

REVIEW: KAJIAN SINTESIS *MOLECULAR IMPRINTED POLYMER* (MIP) UNTUK PENENTUAN ANABOLIK ANDROGENIK STEROID

Nensa Komalasari*, Shendi Suryana, Dang Soni
Program Studi Farmasi, FMIPA Universitas Garut, Jalan Jati Jl. Jati No. 42 B,
Tarogong Garut, Indonesia
*Email: nensakomalasari49@gmail.com

Diterima : 29 Oktober 2020

Direvisi : 12 April 2021

Disetujui : 17 Maret 2021

Copyright © 2021 Universitas Pakuan



FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi is licensed under a
Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License

ABSTRAK

Molecular Imprinted Polymer (MIP) merupakan teknik pembuatan polimer berongga yang berfungsi sebagai sorben dengan selektivitas dan afinitas yang tinggi. Keberhasilan teknik MIP dalam pengaplikasiannya dilihat dari seberapa tingginya nilai *imprinting factor* (IF) dan kapasitas adsorpsi (KA) dalam mengadsorpsi suatu analit target. Tingginya kedua parameter tersebut dapat dipengaruhi oleh penggunaan monomer dan crosslinkers pada saat sintesis polimerisasi MIP. Tujuan dilakukan studi ini untuk memberikan informasi berupa nilai parameter IF dan KA dari penerapan MIP pada senyawa obat anabolik androgenik steroid (AAS). Review Jurnal ini dilakukan dengan menelusuri dan mengkaji jurnal ilmiah nasional maupun internasional tentang MIP dan AAS yang diperoleh dari situs *google.com*, *google scholar*, NCBI, dan *Science Direct*. Berdasarkan hasil review untuk memperoleh nilai IF dan KA yang tinggi bagi analit testosteron jika monomer yang digunakan adalah trifluoromethacrylic acid (TFMAA) yang dikombinasikan dengan crosslinker divinylbenzene (DVB) dan androsterone dimethacrylate (AnDMA), untuk analit estrogen seperti β -estradiol memperoleh nilai IF dan KA yang tinggi jika monomer yang digunakan adalah methacrylic acid (MAA) yang dikombinasikan dengan crosslinker ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA).

Kata kunci: *Molecular Imprinted Polymer*; Anabolik Androgenik Steroid; *Imprinting Factor*; Kapasitas Adsorpsi.

REVIEW: SYNTHESIS STUDY OF *MOLECULAR IMPRINTED POLYMER* (MIP) FOR THE DETERMINATION OF ANABOLIC ANDROGENIC STEROID

ABSTRACT

Molecular imprinted polymer (MIP) is a technique for producing hollow polymers (cavities) which serve as sorbent with high selectivity and affinity. The best result of the MIP technique in its application can be seen from the high value of the *imprinting factor* (IF) and the adsorption capacity (AC) in adsorbing a target analyte. The value of these two parameters are influenced by the use of monomers and crosslinkers during the polymerization of the MIP synthesis. The purpose of this study was to provide information regarding IF and AC parameter values from the application of MIP to AAS drug compounds. The Journal used for this review are national and international scientific journals about MIP and AAS obtained on site *google.com*, *google scholar*, NCBI and *Science Direct*. Based on the review, it was found that

to obtain a high IF and AC value for testosterone as analytes, the monomer used is trifluoromethacrylic acid (TFMAA) combined with divinylbenzene (DVB) and androsterone dimethacrylate (AnDMA) crosslinkers, while for estrogen analytes such as β -estradiol used Methacrylic acid (MAA) as monomer combined with Ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) crosslinker.

Keywords: [Molecular Imprinted Polymer; Anabolic Androgenic Steroid; Imprinting factor; Adsorption capacity]

PENDAHULUAN

Pada dasarnya obat-obatan diproduksi bertujuan untuk memberikan efektifitas pengobatan, pencegahan dan perawatan kesehatan dalam keberlangsungan hidup manusia. Namun seiring banyaknya kasus penyalahgunaan obat, penggunaan obat secara berlebihan dan tanpa *monitoring*, ketika harus terpaksa mengkonsumsi zat-zat yang terindikasi berbahaya, telah menjadi masalah yang begitu kompleks bagi dunia medis dan olahraga (Xiao *et al.* 2018).

Dalam bidang olahraga, penggunaan obat-obatan oleh para olahragawan atau lebih dikenal sebagai "doping", bahkan telah mencapai titik fenomena internasional. Penyalahgunaan obat telah menjadi begitu luas di hampir semua cabang olahraga, sehingga keselamatan, kesehatan, dan umur panjang seorang olahragawan menjadi masalah kemanusiaan yang harus diperhatikan benar oleh pengembangan dunia farmasi. (Mazzeo *et al.* 2016). Oleh karena itu, kemajuan dunia farmasi dituntut untuk lebih berkontribusi dalam membuat teknik identifikasi dan evaluasi yang lebih akurat kepada siapa yang telah atau pernah melakukan penyalahgunaan obat. Bukan semata untuk menciptakan sportifitas dalam pertandingan. Tetapi lebih penting demi melindungi kesehatan olahragawan secara jangka panjang. Karena penggunaan obat yang tidak sesuai dengan dosis, dan tanpa *monitoring* secara seksama dapat membawa risiko cukup besar seperti gangguan mental, perilaku abnormal, bahkan kematian (Mazzeo *et al.* 2016).

