

## MOLEKULAR IMPRINTING POLIMER UNTUK PENGUJIAN ATENOLOL DALAM CAIRAN BIOLOGIS : REVIEW JURNAL

**Meilia Suherman, Aliya Nur Hasanah**  
Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran  
Jalan Raya Bandung – Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363  
Email : [meilia16001@mail.unpad.ac.id](mailto:meilia16001@mail.unpad.ac.id)

### Abstrak

Atenolol merupakan obat golongan antagonis  $\beta$  adrenaceptor, atau dikenal juga dengan  $\beta$ 1-blocker yang digunakan untuk pengobatan kelainan pada jantung, seperti angina pektoris, hipertensi, aritmia, dan infark moikard (serangan jantung), dan lain-lain. Namun, atenolol juga dianggap sebagai doping bagi atlet karena memiliki efek yang dapat mengurangi denyut jantung, tremor pada tangan, dan juga mengurangi kecemasan (anti ansietas) selama pertandingan berlangsung. Hingga saat ini telah banyak metode yang digunakan pengujian atenolol diantaranya metode kromatografi, metode potensiometer, metode voltametri dan metode elektroforesis zona kapiler. Metode-metode tersebut memiliki kelemahan dan keuntungannya masing - masing seperti faktor biaya, waktu analisis, sensitivitas dan selektivitas. Selain itu pula metode preparasi sampel akan sangat mempengaruhi hasil analisis karena keberadaan atenolol yang berada pada matriks biologi sehingga membutuhkan teknik preparasi yang tepat untuk meningkatkan akurasi dari pembacaan alat. Molecularly imprinted polymers (MIPs) adalah cara yang efektif untuk mengekstrak atau pra-konsentrat target analit dari matriks kompleks sebelum analisis. MIP mempunyai kemampuan yang selektif dalam mengisolasi senyawa spesifik atau analog strukturalnya dari matriks yang kompleks.

**Kata kunci :** analisis, atenolol, Molekular imprinting polimer, metode preparasi

### Abstract

*Atenolol is a  $\beta$ -adrenaceptor antagonist drugs, also known as  $\beta$ 1-blockers used for the treatment of heart diseases, such as angina pectoris, hypertension, arrhythmia, and moicard infarction (heart attack), and others. However, atenolol is also thought of as doping for altet because it has effects that can reduce heart rate, hand tremor, and also reduce anxiety (anti ansietas) during the game. Until now many methods have been used such as chromatograpi, potentiometer, voltametri and elektroforesis method. This method has its own disadvantages and advantages such as cost factor, timing analysis, sensitivity and selectivity. In addition, the sample preparation method will greatly influence the results of the analysis because of the presence of atenolol that is on the biological matrix, so it requires proper preparation techniques to improve the reading result of the tool. Molecular Imprinting Polymer (MIPs) are an effective way to extract or pre-concentrate an analytical target from a complex matrix before analysis. MIP has a selective ability in isolating or its structural analogs from complex matrices.*

**Keyword :** *analysis, atenolol, Molecularly Imprinted Polymer, Preparation method.*

## I. Pendahuluan

Atenolol, atau dikenal juga sebagai 4-[2hydroxy3[(1methylethyl)amino]propoxy]benzeneacetamide, merupakan obat golongan  $\beta$  blocker yang digunakan secara tunggal atau pun kombinasi untuk pengobatan hipertensi, angina pectoris, aritmia, dan infark miokard. [22] Namun, atenolol juga dianggap sebagai doping bagi atlet karena memiliki efek yang dapat mengurangi tekanan darah sistolik dan diastol. [13]. Hingga saat ini metode pengujian atenolol adalah kromatografi massa nano-cair-spektrometri massa [9], metode potensiometer [8], metode voltametri voltase diferensial [12], kromatografi lapis tipis berkinerja tinggi [3], kromatografi cair kinerja fase balik dengan detektor UV [26], metode voltametri [12], kromatografi cair kinerja tinggi tandem spektrometri massa [21], elektroforesis zona kapiler [2]. Tetapi metode-metode tersebut memiliki beberapa kelemahan seperti biaya yang tinggi, waktu analisis yang lama, dan sensitivitas serta selektivitas yang rendah. Dengan demikian, perlu dikembangkan metode yang efektif

untuk penentuan obat ini. [13]. Saat ini berkembang preparasi sampel dengan menggunakan SPE yang spesifik yaitu pembentukan molecular imprinting polymer, dengan penggunaan metode preparasi ini diharapkan dapat mengurangi beberapa kelemahan di atas. Metode preparasi MIP ini memungkinkan penetapan kadar analyt yang dapat dilakukan dengan penggunaan HPLC yang umum terdapat di setiap institusi.

