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan glimepirid dan metformin. Hal ini dipengaruhi oleh interaksi antara *template* dan polimer yang disintesis dari monomer, *crosslinker*, dan

porogen. Interaksi yang terjadi dapat melibatkan ikatan kovalen atau non-kovalen, akibatnya bahan polimer ini mengenali dan mengikat secara selektif. Maka dari itu, pemilihan komposisi MIP merupakan peran penting karena mempengaruhi morfologi, sifat fisikokimia, dan kinerja bahan polimer ini. Interaksi yang dibentuk *template* glibenklamid dan monomer fungsional yang digunakan memiliki ikatan yang baik dan stabil. Selain itu, kapasitas adsorpsi pada glibenklamid sebesar 45 mg/g. Tujuan dari evaluasi kapasitas adsorpsi untuk mengetahui afinitas dan kapasitas kejenuhan pengikatan MIP terhadap *template*. Penentuan kapasitas adsorpsi ini untuk mengetahui jumlah sisi ikatan yang mungkin mengikat analit. Semakin besar nilai sisi ikatan yang mungkin mengikat analit, semakin besar nilai sisi ikatan, maka MIP semakin baik [21]. Selain itu, validasi metode analisis lainnya dapat dilihat dari nilai LOD dan nilai LOQ, dimana nilai LOD dan nilai LOQ yang dihasilkan yaitu 0,4 µg/ml dan 0,15 µg/ml [28].

Penelitian Hasanah *et al.*, menggunakan sampel plasma dengan menggunakan *template* glibenklamid dan asetonitril sebagai porogen. Pada penelitian ini membandingkan hasil metode SPE C-18 dengan metode MIP-SPE pada konsentrasi 1, 2, dan 4. Untuk menentukan ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya dilakukan pengujian akurasi yaitu nilai % *recovery*. Berdasarkan nilai % *recovery*, rata-rata nilai % *recovery* SPE C-18 sebesar 97,69 % , sedangkan nilai MIP-SPE sebesar 105,37 %. MIP-SPE monomer akrilamid memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan SPE C-18. Selektivitas dapat dilihat dari sintesis MIP yang menghasilkan rongga aktif dengan ukuran dan bentuk khusus yang dapat mengikat analit target sehingga hal tersebut merupakan faktor bahwa MIP-SPE monomer akrilamid lebih baik untuk analisis glibenklamid. Nilai LOD dan LOQ pada penelitian ini MIP-SPE menghasilkan nilai terkecil dibandingkan dengan SPE C-18. Hal ini dikarenakan selektivitas ekstraksi meningkat secara signifikan, dimana nilai LOD yang dihasilkan sebesar 0,13 µg/ml dan nilai LOQ yang dihasilkan sebesar 0,44 µg/ml. Kondisi optimum MIP-SPE monomer akrilamid yaitu menggunakan 1 ml metanol dan 1 ml akuabides sebagai *conditioning agent*, 1 ml metanol 5%

dalam akuabides sebagai *washing agent*, dan asetonitril sebagai *eluting agent* [24].