Adanya risiko yang cukup berbahaya dari penyalahgunaan obat dalam bidang olahraga, maka dibentuklah suatu lembaga

yang dapat membantu federasi-federasi olahraga internasional dalam memerangi penggunaan doping oleh olahragawan. Lembaga tersebut adalah *World Anti-Doping Agency* (WADA). Sampai saat ini, WADA telah banyak mengeluarkan daftar yang berisi substansi zat aktif yang dilarang dikonsumsi dan metode yang dilarang digunakan pada saat kompetisi maupun di luar kompetisi olahraga internasional. Salah satu daftar zat aktif yang dilarang digunakan oleh olahragawan adalah zat aktif yang mengandung anabolik androgenik steroid (AAS). Zat-zat aktif yang mengandung obat AAS ataupun zat lain yang memiliki struktur kimia dan efek biologis yang serupa dengan AAS maka WADA mengkategorikannya kedalam kelas *substances 1* (S1) (WADA 2020).

Anabolik androgenik steroid (AAS) merupakan senyawa kimia derivat hormon testosteron yang sering digunakan untuk pengobatan defisiensi testosteron, pubertas tertunda, anemia, kanker payudara, dan kerusakan jaringan oleh virus HIV (Marfu'ah *et al.* 2014). Selain itu, AAS dapat menstimulasi sintesis protein dan efek maskulinasi yang berdampak pada peningkatan ukuran otot, massa tubuh serta ketahanan tubuh, sehingga AAS sering digunakan secara ilegal sebagai doping oleh olahragawan (Marfu'ah *et al.* 2012).

Dari total 4.117 kasus penyalahgunaan zat dan metode terlarang terdapat 1.823 kasus penyalahgunaan AAS dan agen anabolik lainnya oleh olahragawan, dengan demikian terdapat 44% penggunaan AAS yang teridentifikasi oleh WADA. Laporan ini berdasarkan laboratorium *adverse analytical*

finding (AAF) yang sudah disetujui WADA (WADA 2019).

Dari banyaknya laporan kasus penyalahgunaan zat doping tersebut, untuk dapat mengurangi, menyelesaikan dan mencegah penggunaan zat doping yang mengandung AAS oleh olahragawan, maka diperlukan teknik analisis yang mampu mendeteksi dan mengukur senyawa-senyawa zat aktif yang terdaftar pada kelas AAS dalam sampel biologis dengan akurasi dan presisi yang tinggi. Telah tersedia banyak metode analisis untuk melakukan preparasi dan menganalisis senyawa yang mengandung zat AAS dalam sampel biologis. Salah satunya teknik pemisahan kromatografi seperti kromatografi cair atau kromatografi gas yang digabungkan ke sistem deteksi yang berbeda seperti detektor UV-Vis atau spektrometer massa, metode berbasis imuno seperti radioimmunoassay, ELISA dan SPE-HPLC (Rohayati *et al.* 2015; Mirmahdieh *et al.* 2011).

Beberapa metode yang telah disebutkan diatas sudah disahkan oleh laboratorium yang terakreditasi WADA. Namun, penggunaan metode-metode tersebut diperlukan peralatan yang canggih, ketelitian yang tinggi, operator harus memiliki keahlian khusus serta bahan dan pengoperasionalannya cukup mahal. Teknik metode SPE-HPLC (*Solid Phase Extraction-High Performance Liquid Chromatography*) dapat digunakan untuk memisahkan analit dari matriks sampel biologis. Akan tetapi, teknik tersebut masih kurang selektif sehingga para peneliti farmasi harus melakukan penelitian aktif untuk meningkatkan teknik ekstraksi yang selektif dan lebih akurat dalam teknik identifikasi. Salah satu teknik seperti itu adalah *Molecular Imprinted Polymer* (MIP). (Nawaz *et al.* 2020).

MIP adalah suatu teknik untuk pembuatan polimer sintetik dengan selektivitas yang telah diatur berdasarkan molekul template yang diinginkan. MIP digunakan sebagai salah satu pengkondisian

awal yang paling sering dimanfaatkan untuk memisahkan senyawa tertentu dengan afinitas dan selektivitas yang tinggi (Hasanah *et al.* 2015; Qiu *et al.* 2010). Parameter yang dapat digunakan untuk menentukan sensitivitas dan selektivitas kinerja MIP adalah *imprinting factor* dan kapasitas adsorpsi (Belbruno, 2018).

Review artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait penerapan MIP untuk penentuan anabolik androgenik steroid, agar MIP yang dihasilkan memiliki selektivitas dan afinitas yang tinggi berdasarkan studi literatur pada artikel-artikel penelitian sebelumnya. Hasil yang disimpulkan berupa komponen monomer dan crosslinkers yang dapat memberikan nilai IF dan KA yang tinggi pada analit AAS.