Molecularly Imprinted Polymers (MIPs) adalah cara yang efektif untuk mengekstrak atau pra-konsentrat target analit dari matriks kompleks sebelum analisis [13]. MIP adalah bahan sintesis yang dirancang untuk memiliki selektivitas yang ditentukan untuk target molekuler yang telah ditentukan, dan dapat disintesis dengan perakitan sendiri melalui ikatan non-kovalen atau kovalen [11] kompleks pra-polimerisasi antara molekul dan monomer fungsional yang sesuai dalam porogen yang sesuai. Kompleks pra-polimerisasi kemudian dipolimerisasi dengan bantuan crosslinker, setelah itu templatnya hilang. Pengambilan template

dapat dilakukan dengan prosedur ekstraksi sederhana, atau pemutusan secara kimia, tergantung pada jenis interaksi antara template dan monomer. Polimer berpori yang memiliki situs pengenalan khusus, bentuk, ukuran dan fungsi komplementer, terhadap molekul template, atau analog struktural yang memiliki struktur yang mirip [11].

Review ini bertujuan untuk melihat melihat pengaruh penggunaan MIP untuk preparasi atenolol dalam sediaan biologis.

### 1.1 Atenolol

Atenolol, atau dikenal juga sebagai 4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]benzeneacetamide, merupakan obat golongan  $\beta$  blocker yang digunakan secara tunggal atau pun kombinasi untuk pengobatan hipertensi, angina pectoris, aritmia, dan infark miokard. Obat ini bekerja dengan mekanisme penyekat  $\beta_1$ -adenoreseptor yang selektif bekerja pada reseptor  $\beta_1$  di jantung. Waktu paruh eliminasinya dari tubuh sekitar 6 jam, dengan dosis yang lazim diberikan yaitu 25-100 m perhari [19]. Atenolol adalah suatu

senyawa aminoalkohol dan relatif polar hidrofilik. Secara fisik atenolol berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau, atau hampir tidak berbau dengan nilai pKA 9,6, kelarutan dalam air 26,5 mg/ml pada 37°C, dan log koefisien partisi (oktanol ; air) adalah 0,2. Atenolol ini mudah larut dalam HCl 1M (300 mg/ml pada 25°C dan sedikit larut dalam kloroform (3 mg/ml pada 25°C) [4].

#### I.1.1 Penyalahgunaan Atenolol

$\beta$ -Blockers /  $\beta$ -antagonists /  $\beta$ -adrenergic blocking agents /  $\beta$ -adrenergic antagonists merupakan obat yang digunakan secara luas untuk pengobatan penyakit-penyakit jantung. Banyak atlet-atlet yang menggunakan  $\beta$ -blockers untuk mengurangi denyut jantung, tremor pada tangan, dan juga mengurangi kecemasan (anti ansietas) selama pertandingan berlangsung. Karena itulah  $\beta$ -blockers dianggap sebagai doping dan dilarang penggunaannya oleh atlet selama pertandingan. Konsentrasi maksimum kadar urin yang diizinkan adalah 0.5  $\mu\text{g/mL}$  dan ini telah ditetapkan oleh World Anti-Doping Agency (WADA) [27]. Obat-obat

$\beta$ -blockers tidak benar-benar dieliminasi dari tubuh sehingga sering diekresikan dalam air seni setelah terapi. Akibatnya, timbul kekhawatiran terjadinya efek samping jangka panjang dan efek kronis dari obat ini kepada manusia dan ekosistem.

[6] Salah satu golongan obat  $\beta$ -adrenergik yang sering disalahgunakan adalah atenolol.