Penelitian Hasanah *et al.*, untuk menguji sampel serum menggunakan berbagai jenis monomer fungsional, diantaranya yaitu asam metakrilat (MAA), akrilamid (AAM), dan *tetrabutylammonium methacrylate* (TBAM), *crosslinker* etilenglikol dimetakrilat, inisiator yang digunakan 2'- azobis - 2 - metil propionitril, dan porogennya asetonitril. Pada penelitian ini, *tetrabutylammonium methacrylate* (TBAM) sebagai monomer fungsional menunjukkan selektivitas yang tinggi untuk glibenklamid. Hal ini dapat dibuktikan dengan pembuatan polimer GLIB:MAA:TBAM dengan rasio 1:2:2 yang bertujuan untuk menargetkan bagian donor ikatan-H sulfonilurea dengan monomer anionik dan juga memperkenalkan titik interaksi sekunder, seperti gugus amida yang ada dalam molekul. Selain itu, monomer asam dapat melawan deprotonasi sulfonilurea asam dan mencegah dimerisasi glibenklamid dalam larutan pra-polimerisasi. Kompleksasi GLIB:TBAM menunjukkan bahwa glibenklamid terdeprotonasi setelah interaksi dengan TBAM meninggalkan gugus asam karboksilat netral dalam polimer akhir. Setelah penambahan glibenklamid ke setiap polimer yang mengandung TBAM, transfer proton berlangsung dari glibenklamid ke anion metakrilat terpolimerisasi, mengubah asam metakrilat yang terakhir menjadi gugus asam karboksilat netral. Proses ini menghasilkan dimer yang muatannya negatif oleh kation TBA⁺ yang tidak berasosiasi lagi dengan polimer. Keika diaplikasikan sebagai sorben dalam ekstraksi glibenklamid dari sampel serum darah, tempat pengikatan diaktifkan kembali dengan memasukkan TBAOH encer sebelum pembuatan sampel untuk mengaktifkan gugus asam karboksilat yang ada dalam polimer dengan mendeprotonasinya dan mengubahnya menjadi bentuk anionik yang kompatibel dengan gugus fungsi sulfonilurea dari analit target. Nilai % *recovery* yang diperoleh yaitu 92,4 % [29].

Penelitian Rohayati *et al.*, menguji *template* glibenklamid menggunakan monomer asam metakrilat dan porogen yang digunakan yaitu asetonitril. Sampel yang diuji pada penelitian ini yaitu plasma. Validasi metode analisis SPE C-18 dan MIP-SPE MAA dengan uji

linearitas, uji akurasi, LOD, dan LOQ. Pada uji linearitas ini untuk melihat kemampuan metode memberikan respon yang baik pada konsentrasi analit. Suatu metode analisis dikatakan valid apabila nilai koefisien relasi (r) > 0,98. Nilai koefisien relasi pada SPE C-18 sebesar 0,996, sedangkan MIP-SPE MAA sebesar 0,998. Pada uji akurasi, dibuat dengan tiga konsentrasi yang berbeda, yaitu konsentrasi 1, 2, dan 4 $\mu\text{g/ml}$. Nilai % *recovery* yang diperoleh pada MIP-SPE sebesar 98,56%. Nilai akurasi yang dinyatakan dalam nilai % *recovery*, untuk metode MIP-SPE MAA dan SPE C-18 sesuai dengan persyaratan yaitu 80-120 %. Nilai LOD pada SPE C-18 yaitu 0,59 $\mu\text{g/ml}$, sedangkan MIP-SPE MAA yaitu 0,52 $\mu\text{g/ml}$. Nilai LOQ SPE diperoleh 1,96 $\mu\text{g/ml}$, sedangkan MIP-SPE MAA sebesar 1,73 $\mu\text{g/ml}$. Berdasarkan hasil tersebut, nilai LOD dan LOQ terkecil diperoleh oleh MIP-SPE MAA, maka lebih selektif dibandingkan dengan SPE C-18 [30].

Penelitian Hasanah *et al.*, sampel yang diujikan yaitu serum. Komposisi MIP yang digunakan yaitu akrilamid sebagai monomer, etilenglikol dimetakrilat sebagai *crosslinker*, 2,2'- azobis - 2 - metil propionitril sebagai inisiator, dan kloroform sebagai porogen. Pada penelitian ini menggunakan rasio polimer (*template* : monomer : *crosslinker*) yang berbeda, dimana MIP 1 (1: 6: 40), MIP 2 (1: 6: 70), dan MIP 3 (1: 6: 60). Sintesis polimer MIP-SPE dilakukan dengan metode ruah karena prosesnya yang cepat dan sederhana. Dengan melibatkannya ketiga polimer ini, diharapkan interaksi non-kovalen yang terbentuk pada sisi pengikatan MIP selama proses sintesis. Berdasarkan nilai % *recovery* pada konsentrasi 0,5; 2; 4; dan 6 mg/L menghasilkan nilai rata-rata yang lebih besar pada MIP 2 yaitu 89,72%. Nilai tersebut dapat dipengaruhi oleh monomer dan porogen yang digunakan. Dipilihnya akrilamid sebagai monomer fungsional sebab mempunyai kemampuan untuk membentuk ikatan hidrogen dengan *template* glibenklamid. Gugus amino (NH_2) pada akrilamid ini dapat berikatan dengan gugus karbonil ($\text{C}=\text{O}$) pada glibenklamid. Gugus amino berperan sebagai donor ikatan hidrogen, sedangkan atom oksigen pada gugus karbonil berperan sebagai akseptor ikatan hidrogen. Selain itu, porogen kloroform dipilih karena dapat melarutkan glibenklamid maupun akrilamid dan mempunyai kemampuan meningkatkan pembentukan interaksi non-