METODE PENELITIAN

Strategi pencarian yang digunakan untuk mencari data acuan dalam *review* ini menggunakan metode *browser safari* pada situs google.com, google scholar, NCBI, dan Science Direct dengan kata kunci yang digunakan diantaranya “*molecularly imprinted polymer anabolic androgenic steroid, synthesis and characterization molecular imprinted anabolic androgenic steroid, imprinting factor molecularly imprinted drug anabolic androgenic steroid, capacity adsorption molecularly imprinted drug anabolic androgenic steroid*”. Setelah dilakukan pencarian, diperoleh artikel-artikel nasional maupun artikel internasional sebagai sumber pustaka untuk *review* ini. Artikel yang telah diperoleh kemudian diskriminasi dan diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yaitu nilai imprinting faktor dan kapasitas adsorpsi yang paling tinggi pada penggunaan *molecular imprinting polymer anabolic androgenic steroid*. Template yang digunakan hanya zat yang termasuk ke dalam kelas zat S1 (anabolik androgenik steroid) dan didapatkan tujuh jurnal terseleksi. Kemudian artikel yang telah diseleksi dilakukan penelaahan dan pengkajian data yang disajikan dalam bentuk tabel serta

artikel sehingga memudahkan dalam penjelasan. Keseluruhan artikel yang digunakan pada review ini adalah 31 jurnal

HASIL DAN PEMBAHASAN

Doping adalah zat yang digunakan untuk meningkatkan stamina secara instan oleh olahragawan. Zat-zat doping dilarang digunakan karena memberikan efek negatif bagi kesehatan jika digunakan dalam dosis tinggi untuk jangka waktu yang lama. Secara umum obat doping menyebabkan terjadinya *habituation* (kebiasaan) dan *addiction* (ketagihan) serta *drugs abuse* (ketergantungan obat) yang membahayakan bagi penggunaannya (Birzniece, 2014). Maka dari itu WADA mengkategorikan substansi obat-obatan doping yang dilarang digunakan kedalam 9 substansi diantaranya S1 (Agen Anabolik), S2 (Hormon Peptida atau hormone protein, zat yang berhubungan dengan faktor pertumbuhan), S3 (β -2-agonis), S4 (Hormon dan modulator metabolik), S5 (diuretik dan zat penopeng), S6 (stimulant), S7 (narkotika), S8 (cannabinoid), dan S9 (glukokortikoid) (WADA 2020).

Substansi S1 merupakan doping yang paling banyak digunakan oleh olahragawan. Sekitar 70 zat obat termasuk kedalam kategori substansi AAS. AAS merupakan steroid eksogen yang dapat diperoleh dari sintesis testosteron maupun turunannya yang secara struktur kimia yang berhubungan dan memiliki efek yang sama dengan testosteron.

Zat atau obat-obatan golongan anabolik androgenik steroid ini biasanya digunakan untuk pengobatan defisiensi testosteron, pubertas tertunda, anemia, kanker payudara, dan kerusakan jaringan oleh virus HIV. Contoh obat anabolik androgenik steroid diantaranya androsteron, boldenone, epitestosteron, estrogen, metiltestosteron, nandrolon, testosteron dan zat lain yang memiliki struktur kimia ataupun memiliki efek biologis yang serupa.

Testosteron merupakan senyawa estronik alami, hormon seks endogen pria, yang merangsang efek anabolik yaitu sintesis protein yang mengacu pada pembentukan otot dan efek andrenergik yang mengacu pada peningkatan karakteristik seks pria (maskulinisasi) (Sari *et al.* 2015). Testosteron diproduksi terutama di testis, ovarium, di korteks adrenal, otak, dan selama kehamilan di plasenta. Pada manusia, testosteron diproduksi secara alami pada kedua jenis kelamin, tetapi konsentrasi testosteron pada pria jauh lebih tinggi dibandingkan dengan wanita. Nilai normal total testosteron pada pria dewasa adalah 300-1000 ng/dL. Kadar testosteron dalam tubuh diatur oleh aksi hipotalamus-hipofisis. Hipotestosteron merupakan keadaan dimana kadar testosteron kurang atau sama dengan 300 ng/dL. Hipotestosteron memiliki efek negatif terhadap kesehatan secara umum dan kualitas hidup pria. Hipertestosteron merupakan keadaan dimana kadar testosteron melebihi kadar normal testosteron pria dewasa (>1000 ng/dL). Testosterone pada konsentrasi yang tinggi akan menjadi racun dan bersifat karsinogenik. (Kadeem. 2008; Kellens *et al.* 2016; Augustine *et al.* 2014).

Penggunaan testosteron dan obat-obat AAS perlu dimonitoring penggunaannya agar konsentrasi obat AAS didalam tubuh tidak melebihi batas kadar normal yang telah ditetapkan. Konsentrasi obat-obatan AAS di dalam tubuh apabila diuji langsung akan terdapat banyak zat yang mengintervensi pada saat analisis, sehingga hasil analisis menjadi tidak akurat. Selain itu, kuantitas analit sampel yang diperoleh akan sedikit. Oleh karena itu diperlukan teknik pengekstraksi yang selektif sehingga dapat mengenal dan memisahkan analit target secara tepat serta dapat menghilangkan intervensi dari matriks sampel. Salah satu teknik media pengekstraksi yang memiliki selektivitas dan sensitivitas tinggi adalah teknik MIP.