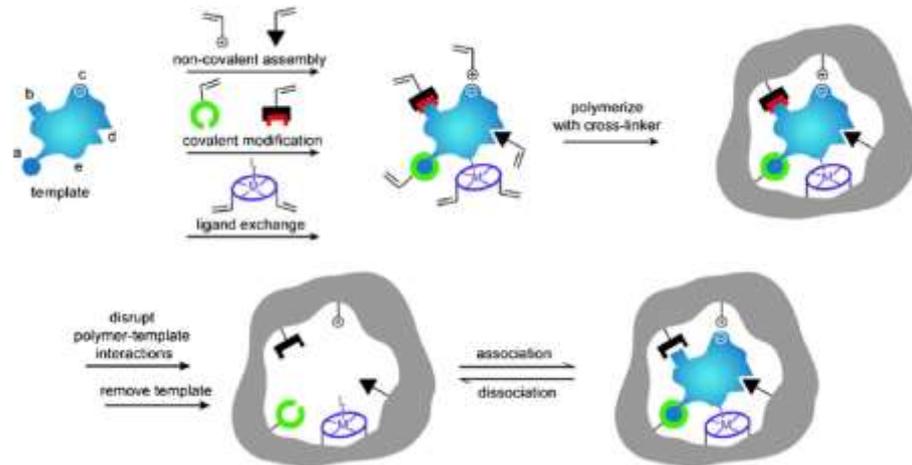
### **I.1.2 Metode Pengujian Atenolol**

Sampai sejauh ini, telah dilaporkan beberapa metode yang dapat digunakan untuk penentuan atenolol, di antaranya kromatografi massa nano-cair-spektrometri massa, metode potensiometer, metode voltametri voltase diferensial, kromatografi lapis tipis berkinerja tinggi, kromatografi cair kinerja fase balik dengan detektor UV, metode voltametri, kromatografi cair kinerja tinggi tandem spektrometri massa,

elektroforesis zona kapiler, dan teknik lainnya. Sebagian besar pengujian atenolol menggunakan HPLC, hal ini dikarenakan kelebihan dibandingkan teknik lainnya termasuk ketepatan, kepekaan, ketahanan, dan sebagainya yang sangat baik. [2]

### **I.2. Molecularly Imprinted Polymer (MIP)**

Molecularly Imprinted Polymer (MIP) merupakan teknik yang dikembangkan untuk membuat polimer yang memiliki sifat pengenalan molekul terhadap analit, senyawa analog dan enantiomer tunggal. MIP dibuat dengan mencampurkan molekul template dengan monomer fungsional, crosslinker, dan inisiator dalam pelarut yang sesuai biasanya berupa pelarut aprotik dan nonpolar. [25].



Gambar 1. Gambaran skematik proses pembentukan molekuler imprinting

(Mariana R. Et., al 2016)

Beberapa variabel dari proses imprinting dapat memengaruhi selektivitas dan kapasitas pengikatan dari MIP. Interaksi antara molekul template, monomer fungsional dan crosslinker, seperti ikatan hidrogen dan elektrostatik/gaya Van der Waals, diperlukan untuk membentuk jarak molekular dengan reseptor. Morfologi polimer dan Selektivitas dari MIP dipengaruhi oleh konsentrasi dan stoikiometri dari template/monomer fungsional. Selama proses polimerasi, pemisahan fase dipengaruhi oleh suhu dan porogen yang digunakan dalam proses, yang akan menentukan morfologi dari polimer, porositas, dan aksesibilitas dari lokasi pengikatan. Hal ini juga

mempengaruhi interaksi antara gugus fungsi dan molekul template. Selektivitas dan kapabilitas MIP bergantung juga pada sensitivitas suhu dari kesetimbangan ikatan antara monomer fungsional dan template.[1]

### I.2.1 Jenis Ikatan MIP

Jenis ikatan yang digunakan dalam penggunaan molekuler imprinting ada dua, yaitu kovalen dan nonkovalen. Energi ikatan pada beberapa jenis ikatan pada pendekatan non kovalen sangat lemah dibanding ikatan kovalen. Desain dan sintesis pada imprint yang berhasil membutuhkan dasar pengertian pada gaya fundamental yang mengarah ke self-assembly pada template dengan monomer dan pengikatan kembali ligan pada MIP

akhir. Untuk ikatan nonkovalen, interaksi yang paling penting adalah gaya Van der Waals (VDW), ikatan hidrogen, interaksi ionik, dan gaya hidrofobik [11].