kovalen seperti ikatan hidrogen. Selain itu, berdasarkan nilai kapasitas adsorpsi nilai N pada MIP 2 memperoleh nilai sebesar 5,06 mg/g, sedangkan nilai N pada NIP 2 yaitu 3,15 mg/g. Penentuan kapasitas adsorpsi ini untuk mengetahui jumlah sisi ikatan (N) yang mungkin mengikat analit. Penentuan nilai *imprinting factor* juga dilakukan untuk melihat apakah polimer MIP yang dibuat menghasilkan *template* yang baik sehingga dapat membedakan dengan NIP pada saat proses pengikatan kembali. Nilai *imprinting factor* ini dihitung dari kapasitas adsorpsi MIP terhadap NIP. Nilai *imprinting factor* (IF) pada MIP 2 terhadap NIP 2 sebesar 1,603. Hal ini menunjukkan bahwa *template* tercetak dengan baik namun belum cukup baik. Semakin besar nilai N maka MIP-SPE lebih baik. Karakterisasi fisik MIP menggunakan FTIR menunjukkan adanya ikatan hidrogen antara glibenklamid dan akrilamid yang menyebabkan terjadi penurunan densitas elektron pada NH dan C=O sehingga terjadi reduksi frekuensi vibrasi [12].

Berdasarkan nilai % *recovery* yang diamati, rata-rata nilai yang didapatkan menggunakan metode SPE (Tabel 1) dan metode MIP-SPE (Tabel 2) berbeda. Rata-rata nilai % *recovery* menggunakan metode SPE lebih kecil dibandingkan menggunakan metode MIP-SPE. Hal ini disebabkan oleh penjerap dalam keselektifan yang didasarkan pada kemampuannya berikatan dengan analit, di mana agar analit tertahan pada penjerap, maka ikatan antara analit dengan penjerap harus lebih kuat daripada ikatan antara analit dengan matriks sampel [30]. Pada MIP terjadi interaksi non-kovalen antara monomer fungsional dengan *template* melalui ikatan hidrogen, elektrostatik, dan hidrofobik. Hal ini yang menyebabkan terbentuknya kompleks yang stabil yang memiliki energi ikatan yang paling optimum. Pada sintesis MIP interaksi monomer dengan *template* ini sangat penting dengan ikatan hidrogen yang dihasilkan. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk, maka afinitas dan selektivitas MIP semakin tinggi. Maka dari itu, MIP-SPE lebih selektif daripada SPE [31].

4 Kesimpulan

Berdasarkan perbandingan hasil % *recovery* yang telah dilakukan antara kedua

metode, cairan biologis plasma menggunakan metode MIP-SPE mendapatkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan metode SPE, karena rata-rata nilai % recovery pada metode MIP-SPE lebih tinggi dibandingkan dengan metode SPE. Maka dari itu, penggunaan MIP lebih efisien sebagai metode pemisahan glibenklamid dari berbagai matriks sampel biologis.

