

PENGEMBANGAN DAN PEMANFAATAN PROTOKOL DESAIN FAKTORIAL BERBASIS R COMPUTATIONAL STATISTICS SOFTWARE

Enade Perdana Istyastono dan Sri Hartati Yuliani

ABSTRACT

Researches and developments of traditional medicines are costly and timely processes. Optimization by employing appropriate experimental designs and statistical analyses can be an option to make the processes more effective and efficient. However, commercial statistics softwares that can assist the optimization processes are still considered too expensive in developing countries, such as Indonesia. On the other hand, free and open source statistics softwares are available. However, the learning curve to learn the softwares is usually longer compared to the commercial ones. The high price of the commercial softwares and the longer learning curve of the free and open source ones make the optimization relatively not effective and efficient anymore.

In this article, the development and the application of protocols based R computational statistics software in order to analyze the optimization results using factorial design of ursolic acid extract from binahong leaves are described. The protocols were developed by employing some applications on Linux distribution Ubuntu version 11.10 in combination with R computational statistics software. These applications were combined to create a more user-friendly protocol to shorten the learning curve to use R computational statistics software. The outputs of the protocols were subsequently compared to the outputs of commercially available software Design Expert® for benchmarking. The results showed that the outputs were

Enade Perdana Istyastono adalah dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta. Alamat Korespondensi: Kampus III Paingan Maguwohardjo Sleman, Yogyakarta – 55281. Email: enade@usd.ac.id
Sri Hartati Yuliani adalah dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta. Alamat Korespondensi: Kampus III Paingan Maguwohardjo Sleman, Yogyakarta – 55281. Email: yuli_far@usd.ac.id

identical. Therefore, the developed protocols here can be a substitute to Design Expert® in the statistical analysis of the optimization results using factorial design.

Key words : *R computational statistics, factorial design, ursolic acid.*

1. PENDAHULUAN

Penelitian dan pengembangan satu buah obat hingga mencapai pasar dan dapat bermanfaat bagi masyarakat rata-rata membutuhkan dana sebesar US\$ 802 juta (DiMasi et al., 2003). Jumlah yang tidak sedikit apalagi jika dibandingkan dengan anggaran belanja negara untuk penelitian dan pengembangan kesehatan (Litbang Kesehatan) Indonesia tahun 2012 sebesar Rp. 343.600.000.000,00 (Kementerian Keuangan Republik Indonesia, 2012) yang kurang dari setengah dari biaya rata-rata yang dibutuhkan untuk penelitian dan pengembangan sebuah obat (kurs 1 US\$ = Rp. 10.000,00). Data kuantitatif ini secara singkat memberikan gambaran tidak langsung terkait sedikitnya jumlah *jamu* (obat tradisional Indonesia) yang mampu teregistrasi sebagai fitofarmaka dan mengambil peran dalam terapi modern. Oleh karena itu, penelitian dan pengembangan obat, termasuk di dalamnya *jamu*, perlu segera mengurangi proses-proses yang bersifat coba-coba (*trial and error*) dan beranjak ke proses-proses yang secara sistematis teroptimasi sehingga penelitian dan pengembangan obat dapat sangkil dan mangkus.

Berbagai rancangan penelitian yang dapat digunakan untuk optimasi sudah tersedia dan terbukti bermanfaat (Efferth and Koch, 2011). Salah satu rancangan penelitian optimasi yang populer digunakan dalam penelitian dan pengembangan obat adalah desain faktorial (Yuliani, 2005; Nagarwal et al., 2009). Aplikasi statistika guna mengolah data hasil penelitian dengan desain faktorial sudah tersedia baik yang bersifat komersial seperti *Design Expert®* (<http://www.statease.com/software.html>) maupun yang bersifat *free* dan *open source* seperti *R computational statistics*. Aplikasi-aplikasi komersial secara umum mudah dipakai (*user friendly*) sementara aplikasi-aplikasi yang bersifat *free* dan *open source* membutuhkan *learning curve* yang lebih lama secara signifikan jika dibandingkan dengan aplikasi-aplikasi komersial karena

jarang sekali yang *user friendly* (Geldenhuys et al., 2006). Harga aplikasi-aplikasi komersial untuk ukuran Indonesia dapat dikatakan mahal dan dapat menjadi aral jika dikaitkan upaya meningkatkan sifat mangkus proses penelitian dan pengembangan obat, sementara penggunaan aplikasi-aplikasi *free* dan *open source* menjadi kurang sangkil terkait dengan waktu yang diperlukan untuk mempelajari aplikasi tersebut. Untuk mengatasi hal ini diperlukan pengembangan berupa kustomisasi aplikasi-aplikasi *free* dan *open source* untuk meningkatkan kepraktisan penggunaan sehingga memperpendek *learning curve*.