## **I.2.2. Teknik Preparasi MIP**

### **I.2.2.1 Template**

Template adalah hal penting yang mengarahkan kelompok fungsional yang tergantung dengan monomer fungsional dalam semua proses molecular imprinting. Kebanyakan MIP menggunakan molekul organik kecil sebagai template. Terdapat pula prosedur khusus untuk senyawa organik yang lebih besar, misalnya protein dan sel. Struktur imprinting yang jauh lebih besar masih menjadi tantangan. Alasan utama adalah template yang lebih besar kurang kaku dan dengan demikian tidak memfasilitasi pembuatan rongga pengikat dengan baik selama proses pencetakan [11].

### **I.2.2.2. Monomer**

Monomer fungsional dipilih dengan sangat hati-hati karena merupakan salah satu hal terpenting untuk pembentukan interaksi template dan substrat. Untuk nonkovalen imprinting, rasio optimal template atau monomer dapat dicapai

secara empiris dengan evaluasi beberapa polimer yang dibuat dengan formulasi yang berbeda dengan meningkatnya template. Dari mekanisme secara umum pembentukan sisi ikat MIP, monomer fungsional bertanggung jawab untuk interaksi ikatan dalam sisi ikatan imprinted, dan untuk prosedur molecular imprinting non kovalen, biasanya digunakan jumlah mol yang relatif berlebihan. Untuk mendukung pembentukan monomer fungsional dengan template, hal yang terpenting untuk menyesuaikan fungsi template dengan monomer secara komplementer (misal ikatan H-donor dengan ikatan H-akseptor) untuk memaksimalkan pembentukan kompleks dan efek imprinting. [11].

### **I.2.2.3. Crosslinker**

Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi selektivitas sorben MIP, salah satunya adalah jenis dan jumlah agen pengikat silang (cross-linking agent) yang digunakan pada proses polimerisasi. Cross-linker berperan dalam mengontrol morfologi matriks polimer, menstabilkan situs ikatan, dan menjaga kestabilan

mekanik [11]. Kesesuaian jumlah cross-linker sangat diperlukan untuk menjaga stabilitas dari rongga dan matriks polimer [11]. Derajat crosslinking yang terlalu tinggi, dapat menyebabkan kapasitas dari polimer menurun dan difusi substrat ke dalam situs pengenalan terganggu selama proses rebinding. Sementara itu, apabila derajat crosslinking terlalu rendah, maka spesifisitas ikatan dari MIP dapat menurun [23].

#### **I.2.2.4. Pelarut Porogen**

Pelarut porogen memiliki peran yang penting dalam pembentukan struktur pori MIP, karena sifat dan tingkat pelarut porogenik menentukan kekuatan interaksi non-kovalen, memengaruhi bentuk/morfologi polimer, dan secara langsung memengaruhi kinerja MIP[11]. Pemilihan pelarut ini didasarkan pada :

1. Molekul template, inisiator, monomer, dan crosslinker harus larut dalam pelarut porogenik,
2. Pelarut porogeik harus menghasilkan pori-pori, untuk menjaga sifat aliran yang baik

melalui polimer yang dihasilkan, dan

3. Pelarut porogeik harus memiliki polaritas yang relatif rendah. [11]

#### **I.2.2.5. Inisiator**

Inisiator dengan sifat kimia yang berbeda dapat digunakan sebagai sumber radiasi dalam polimerasi radikal bebas. Inisiator digunakan untuk mendukung pembentukan monomer fungsional dengan monomer [11]. Pada penelitiannya Jinyang Yu, et. Al. 2010 dan Homayon A. Et. Al. 2014 menggunakan 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) sebagai inisiator dalam pembuatan MI-SPE atenolol [13,14].

#### **I.2.3. Metode Sintesis MIP**

Terdapat 2 metode yang dapat digunakan untuk pembuatan MIP yaitu metode ruah dan metode pengendapan. Metode ruah merupakan metode yang banyak digunakan dalam sintesis MI-SPE karena cepat, sederhana, serta tidak membutuhkan keahlian khusus atau instrumen canggih dalam pembuatannya [11]. Produk yang dihasilkan memerlukan proses penggerusan dan pengayakan

sebelum digunakan. Proses penggerusan selain menghabiskan banyak waktu juga dapat merusak sejumlah situs ikatan serta mengurangi kemampuan pengenalan molekul dan selektivitas dari polimer yang diperoleh dari metode polimerasi pengendapan yang merupakan alternatif lain dalam pembuatan MIP [11]. Pada dasarnya, metode pengendapan menggunakan reaksi pencampuran dengan metode ruah, kecuali penggunaan pelarut porogen yang lebih banyak. Partikel yang seragam dapat diperoleh dengan menggunakan metode ini, di mana proses pembentukan rantai polimer terus tumbuh sampai ukurannya lebih besar hingga menjadi tidak larut dalam reaksi campuran. Selanjutnya, butiran partikel polimer dengan mudah diperoleh dengan pencucian dan sentrifugasi. Teknik ini mudah dan membutuhkan waktu yang lebih singkat daripada metode ruah dan menghasilkan butiran yang teratur dalam jumlah besar [10].