5 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

6 Daftar Pustaka

- [1] American Diabetes Association, "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus," *Diabetes Care*, vol. 37, no. January, hal. 81–90, 2014.
- [2] Esposito, Katherine, Chiodini, Paolo, Capuano, Annalisa, "Basal Supplementation of Insulin Lispro Protamine Suspension Versus Insulin Glargine and Detemir for Type 2 Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 35, hal. 2698–2705, 2012.
- [3] L. Juwita dan W. Febrina, "Model Pengendalian Kadar Gula Darah Penderita," *Endurance*, vol. 3, no. 1, hal. 102–111, 2018.
- [4] W. Tresnawati, F. A. Saputri, F. Farmasi, dan U. Padjadjaran, "Review: Analisis Penentuan Glibenklamid Dalam Pharmaceutical Dosage Forms," *Farmaka*, vol. 14, no. 1, hal. 232–245, 2016.
- [5] L. L. G. Pozza, "Glibenclamide: an old drug with a novel mechanism of action?," *Acta Diabetol*, vol. 34, hal. 239–244, 1997.
- [6] S. Ncube dan L. Mzukisi, *Solid phase extraction technique as a general field of application of molecularly imprinted polymer materials*, 1 ed., vol. 86. Elsevier B.V., 2019.
- [7] K. S. Lakshmi dan T. Rajesh, "Development and Validation of RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Glipizide, Rosiglitazone, Pioglitazone, Glibenclamide and Glimperide in Pharmaceutical Dosage Forms and Human Plasma," *J. Iran. Chem. Soc.*, vol. 8, no. 1, hal. 31–37, 2011.
- [8] N. Haq, F. Alanazi, I. A. Alsarra, dan F. Shakeel, "Rapid Analysis of Glibenclamide Using an Environmentally Benign Stability- Indicating RP-HPLC Method Rapid Analysis of Glibenclamide Using an Environmentally Benign Stability-Indicating RP-HPLC Method," *Iran. J. Pharm. Res.*, vol. 13, no. 3, hal. 863–872, 2014.
- [9] F. Albu, V. David, A. Medvedovici, dan C. Georgit, "Determination of glibenclamide in human plasma by liquid chromatography and atmospheric pressure chemical ionization / MS-MS detection," *J. Chromatogr. B*, vol. 846, hal. 222–229, 2007.
- [10] A. Fillaeli, M. Jurusan, P. Kimia, dan F. Uny, "Pengembangan instrumen pendukung identifikasi protein berbasis molecularly imprinted polymer melalui imprinted PMAA-BSA molecularly imprinted polymer with imprinted PMAA-BSA)," *J. Sains Dasar*, vol. 2, no. 1, hal. 1–6, 2013.
- [11] G. Vasapollo *et al.*, "Molecularly Imprinted Polymers: Present and Future Prospective," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 12, hal. 5908–5945, 2011.
- [12] A. N. Hasanah, R. E. Kartasasmita, dan S. Ibrahim, "Sintesis Sorbent Ekstraksi Fase Padat dengan Teknik Molecular Imprinting dengan Monomer Akrilamid untuk Ekstraksi Glibenklamid dari Serum Darah," *J. Farm. Indones.*, vol. 7, no. 4, hal. 233–241, 2015.
- [13] J. Tristi, M. Muchtaridi, F. Farmasi, U. Padjadjaran, M. I. Polymers, dan P. Ruah, "Review: Molecularly Imprinted Polymer (MIP) Untuk Isolasi Atenolol Dalam Sampel Biologis," *Farmaka*, vol. 16, hal. 304–315, 2018.
- [14] A. N. Hasanah, D. Soni, R. Pratiwi, D. Rahayu, dan S. Megantara, "Synthesis of Diazepam-Imprinted Polymers with Two Functional Monomers in Chloroform Using a Bulk Polymerization Method," *Hindawi*, vol. 2020, 2020.
- [15] M. N. Afifah, I. A. Wicaksono, F. Farmasi, dan U. Padjadjaran, "Artikel Tinjauan: Pengaruh Monomer Asam Metakrilat Terhadap Berbagai Template Pada Molecular Imprinted Solid Phase Extraction," *Farmaka*, vol. 16, hal. 298–310, 2018.
- [16] M. M. S. Asni, Neli Kartika, "Pengaruh Jumlah Crosslinker Terhadap Persen Ekstraksi Pada Sintesis Molecular Imprinted Polymer Sebagai Adsorben Untuk Kloramfenikol," *J. Chem.*, vol. 9, no. 3, hal. 179–188, 2020.
- [17] P. A. G. Cormack dan A. Z. Elorza, "Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterisation," *J. Chromatogr. B*, vol. 804, hal. 173–182, 2004.
- [18] A. Rohman, *Kimia Farmasi Analisis*. Jakarta: Pustaka Pelajar, 2007.
- [19] N. M. W. Astuti, "Solid Phase Extraction (SPE)," *J. Farm. Udayana*, 2016.
- [20] T. U. Rahmatia, "Metode SPE (Solid Phase Extraction) Sebagai Alternatif Terbaru Dalam Analisis dan Pemurnian Senyawa Obat," *Farmaka*, vol. 14, hal. 151–171, 2016.
- [21] D. S. Komalasari, Nensa, Shendi Suryana, "Review: Kajian Sintesis Molecular Imprinted Polymer (MIP) Untuk Penentuan Antibiotik Androgenik Steroid," *FITOFARMAKA J. Ilm. Farm.*, vol. 11, no. 1, hal. 1–11, 2021.