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan protokol yang melibatkan berbagai *software* yang bersifat *free* dan *open source* berbasis *R computational statistics software* untuk analisa statistik hasil penelitian optimasi proses ekstraksi asam ursolat dari daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) yang dirancang menggunakan desain faktorial (Yuliani and Istyastono, 2012). Protokol yang dikembangkan diharapkan meningkatkan kepraktisan penggunaan. Validitas luaran protokol ini dilihat dengan membandingkannya dengan luaran modul desain faktorial yang disediakan paket *software* komersial *Design Expert*[®] (<http://www.statease.com/software.html>) Pada gilirannya, protokol yang dikembangkan dalam penelitian ini diharapkan mampu membuat proses penelitian dan pengembangan obat tradisional menjadi semakin sangkil dan mangkus.

2. METODE

2.1 Alat

Perangkat keras: *Workstation* ASUS seri UL30 dengan *processor* Intel Core 2 Duo dan RAM 4 GB. Perangkat lunak: Sistem Operasi Linux distribusi Ubuntu versi 11.10 (<http://releases.ubuntu.com/11.10/>) terinstal aplikasi *R computational statistics* (<http://www.r-project.org>).

2.2 Bahan

Kadar asam ursolat hasil optimasi proses ekstraksi (Tabel I) dengan rancangan desain faktorial 3 faktor 2 level (Yuliani and Istyastono, 2012).

**Tabel 1: Kadar Asam Ursolat Hasil Optimasi Proses Ekstraksi
dengan Rancangan Desain Faktorial 3 Faktor 2 Level
(Yuliani and Istyastono, 2012)**

Formula	Kadar Asam Ursolat (mg%)			Purata Kadar Asam Ursolat
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
1	16,76	23,31	11,56	17,21 ± 5,88
a	10,77	13,75	12,12	12,21 ± 1,49
b	20,54	17,44	23,36	20,45 ± 2,97
ab	16,99	18,72	18,46	18,06 ± 0,93
c	4,03	4,39	3,38	3,93 ± 0,51
ac	28,02	24,36	25,26	25,88 ± 1,91
bc	5,44	5,59	5,44	5,49 ± 0,09
abc	56,38	77,31	42,53	58,74 ± 17,51

2.3 Cara Penelitian

2.3.1 Pembuatan Berkas untuk *Input*

Disiapkan berkas dengan nama **input.sh**. Isi berkas tersebut sebagai berikut:

```
#!/bin/sh
rm .fd_3faktor-2level.csv
libreoffice .fd_3faktor-2level.ods
```

Berkas ini disertai berkas dengan nama **.fd_3faktor-2level.ods** sebuah *table editor* yang memunculkan tampilan sebagai *user interface* untuk memasukan data hasil desain faktorial 3 faktor 2 level dengan tiga kali replikasi. *Screenshot user interface* ini disajikan pada gambar 1.

	A	B	C	D	E
1	desain	a	b	c	respon
2	1	-1	-1	-1	
3	1	-1	-1	-1	
4	1	-1	-1	-1	
5	a	1	-1	-1	
6	a	1	-1	-1	
7	a	1	-1	-1	
8	b	-1	1	-1	
9	b	-1	1	-1	
10	b	-1	1	-1	
11	ab	1	1	-1	
12	ab	1	1	-1	
13	ab	1	1	-1	
14	c	-1	-1	1	
15	c	-1	-1	1	
16	c	-1	-1	1	
17	ac	1	-1	1	
18	ac	1	-1	1	
19	ac	1	-1	1	
20	bc	-1	1	1	
21	bc	-1	1	1	
22	bc	-1	1	1	
23	abc	1	1	1	
24	abc	1	1	1	
25	abc	1	1	1	
26					