#### **I.2.5. Evaluasi MIP**

Evaluasi MIP dilakukan dengan menggunakan parameter ikatan yang dapat

diperkirakan dari ikatan isotherm oleh aplikasi pada beberapa model matematika (model discrete Langmuir dan continuous Freundlich adalah yang paling sering diterapkan) dan kinetika reaksi pada proses absorpsi dalam sistem batch. Isotherm adsorpsi berguna untuk memahami interaksi antara adsorbat dan adsorben dan memperkirakan beberapa parameter. Isotherm ini menunjukkan hubungan antara konsentrasi adsorbat dalam larutan dan jumlah adsorbat yang teradsorpsi pada polimer ketika berada pada kesetimbangan [24]. Model yang sering digunakan untuk menjelaskan isotherm adsorpsi adalah Langmuir dan Freundlich.

#### **II. Metode**

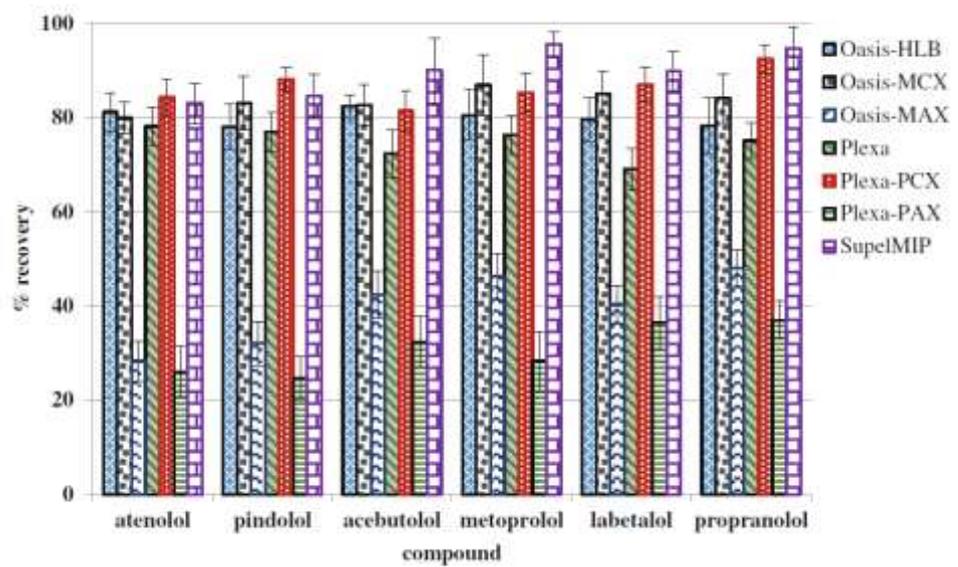
Referensi yang digunakan pada *review* jurnal tentang molekular imprinting polimer untuk pengujian atenolol ini adalah jurnal-jurnal penelitian tentang atenolol, Molekular imprinting polimer dan penggunaan MIP untuk pengujian atenolol dari berbagai sumber internasional. Kriteria inklusi pada *review* jurnal ini adalah jurnal internasional tentang atenolol, Molekular imprinting polimer dan penggunaan MIP

untuk pengujian atenolol dari sepuluh tahun terakhir (2007-2017). Jumlah studi yang digunakan untuk hasil dan pembahasan

review jurnal ini adalah kurang lebih sebanyak 20 jurnal.