Aplikasi penggunaan MIP dalam bidang farmasi diperuntukan sebagai metode

preparasi sampel pada analisis obat dan sistem penghantaran obat (Saylan, Akgönüllü, Yavuz, Ünal, & Denizli, 2019). Penggunaan MIP dipilih karena memiliki banyak keuntungan. Keuntungan yang didapatkan dalam penggunaan MIP diantaranya biaya produksi yang relatif rendah, responnya cepat, kemampuan mengikat suatu molekul target secara *reversible*, memiliki sensitivitas dan selektivitas tinggi serta stabilitas kimianya cukup tinggi (Saylan *et al.* 2019; Ningtias *et al.* 2011).

MIP yang memiliki sensitivitas dan selektivitas yang tinggi diperoleh dengan cara mensintesis komponen-komponen MIP. Komponen-komponen penyusun MIP terdiri dari template, monomer fungsional, pengikat silang (*crosslinker*) inisiator dan pelarut porogen. semua komponen ini dipolimerisasi agar menghasilkan rongga (*cavities*) yang dapat berfungsi mengenali molekul target dengan struktur, ukuran dan sifat fisika-kimia yang sama dengan template. Untuk mengetahui keberhasilan pembuatan rongga polimer MIP, maka polimer MIP yang telah dibuat harus dievaluasi dengan menentukan kapasitas adsorpsi dan selektivitas MIP (Belbruno, 2018).

Evaluasi kapasitas adsorpsi bertujuan untuk mengetahui afinitas dan kapasitas kejenuhan pengikatan MIP terhadap *template*. Kapasitas adsorpsi MIP ditentukan oleh kemampuan menerima ikatan hidrogen (Zhu 2017). Penentuan kapasitas adsorpsi dilakukan untuk mengetahui jumlah sisi ikatan yang mungkin mengikat analit, semakin besar nilai sisi ikatan maka MIP semakin baik. (Hasanah *et al.*, 2015) Sedangkan untuk penentuan selektivitas MIP

dapat dilakukan dengan cara membandingkan nilai imprinting faktor (IF). Imprinting faktor diperoleh dari hasil perbandingan antara koefisien distribusi MIP dengan koefisien distribusi dari NIP. Imprinting faktor merupakan indikator untuk menentukan kualitas cetakan yang dihasilkan dalam mengenali template pada sorben MIP dan NIP (Suherman *et al.*, 2019).

Keberhasilan teknik MIP dalam pengaplikasiannya dilihat dari seberapa tingginya kapasitas adsorpsi dan *imprinting factor* (IF) dalam mengadsorpsi suatu analit target. Semakin tingginya nilai kapasitas adsorpsi maka semakin banyak analit target yang berinteraksi dengan matriks polimer MIP. Sedangkan untuk nilai IF yang tinggi menunjukkan hubungan antara derajat pengembangan dan selektivitas dari ukuran atau bentuk polimer yang dilakukan pada saat proses *imprinting*. Nilai IF yang lebih tinggi dari 1 menunjukkan bahwa MIP dapat mengikat lebih banyak analit target. (Tristi, 2018; Miloš, 2020)

Pada sejumlah penelitian tentang pengaplikasian MIP pada obat-obatan anabolik anabolik steroid yang telah dipublikasi diperoleh 7 data. Hasil evaluasi sintesis MIP dari jurnal-jurnal yang diperoleh dengan menggunakan template golongan anabolik anabolik steroid serta monomer, *crosslinker*, inisiator dan porogen yang berbeda menghasilkan nilai imprinting faktor dan kapasitas adsorpsi yang berbeda. Data nilai imprinting faktor dan kapasitas adsorpsi yang diambil merupakan nilai IF dan kapasitas adsorpsi yang paling tinggi di setiap jurnal publikasinya. Data tersebut dapat dilihat dari Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Evaluasi Nilai IF (*Imprinting Factor*) dan KA (Kapasitas Adsorpsi) MIP terhadap *Template* Golongan Anabolik Androgenik Steroid yang Digunakan

No	Template	IF	KA	Monomer	Cross-linker	Refferensi
1.	DHT (5 α -dihydrotestosterone, 17 β -hydroxy-5 α -androstane-3-one)	16,38	-	TFMAA	DVB AnDMA	(Gavrilović <i>et al.</i> 2011)
2	Testosteron	2,27	-	MAA	EGDMA	(Mirmahdieh <i>et al.</i> , 2011)
3	Methyltestosterone	5,76	0,37	MAA	EGDMA	(Yang <i>et al.</i> , 2010)
4	Methandrostenolone	12,51	69.13 mg/g	Kitosan	Epichlorohydrin	(Wang <i>et al.</i> , 2014)
5	17- β -estradiol	1,29	-	VIM	EGDMA	(Zink <i>et al.</i> 2018)
6	β -estradiol	1,90	44,05 $\mu\text{mol g}^{-1}$	MAA	EGDMA	(Chen <i>et al.</i> , 2015)
7	Progesterone	Tinggi	Tinggi	IA	EGDMA	(Nawaz <i>et al.</i> 2020)