- [22] I. Pitaloka *et al.*, "Molecular Imprinting Solid Phase Extraction Monomer Asam Metakrilat (MAA) Metode Ruah dan Endapan," *Farmaka*, vol. 15, hal. 53–69, 2017.
- [23] A. Akhib, A. Yaqin, F. W. Mahatmanti, T. Sulistyarningsih, dan B. Nurcahyo, "Penentuan Nilai LoD dan LoQ pada Pengujian Metanol dalam Miras Oplosan Menggunakan Gas Chromatography dengan Variasi Metode," *Indones. J. Chem. Sci.*, vol. 8, no. 3, 2019.
- [24] A. N. Hasanah, P. A. Martha, N. M. Saptarini, dan A. D. Aryanti, "Optimasi Kondisi Pemisahan Glibenklamid Kombinasi Metformin dengan KCKT-SPE MIP Akrilamid," *J. Sains dan Teknol. Farm. Indones.*, vol. 3, no. 2, hal. 38–46, 2016.
- [25] S. Aburuz, J. Millership, dan J. Mcelnay, "The development and validation of liquid chromatography method for the simultaneous determination of metformin and glipizide, gliclazide, glibenclamide or glimperide in plasma," *J. Chromatogr. B*, vol. 817, hal. 277–286, 2005.
- [26] O. González, M. María, E. Blanco, dan E. Rico, "Efficient Method Development and Validation for the Determination of Cardiovascular Drugs in Human Plasma by SPE – UHPLC – PDA – FLD," *Chromatographia*, 2017.
- [27] E. N. M. Ho, D. K. K. Leung, T. S. M. Wan, dan N. H. Yu, "Comprehensive screening of anabolic steroids, corticosteroids, and acidic drugs in horse urine by solid-phase extraction and liquid chromatography – mass spectrometry," *J. Chromatogr. A*, vol. 1120, hal. 38–53, 2006.
- [28] R. Lahsini, "Preparation and application of a molecularly imprinted polymer for determination of glibenclamide residues," *Acta Pharm.*, vol. 63, hal. 265–275, 2013.
- [29] A. N. Hasanah, F. Pessagno, R. E. Kartasasmita, S. Ibrahim, dan P. Manesiotis, "Tetrabutylammonium methacrylate as a novel receptor for selective extraction of sulphonylurea drugs from biological fluids using molecular imprinting," *J. Mater. Chem. B*, hal. 8577–8583, 2015.
- [30] A. Rohayati *et al.*, "Optimasi Kondisi Pemisahan Glibenklamid Kombinasi Metformin dalam Plasma Darah Menggunakan KCKT," *Indones. J. Pharm. Sci. Technol.*, vol. 2, no. 3, hal. 96–104, 2015.
- [31] A. Saputra, K. Wijaya, M. N. Ahmad, dan I. Tahir, "Penggunaan Metode Semiempirik AM1 Untuk Pemilihan Monomer Fungsional Efektif Pada Prasintesis Polimer Tercetak Diazinon," *J. Kim. Val.*, vol. 3, no. 1, hal. 1–9, 2013.