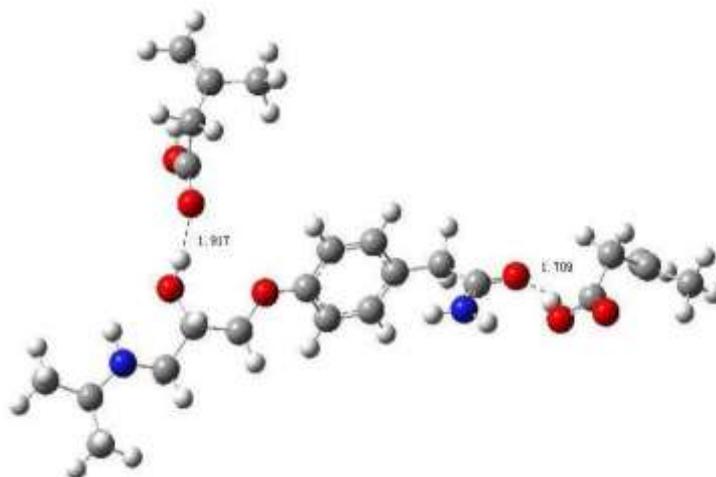
### III. Hasil

Berikut ini adalah hasil perbandingan penggunaan SPE terhadap beberapa obat dari golongan  $\beta$  bloker :



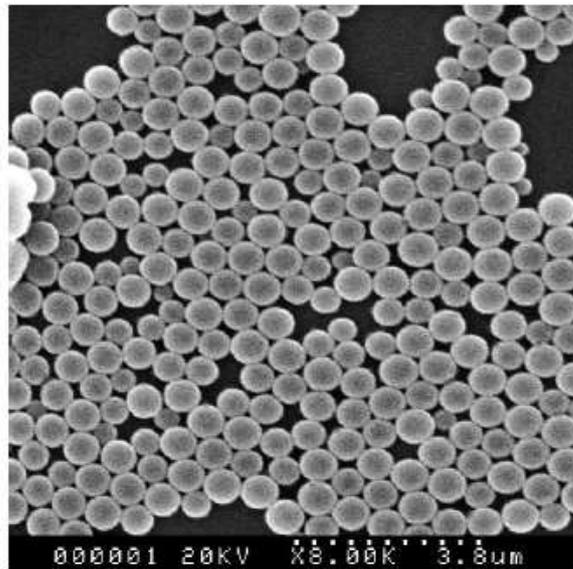
Gambar 2. Rata-rata perolehan kembali  $\beta$ -blockers pada beberapa macam jenis SPE

(Warunya B, et. Al., 2014)

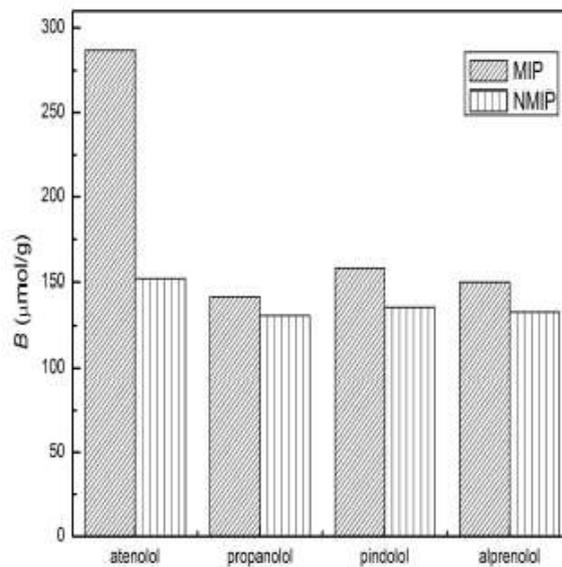


Gambar 3. Design komputerasi struktur dari kompleks atenolol dan MAA

menunjukkan adanya ikatan hidrogen (ikatan non kovalen). (Jinyang Yu, et. Al. 2010)



Gambar 4. Morfologi dari MIPs telah diuji dengan menggunakan SEM (Scanning Electron Microscope ) (Jinyang Yu, et. Al. 2010).



Gambar 5, Pengujian selektifiitas MIP terhadap senyawa analognya (Jinyang Yu, et. Al. 2010)

Tabel 1 Pengujian atenolol pada beberapa sampel berbeda (Hamayon A.P., *et al.* 2014)

Sampel	Konsentrasi atenolol (mg/L)	Penambahan atenolol (mg/L)	Kadar yang diperoleh (mg/L)	Recovery (%)	RSD	LOD (mg/L)
Tablet	4	-	3,81±0,42	95,3	5,65	0,04
Urin	-	4	3,84±0,23	96,0	3,19	0,03
Plasma	-	4	3,60±0,31	89,9	4,86	0,05