Gambar 1. Screenshot User Interface untuk Input Data

2.3.2 Pembuatan Berkas untuk Menjalankan Aplikasi

Disiapkan berkas dengan nama **run.sh**. Isi berkas tersebut sebagai berikut:

```
#!/bin/sh
prefix=$1
mkdir R_temp
cd R_temp

cp ../fd_3faktor-2level.csv .fd_3faktor-
2level.csv
cp ../fd_3faktor-2level.R .

clear
R CMD BATCH fd_3faktor-2level.R fd_3faktor-
2level.log
cd ..
cp R_temp/fd_3faktor-2level.model fd_3faktor-
2level.model.txt
cp fd_3faktor-2level.model.txt
$prefix.fd_3faktor-2level.model.txt
rm -rf R_temp
```

Diperlukan berkas **fd_3faktor-2level.R** (lihat baris ke-11 dari **run.sh**) yang merupakan *script* terkait aplikasi *R Computational Statistics* guna melakukan analisa statistika. Isi berkas **fd_3faktor-2level.R** adalah sebagai berikut:

```
enade=read.csv(".fd_3faktor-2level.csv", header
= TRUE)
model.enade=lm(respon~a+b+c+a*b+a*c+b*c+a*b*c,
enade)
sink("fd_3faktor-2level.data")
print(enade)
sink()

sink("fd_3faktor-2level.model")
print(model.enade)
print(summary(model.enade))
print(anova(model.enade))
sink()
```

2.3.3 Penggunaan Protokol yang Dikembangkan untuk Analisis Data pada Tabel I

Pada komputer dengan sistem operasi Linux Distribusi Ubuntu 11.10 terinstal *R computational statistics software* dibuka konsol **Terminal** lalu disiapkan berkas-berkas yang telah disampaikan sebelumnya: **input.sh**, **fd_3faktor-2level.ods**, **run.sh** dan **fd_3faktor-2level.R**. Pada dasarnya setelah ini disiapkan maka protokol sudah terinstalasi dan penggunaan selanjutnya prosedur persiapan ini tidak perlu dilakukan kembali.

Kemudian pada konsol **Terminal** di tempat yang sama diketikkan perintah berikut:

```
./input.sh
```

Perintah tersebut akan membuka berkas **fd_3faktor-2level.ods** dan setelah pada kolom respon diisikan data seperti pada Tabel I berkas disimpan sebagai berkas dengan ekstensi **.csv** (Lihat isi berkas **run.sh** baris ke-7 dan berkas **fd_3faktor-2level.R** baris ke-1). Input data selesai dengan ditutupnya berkas **fd_3faktor-2level.csv**.

Kemudian dilanjutkan dengan menjalankan perintah berikut:

```
./run.sh
```

Protokol yang dikembangkan dalam penelitian ini pun usai menjalankan tugasnya dan luaran berupa berkas teks dapat dibaca pada berkas luaran bernama **fd_3faktor-2level.model.txt**. Signifikansi statistik luaran dari protokol ini kemudian dibandingkan dengan luaran dari modul desain faktorial pada paket *Design Expert*[®] (<http://www.statease.com/software.html>).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Luaran-luaran berupa nilai-nilai signifikansi statistik baik dari protokol yang dikembangkan dalam penelitian ini maupun dari *Design Expert*[®] disajikan pada tabel II. Berdasarkan tabel tersebut diketahui bahwa luaran dari protokol yang dikembangkan pada penelitian ini serupa dengan luaran dari *Design Expert*[®]. Nilai R^2 dan $F_{(7,16)}$ dari keduanya identik. Perbedaan yang terlihat pada nilai F dan nilai $Pr (>F)$ masing-masing faktor merupakan pembulatan dengan protokol yang dikembangkan dalam penelitian ini memberikan nilai lebih detail dibandingkan *Design Expert*[®].