Penelitian (Gavrilović *et al.* 2011) menguji template DHT (5 α -dihydrotestosterone, 17 β -hydroxy-5 α -androstane-3-one) dengan berbagai komponen monomer dan crosslinker yang berbeda. Kombinasi monomer *methacrylic acid* (MAA) dengan crosslinker *ethyleneglycol dimethacrylate* (EGDMA) menghasilkan nilai IF sebesar 2,48, *trifluoromethacrylic acid* (TFMAA) dan *ethyleneglycol dimethacrylate* (EGDMA) (2,17), *trifluoromethacrylic acid* (TFMAA) dan *Divinylbenzene* (DVB) (5,06), *trifluoromethacrylic acid* (TFMAA) dan *Divinylbenzene* (DVB) : *androsterone dimethacrylate* (AnDMA) menghasilkan nilai IF sebesar (16,38). Dari hasil nilai imprinting faktor yang didapatkan, kombinasi monomer *trifluoromethacrylic acid* (TFMAA) dan crosslinker *Divinylbenzene* (DVB) : *androsterone dimethacrylate* (AnDMA) yang paling tinggi sebab polimer *trifluoromethacrylic acid* (TFMAA) berinteraksi dengan *template* melalui ikatan hidrogen selain itu dapat

berinteraksi lebih kuat dengan steroid sedangkan *androsterone dimethacrylate* (AnDMA) merupakan *crosslinker* berbasis steroid yang dapat berinteraksi dengan *template* melalui ikatan van der Waals sedangkan *Divinylbenzene* (DVB) ditambahkan untuk meningkatkan kualitas antar ikatannya sehingga kombinasi tersebut dapat meningkatkan situs pengenalan atau selektivitas terhadap testosterone dan epitestosterone.

Penelitian (Mirmahdieh *et al.*, 2011) menggunakan template testosterone monomer *methacrylic acid* (MAA) ,crosslinker *ethyleneglycol dimethacrylate* (EGDMA) menghasilkan nilai IF sebesar 2,27. Nilai IF yang diperoleh bergantung pada stabilitas dan kapasitas MIP dalam mengikat kembali molekul target. Adanya gugus hidroksil dan aseton dalam template testosterone memungkinkan polimer yang disintesis dapat berinteraksi dengan gugus asam karboksilat dari asam metakrilat melalui ikatan hidrogen. Adanya interaksi ini menghasilkan MIP yang secara efektif dapat

digunakan sebagai pengestraksi untuk testoteron. (Mirmahdieh *et al.* 2011; Fourou *et al.* 2017)

Penelitian (Yang *et al.*, 2010) menguji kapasitas adsorpsi dan nilai IF dari berbagai analit pada MIP yang terbuat dari template metiltestosterone, monomer *methacrylic acid* (MAA) dan crosslinker *ethyleneglycol dimethacrylate* (EGDMA). Pada analit Testosterone propionate menghasilkan nilai kapasitas adsorpsi sebesar 0,016 dan nilai IF sebesar 2,18, progesterone (0,058, 3,58), Medroxyprogesterone (0,013 dan 2,54), 19-Nortesterone (0,1 dan 2,10), dan metiltestosterone (0,373, 5,76). Nilai kapasitas adsorpsi dan IF yang paling tinggi terdapat pada analit metiltestosterone. Hal ini menunjukkan bahwa polimer metiltestosteron yang dicetak mampu mengikat kembali template secara selektif dan spesifik dibandingkan dengan analit lainnya.

Penelitian (Wang *et al.*, 2014) menguji kapasitas adsorpsi dan nilai IF dari MIP yang dicetak secara molekuler kitosan (CHI-MIP). CHI-MIP ini disintesis dengan menggunakan template Methandrostenolone, monomer fungsional kitosan dan crosslinker epichlorohydrin. Pada analit methandrostenolone menghasilkan nilai kapasitas adsorpsi sebesar 69,13 mg/g dan nilai IF sebesar 12,51. Nilai IF tersebut merupakan yang paling tinggi dibandingkan dengan analog structural lainnya seperti testosterone propionate 1,30 dan trenbolone 1,31. Dengan tingginya nilai kapasitas adsorpsi dan nilai IF menunjukkan CHI-MIP yang disintesis memiliki adsorpsi, selektivitas serta afinitas yang sangat baik terhadap methandrostenolone.

Penelitian (Zink *et al.* 2018) menguji berbagai monomer fungsional terhadap template 17- β -estradiol. Hasilnya monomer fungsional *1-vinylimidazole* (VIM) menghasilkan nilai imprinting faktor tertinggi dibandingkan dengan monomer fungsional lainnya yaitu 1,29. Cincin imidazole yang dimiliki monomer fungsional mampu

berinteraksi dengan template 17- β -estradiol melalui ikatan hidrogen. Selain itu monomer ini merupakan monomer yang mudah dipolimerisasi karena gugus vinil yang dimilikinya membuat *1-vinylimidazole* (VIM) dapat membeikan interaksi yang lebih kuat dengan 17- β -estradiol. Penelitian mengenai penggunaan monomer yang berbeda juga telah dilakukan oleh Dirion B, dengan hasil dari penggunaan monomer fungsional *methacrylic acid* (MAA) merupakan monomer yang paling memberikan nilai *imprinting factor* tertinggi yaitu 1,59 dan penggunaan monomer *diethyl-2-aminoethylmethacrylate* (DEAEMA) memberikan nilai IF 1,36. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan monomer fungsional baik itu *1-vinylimidazole* (VIM), *methacrylic acid* (MAA), maupun *diethyl-2-aminoethylmethacrylate* (DEAEMA) cocok digunakan untuk penelitian eksperimental MIP 17- β -estradiol.