Tabel 2 Pengujian atenolol pada urin dengan konsentrasi yang berbeda  
(Warunya B, *et. al.*, 2014)

Konsentrasi atenolol yang ditambahkan (µg/mL)	Recovery (%)
10	98±6
50	97±4
100	99±2

#### IV. Hasil

Pengujian atenolol yang digunakan sebagai doping umumnya berada dalam matriks sampel yang rumit seperti cairan biologi. Beberapa metode preparasi sampel telah dikembangkan untuk tujuan bioanalitik dan membersihkan sampel dari matriksnya dan prakonsentrasi, seperti ekstraksi pelarut (yaitu, ekstraksi cair cair (LLE), ekstraksi fase padat (SPE), phasemicroextraction padat (SPME). Dan

dalam beberapa penelitian SPE telah terbukti menjadi metode preparasi sampel yang efektif untuk menghilangkan gangguan dari matriksnya secara selektif, sehingga metode selanjutnya seperti pemisahan kromatografi akan mendapatkan hasil yang sensitif, selektif, dan robust. Metode SPE yang sering digunakan diantaranya fase terbalik, fase normal dan penukar ion, saat ini molecular imprinting merupakan metode SPE yang saat ini

dikenal memiliki selectivitas yang tinggi. Warunya B, et. Al., 2014 telah melakukan penelitian terhadap retensi dan selektivitas macam-macam SPE terhadap golongan obat  $\beta$  bloker. Gambar 2 menunjukkan bahwa penggunaan MI-SPE merupakan metode preparasi sampel yang paling efektif dalam pengujian  $\beta$  bloker menggunakan SPE. Pengujian meliputi ekstraksi fase terbalik, fase normal dan penukar ion serta MIP, di mana hasilnya adalah Efisiensi recovery SPE yg digunakan: SupelMIP > Plexa PCX > Oasis MCX > Oasis HLB > Plexa > Plexa PAX > Oasis MAX. Pengujian juga menggunakan cairan biologis (urin) untuk melihat efektivitas dari SPE yang telah dioptimasi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa diantara metode preparasi SPE lainnya MIP memiliki hasil yang lebih efektif. [27]

Jinyang Yu, et. Al. Jinyang telah melakukan simulasi komputer untuk mengetahui jenis ikatan yang terbentuk antara monomer dengan template (gambar 3). Dari hasil simulasi komputer menunjukkan bahwa terjadi ikatan hidrogen (ikatan nonkovalen) antara monomer

dengan template. Dimana penelitian ini menggunakan asam metakrilat (MAA) sebagai monomer fungsional dan Trimetilpropan trimetakrilat (TRIM) sebagai crosslinker. [13]

Pembentukan MIP dengan metode pengendapan juga diketahui merupakan metode yang paling efektif dibanding dengan metode ruah. Hal ini dimungkinkan karena pada metode ruah dilakukan penggerusan yang diperkirakan dapat menyebabkan kerusakan banyak situs aktif dan tidak beraturan bentuk partikel, sehingga mengurangi kemampuan adsorbs dari sorben. Pada metode pengendapan tidak dilakukan penggerusan sehingga situs aktif terjaga, selain itu partikel yang dihasilkan memiliki ukuran yang seragam dengan diameter yang kecil sehingga meningkatkan luas permukaan partikel yang berguna dalam mengoptimalkan terjadinya adsorbs. Gambar 4 menunjukkan mikroskopi yang seragam yang dibuat dengan metode pengendapan (ukuran partikelnya seragam dengan diameter sekitar  $0.6\mu\text{m}$ ) yang dilihat dengan menggunakan SEM. [13]

Pengujian selektifitas diperlukan untuk memastikan bahwa metode cukup selektif untuk pengujian obat yang diinginkan. Dari gambar 6 terlihat bahwa jumlah ikatan atenolol dan MIP jauh lebih tinggi (hasil yang diperoleh >90%) dibanding propranolol, pindolol atau alprenolol. Hal ini dapat dijelaskan karena adanya polimerisasi dari larutan yang mengandung kompleks supra-molecular dari monomer fungsional dan template. Dari hasil review beberapa jurnal diperoleh bahwa selektifitas penggunaan monomer dengan template atenolol selektif hanya untuk atenolol. [13]