Hasil yang identik dari protokol yang dikembangkan pada penelitian ini dengan dari *Design Expert*[®] mengindikasikan bahwa protokol yang menggabungkan berbagai *software* bersifat *free* dan *open source* dapat digunakan sebagai substitusi modul tertentu pada paket komersial (Geldenhuis et al., 2006). Dalam hal ini protokol yang dikembangkan dalam penelitian ini dapat menjadi substitusi modul desain faktorial pada *Design Expert*[®]. Substitusi ini diharapkan dapat meningkatkan sifat mangkus dari penelitian dan pengembangan obat tradisional terkait keberhasilan protokol ini sebagai bagian dari optimasi proses ekstraksi asam ursolat dari daun Binahong (Yuliani and Istyastono, 2012). Sifat sangkil dari protokol ini dapat dilihat dari cukup mengetikkan 2 baris perintah dibandingkan dengan mengetikkan total 30 baris perintah yang membentuk protokol ini. Semakin banyak baris perintah untuk satu analisa maka semakin tinggi kemungkinan terjadi galat sebagai akibat dari penguasaan perintah baris yang kurang.

Tabel 2: Signifikansi Statistik dari Protokol yang Dikembangkan dalam Penelitian ini dan dari *Design Expert*[®]

Signifikansi Statistik	Luaran dari	
	<i>Custom Protocol</i> ^a	<i>Design Expert</i> [®]
R ²	0,8791	0,8791
F _(7,16)	19,94	19,94
Nilai F faktor A	38,6372	38,64
Nilai F faktor B	15,8976	15,90
Nilai F faktor C	5,7313	5,73
Nilai F interaksi faktor A dan B	9,6622	9,66
Nilai F interaksi faktor A dan C	57,3064	57,31
Nilai F interaksi faktor B dan C	5,3941	5,39
Nilai F interaksi faktor A, B dan C	6,9196	6,92
Nilai Pr (>F) faktor A	1,236 x 10 ⁻⁵	< 0,0001
Nilai Pr (>F) faktor B	0,00106	0,0011
Nilai Pr (>F) faktor C	0,02927	0,0293
Nilai Pr (>F) interaksi faktor A dan B	0,00676	0,0068
Nilai Pr (>F) interaksi faktor A dan C	1,127 x 10 ⁻⁶	< 0,0001
Nilai Pr (>F) interaksi faktor B dan C	0,03372	0,0337
Nilai Pr (>F) interaksi faktor A, B dan C	0,01818	0,0182

^a Protokol yang dikembangkan di penelitian ini yang dengan lengkap disajikan di bagian **Metode**.

4. KESIMPULAN

Protokol menggunakan kombinasi aplikasi-aplikasi bersifat *free* dan *open source* untuk analisis statistika dari penelitian yang dirancang dengan desain faktorial yang dikembangkan dalam penelitian memberikan hasil identik dengan modul desain faktorial pada aplikasi komersial *Design Expert*[®]. Kombinasi protokol untuk meningkatkan sifat *user friendly* dari aplikasi-aplikasi *free* dan *open source* sehingga mampu menjadi substitusi aplikasi komersial memberikan pilihan untuk meningkatkan sifat sangkil dan mangkus dari penelitian dan pengembangan obat tradisional.

DAFTAR PUSTAKA

- DiMasi, J. A, Hansen, R.W., Grabowski, H.G. 2003. "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs". *Journal of Health Economics*. 22: 151-85.
- Efferth, T. and Koch, E. 2011. "Complex Interactions between Phytochemicals. Therapeutic Concept of Phytotherapy". *Current Drug Targets*. 12: 122-132.
- Geldenhuys, W., Gaasch, K., Watson, M., Allen, D.D., Van der Schyf, C.J. 2006. "Optimizing the Use of Open-source Software Applications in Drug Discovery". *Drug Discovery Today*. 11: 127-132.
- Kementrian Keuangan Republik Indonesia. 2012. *Data Pokok APBN 2006-2012*.
- Nagarwal, R.C., Srinatha, A., Pandit, J.K. 2009. "In Situ Forming Formulation: Eevelopment, Evaluation, and Optimization using 3³ Factorial Design". *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 10: 977-84.
- Yuliani, S.H. 2005. "Formulasi Gel Repelan Minyak Atsiri Tanaman Akar Wangi (*Vetivera Zizanioidesi* (L) Nogh): Optimasi Komposisi Carbopol 3 %. b / v .- Propilenglikol". *Indonesian Journal of Pharmacy*. 16: 197-203.
- Yuliani, S.H. and Istyastono, E.P. 2012. "Aplikasi Desain Faktorial untuk Mempelajari Proses Ekstraksi pada Ekstraksi Asam Ursolat dari Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis)". *Medicinus*, submitted.