Penelitian . (Chen *et al.*, 2015) menguji kapasitas adsorpsi dan nilai IF MIP yang terbuat dari template β estradiol, monomer *methacrylic acid* (MAA) dan *ethyleneglycol dimethacrylate* (EGDMA). MIP β estradiol menghasilkan nilai kapasitas adsorpsi sebesar 44,05 μ mol g⁻¹ dan nilai IF sebesar 1,90. Nilai kapasitas adsorpsi yang cukup tinggi ini dikarenakan cukup banyaknya gugus fungsi yang terdapat pada pori-pori permukaan MIP yang dapat berikatan dengan β estradiol. Artinya semakin banyaknya jumlah MIP yang terbentuk akan meningkatkan nilai kapasitas adsorpsi. Sedangkan nilai IF yang diperoleh menunjukkan selektivitas MIP β estradiol dalam mengikat estrogen β estradiol lebih tinggi dibandingkan dengan analog structural lainnya. Oleh karena itu, hasil tersebut menunjukkan bahwa MIP yang dibentuk secara selektif mengadsorpsi analit target

Penelitian (Nawaz *et al.* 2020) menguji template progesterone dengan monomer Itaconic acid (IA) dan crosslinker *ethyleneglycol dimethacrylate* (EGDMA) menghasilkan kapasitas adsorpsi yang tinggi

dan selektivitas yang sangat baik terhadap progesterone dibandingkan dengan hormone steroid lainnya seperti β -estradiol, estrone dan testosterone. MIP yang telah dicetak menghasilkan rongga yang dapat merespons progesterone dengan mengadsorpsi analit target melalui ikatan hidrogen. Gugus fungsi karboksilat dari asam itakonat merupakan donor dan akseptor hidrogen yang baik sehingga dapat membentuk interaksi ikatan hidrogen dengan template. Perbandingan rasio mol yang digunakan 1:2:12, perbandingan tersebut menghasilkan nilai imprinting faktor dan kapasitas adsorpsi paling optimal. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah monomer fungsional yang tidak cukup menyebabkan gugus fungsi yang dihasilkan juga tidak cukup untuk mengikat molekul target. Sedangkan jumlah monomer fungsional yang berlebih mengakibatkan adsorpsi yang dihasilkan akan tidak spesifik. Maka hal terpenting untuk menentukan jumlah perbandingan monomer fungsional adalah disesuaikan dengan pembentukan sisi ikat yang akan berinteraksi dengan template sebagai contoh diperhitungkan ikatan H-donor dengan ikatan H-akseptor antara monomer dan template untuk memaksimalkan efek pencetakan. Selain itu, jumlah crosslinker juga diperhitungkan untuk menentukan kestabilan MIP yang mempengaruhi keselektivitas adsorpsi MIP.

Berdasarkan hasil yang didapat untuk memperoleh nilai imprinting faktor dan kapasitas adsorpsi yang tinggi, maka diperlukan perancangan komponen MIP, terutama banyaknya rasio jumlah monomer fungsional dan crosslinker yang digunakan dengan memperhitungkan ikatan H-donor dan ikatan H-akseptor dengan template. Nilai imprinting faktor dan kapasitas adsorpsi yang tinggi mempengaruhi selektivitas dan sensitifitas MIP terhadap analit molekul target. Selektivitas tersebut dipengaruhi oleh penggunaan template. Meskipun dibandingkan dengan analog struktural lainnya yang berasal dari satu golongan yang

sama tetapi nilai IF tertinggi rata-rata diperoleh dari analit molekul target yang sama dengan template.

KESIMPULAN

Berdasarkan perbandingan dari nilai *imprinting factor* dan kapasitas adsorpsi yang didapat untuk memperoleh nilai *imprinting factor* dan kapasitas adsorpsi yang tinggi bagi analit testosterone jika monomer yang digunakan adalah *trifluoromethacrylic acid* (TFMAA) yang dikombinasikan dengan *crosslinker divinylbenzene* (DVB) dan *androsterone dimethacrylate* (AnDMA) dengan menghasilkan nilai IF sebesar 16.38, sedangkan untuk analit estrogen seperti (β -estradiol) apabila monomer yang digunakan adalah *methacrylic acid* (MAA) yang dikombinasikan dengan *crosslinker ethylene glycol dimethacrylate* (EGDMA) dengan menghasilkan nilai IF sebesar 1,90 dan KA 44,05 $\mu\text{mol/gram}$.

Adanya nilai *imprinting factor* dan kapasitas adsorpsi yang diperoleh dari sintesis MIP terhadap obat-obatan golongan anabolik androgenik steroid dapat disimpulkan bahwa teknik MIP dapat digunakan untuk teknik pengekstraksian sampel yang mengandung senyawa obat anabolik androgenik steroid. Nilai IF yang lebih besar dari 1 menunjukkan selektivitas yang diberikan polimer MIP juga tinggi. Oleh karena itu, semakin besar nilai IF maka semakin bagus juga polimer MIP yang dibuat begitu juga dengan kapasitas adsorpsi semakin tinggi nilai kapasitas adsorpsi semakin bagus polimer MIP dalam mengekstraksi suatu analit target.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tanpa mengurangi rasa hormat penulis mengucapkan banyak-banyak terima kasih kepada Bapak apt. Shendi Suryana., M.Farm selaku dosen pembimbing utama dan kepada Bapak Dang Soni, M.Farm selaku pembimbing serta yang telah membimbing dan memberikan dukungan serta waktunya

sehingga penulis bisa menyelesaikan review jurnal ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Augustine, Anju & Beena Mathew. (2014). Synthesis of Carbon Nanotube Incorporated Molecular Imprinted Polymer with Binding Affinity towards Testosterone. *International Scholarly Research Network Polymer Science*. 4:1-7
<https://doi.org/10.1155/2014/790583>.
- Belbruno, Joseph J. (2018). Molecularly Imprinted Polymers. *Chemical Reviews*. 119:94–119.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00171>.
- Birzniece, Vita. 2014. Doping in sport: Effect, harm and misconceptions. *Internal Medicine Journal*. 45(3) .
<https://doi.org/10.1111/imj.12629>.
- Chen, Wei., Min Xue., Fei Xue., Xiangrong Mu., Zhibin Xu., Zihui Meng., Guangxian Zhu & Kenneth J Shea. (2015). Molecularly imprinted hollow spheres for the solid phase extraction of estrogens. *Talanta*. 140:68-72.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.02.048>.
- Dirion B, E. Schillinger, B. Sellerger. (2004). Development of a high throughput synthesis technique for the optimization of MIPs for 17 β -Estradiol. *Materials Research Society Symposium Proc*. 787;G4.3.1-G4.3.8p
- Du, Wei., Chunmei Lei., Siruo Zhang., Gang Bai., Huiyan Zhou., Min Sun., Qiang Fu & Chun Chang. (2014). Determination of Clenbuterol from Pork Samples Using Surface Molecularly Imprinted Polymers as the Selective Sorbents for Microextraction in Packed Syringe. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 91:160–68.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.12.022>.
- Fourou, Hana., Mohamed Braiek., Anne Bonhomme., Florence Lagarde., & Nicole Jaffrezic-renault. (2017). Voltammetric Sensor Based on a Double-Layered Molecularly Imprinted Polymer for Testosterone. *Analytical Letters*. 1-21.
<https://doi.org/10.1080/00032719.2017.1298118>.
- Gavrilovi'c, Ivana., Karen Mitchell., Alan D Brailsford., David A Cowan., Andrew T Kicman & Richard J Ansell. (2011). A Molecularly Imprinted Receptor for Separation of Testosterone and Epitestosterone , Based on a Steroidal Cross-Linker. *Steroids*. 76(5): 478–83.
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.01.004>.
- Hand, Rachel A., Elena Piletska., Thomas Bassindale., Geraint Morgand & Nicholas Turner Man. (2020). Application of Molecularly Imprinted Polymers in the Anti-Doping Field: Sample Purification and Compound Analysis. *Analyst*. 14:1-24
<https://doi.org/10.1039/D0AN00682C>
- Hasanah, Aliya Nur., Rahmana Emran Kartasasmita & Slamet Ibrahim. (2015). Sintesis Sorbent Ekstraksi Fase Padat Dengan Teknik Molecular Imprinting Dengan Monomer Akrilamid Untuk Ekstraksi Glibenklamid Dari Serum Darah. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 7(4): 233–241.
<https://doi.org/10.35617/jfi.v7i4.255>.
- Kadhem AJ, Shuting X, Susan N, Chung-Ho L, Maria FC. (2018). Photonic Molecularly Imprinted Polymer Film for the Detection of Testosterone in Aqueous Samples. *Polymers Multidisciplinary Digital Publishing Institute*.10(349); 1-13p. DOI: 10.3390/polym10040349.
- Kellens, Evelien., Hannelore Bove., Matthias Conradi., Lien D Olieslaeger., Patrick Wagner., Katharina Landfester., Thomas Junkers & Anitha Ethirajan. (2016). Improved Molecular

- Imprinting Based on Colloidal Particles Made from Miniemulsion: A Case Study on Testosterone and Its Structural Analogues. *Macromolecules*. 49(7): A-I <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.6b00130>.
- Miloš P. Pešić, Miljana D. Todorov, Gergely Becskerek, George Horvai, Tatjana Ž. Verbić dan Blanka Tothb. (2020). A Novel Method Of Molecular Imprinting Applied To The Template Cholesterol. *Talanta*. 217. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121075>
- Marfu'ah, Nurul., I Wayan Kasa & Sagung Chandra Yowani. (2014). "Pengaruh Steroid Anabolik Methandienone Terhadap Kuantitas Spermatozoa Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Biologi*.XVII(1): 24–27. ISSN : 1410-5292.
- Mazzeo, Filomena. 2016. Drug Abuse in Elite Athletes : Doping in Sports Sport. *Sport Science* 9 (2): 34–41.
- Mirmahdieh, Shiva., Azam Mardihallaj., Zahra Hashemian., Jalal Razavizadeh., Hassan Ghaziaskar & Taghi Khayamian. (2011). Analysis of Testosterone in Human Urine Using Molecularly Imprinted Solid-Phase Extraction and Corona Discharge Ion Mobility Spectrometry. *Journal of Separation Science* 34: 107–12. <https://doi.org/10.1002/jssc.201000583>.
- Nawaz, Tehseen., Muhammad Ahmad., Jieying Yu., Shiqi Wang & Tianxin Wei. (2020). Biomimetic Detection of Progesterone by Novel Bifunctional Group Monomer Based Molecularly Imprinted Polymer Prepared in UV Light . *New Journal of Chemistry*. 44(17): 1–11. <https://doi.org/10.1039/C9NJ06387K>.
- Qiu, Lijun., Wei Liu., Min Huang & Lan Zhang. (2010). Preparation and Application of Solid-Phase Microextraction Fiber Based on Molecularly Imprinted Polymer for Determination of Anabolic Steroids in Complicated Samples. *Journal of Chromatography A*. 1217 (48): 7461–7470. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.08.056>.
- Rohayati, Astri., Aliya N. Hasanah., Nyi M. Saptarini & Anisa D. Aryanti. (2015). Optimization of Separation Condition of Glibenclamide and Metformin in Optimasi Kondisi Pemisahan Glibenklamid Kombinasi Metformin Dalam Plasma Darah Menggunakan KCKT. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2(3): 96–104. <https://doi.org/10.15416/ijpst.v2i3.7906>.
- Sari, Pamela K., Poppy M Lintong & Lily L Loho. (2015). Efek Pemberian Anabolik Androgenik Steroid Injeksi Dosis Rendah dan Tinggi Terhadap Gambaran Histopatologi Hati dan Otot Rangka Tikus Wistar (*Rattus Novergicus*). *Jurnal E-Biomedik* 3 (1): 501–9. <https://doi.org/10.35790/ebm.3.1.2015.7503>.
- Saylan, Ye,seren., Semra Akgönüllü., Handan Yavuz., Serhat Ünal & Adil Denizli. (2019). .Molecularly Imprinted Polymer Based Sensors for Medical Applications. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*.19 (1279): 1–19. <https://doi.org/10.3390/s19061279>.
- Suherman, Meilia., Ike Susanti., Driyanti Rahayu., Rimadani Pratiwi & Aliya N Hasanah. (2019). Performance Evaluation of Molecularly Imprinted Polymer Using Propanol as Porogen for Atenolol Recognition in Human Serum. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 6 (1): 27-35. <https://doi.org/10.24198/ijpstv6i1.186>

- 71.
- Tristi Jessica dan Muchtaridi. (2018). Review : Molecularly Imprinted Polymer (MIP) untuk Isolasi Atenolol dalam Sampel Biologis. *Farmaka*. 16 (1); 304-315.
- Utari, Ningtias Traju Dwi & Eli Halimah. (2011). Review: Penggunaan Monomer Asam Itakonat Pada Molecularly Imprinted Polymer (MIP). *Farmaka*. 16 (1): 214-21. <https://doi.org/10.24198/jF.V16I1.17447>.
- Wang, Yun., Enlan Wang., Ziming Wu., Huan Li., Zhi Zhu & Xinsheng Zhu. (2014). Synthesis of Chitosan Molecularly Imprinted Polymers for Solid-Phase Extraction of Methandrostenolone. *Carbohydrate Polymers*. 101: 517-23. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.09.078>.
- World Anti-Doping Agency. 2019. World Anti-Doping Agency Code 2015 with 2019 Amandements. <http://www.wada-ama.org/>. Diakses pada tanggal 19 juli 2020.
- World Anti-Doping Agency. 2020. The World Anti-Doping Code International Standard Prohibited List. <http://www.wada-ama.org/>. Diakses pada tanggal 19 juli 2020.
- Xiao, Deli., Yue Jiang., & Yanping Bi. (2018). Molecularly Imprinted Polymers for the Detection of Illegal Drugs and Additives: A Review. *Microchimica Acta* 185(247): 1-20. <https://doi.org/10.1007/s00604-018-2735-4>.
- Yang, Minli., Wancheng Gu., Li Sun., Feng Zhang., Yun Ling., Xiaogang Chu & Daning Wang. (2010). Study on the Molecularly Imprinted Polymers with Methyl-Testosterone as the Template. *Talanta* 81 : 156-61. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.11.051>.
- Zhu, Guifen., Xia Gao., Xiaolong Wang., Jianji Wang & Jing Fan. (2017). Influence of hidrogen bond accepting ability of anions on the adsorption performance of ionic liquid surface molecularly imprinted polymers. *Journal of Chromatography A*. 1532: 40-49. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.11.057>.
- Zink, S., F. A. Moura., P. Alves da Silva Autreto., D. S. Galva~ob & B. Mizaikof. (2018). Efficient Prediction of Suitable Functional Monomers for Molecular Imprinting via Local Density of States Calculations. *Royal Society of Chemistry*. 13153-58. <https://doi.org/10.1039/c7cp08283e>.