Dilakukan pula penelitian terhadap pengaruh matriks terhadap pengujian atenolol, Hamayon A.P., et al. 2014 melakukan penelitian terhadap pengaruh matriks terhadap atenolol dengan menggunakan 3 matriks yang berbeda, dimana sampel di spike ke dalam bentuk matriksnya diantaranya tablet, urin dan plasma. Tabel 1 menunjukkan hasil recovery untuk atenolol pada matriks yaitu 89.9% pada plasma darah, 96.0% pada urin, dan 95.3% pada tablet [14]. Warunya B, et. Al.,

2014 telah melakukan pengujian untuk perolehan kembali atenolol yang ditambahkan ke dalam urin dalam beberapa konsentrasi, hasil penelitian menunjukkan bahwa perolehan kembali atenolol dengan penggunaan MIP dengan variasi konsentrasi menunjukkan hasil yang baik yaitu > 90% dengan koefisien korelasi 0,9995 dan nilai LOD dan LOQ masing-masing 2,0 µg/mL dan 6,7 µg/mL (tabel 2) [27]. Perlu digarisbawahi bahwa hasil recovery yang diperoleh di dapat dengan menggunakan monomer yang berbeda, namun dapat dilihat bahwa penggunaan MIP untuk pengujian atenolol di dalam matriks (tablet dan cairan biologi) memberikan hasil perolehan kembali yang tinggi.

## V. Kesimpulan

Molekular imprinting polimer merupakan metode preparasi yang menunjukkan hasil yang selektif dan sensitive terhadap atenolol. Hingga saat ini telah banyak metode pengujian atenolol yang digunakan, Tetapi metode-metode tersebut memiliki beberapa kelemahan seperti biaya yang tinggi, waktu analisis yang lama, dan

sensitivitas serta selektivitas yang rendah. Selain itu pula keberadaan obat dalam senyawa biologis akan mempengaruhi hasil analisis. Dari hasil review, metode molecular imprinting merupakan metode yang efektif digunakan dalam pengujian atenolol di dalam matriks biologi Karena memiliki selektivitas yang tinggi dibandingkan senyawa analognya dan juga memiliki nilai recovery yang tinggi. Sehingga pengujian selanjutnya dapat dilakukan dengan HPLC konvensional.

#### Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada ibu Dr. Aliya Nur Hasanah, M.Si., Apt, selaku dosen pembimbing atas kritik, saran, dan kesediaannya dalam menelaah artikel ini.

#### Daftar Pustaka

1. Antonia Maria Carro-Diaz and Rosa Antonia Lorenzo-Ferreira. *Molecularly Imprinted Polymers for Sample Preparation*. Handbook of Molecularly Imprinted Polymers.
2. Arias, R.; Jimenez, R.M.; Alonso, R.M.; Telez, M.; Arrieta, I.; Flores,

- P.; Ortiz-Lastra, E. *Determination of the  $\beta$ -blocker atenolol in plasma by capillary zone Electrophoresis*. J. Chromatogr. A 2001, 916, 297-304.
3. Argekar, A.P.; Powar, S.G. *Simultaneous determination of atenolol and amlodipine intablets by high-performance thin-layer chromatography*. J. Pharm. Biomed. Anal. 2000, 21, 1137-1142.
4. Arvand, M.; Vejdani, M.; Moghimi, M. *Construction and performance characterization of an ion selective electrode for potentiometric determination of atenolol in pharmaceutical preparations*. Desalination 2008, 225, 176-184.
5. A. Marti'n-Esteban. 2013. *Molecularly-imprinted polymers as a versatile, highly selective tool in sample preparation*. Trends in Analytical Chemistry, Vol. 45, 2013
6. Beltran et. Al., 2010
7. B. Rezaei, S. Mallakpour and O. Rahmanian. 2010. *Application of Molecularly Imprinted Polymer for Solid Phase Extraction and*

- Preconcentration of Hydrochlorothiazide in Pharmaceutical and Serum Sample Analysis.* J. Iran. Chem. Soc., Vol. 7, No. 4, December 2010, pp. 1004-1011.
8. Cervini, P.; Antonio Ramos, L.; Tadeu, E.; Cavalheiro, G. *Determination of atenolol at a graphite-polyurethane composite electrode.* Talanta 2007, 72, 206-209.
9. D'Orazio, G.; Fanali, S. *Use of teicoplanin stationary phase for the enantiomeric resolution of atenolol in human urine by nano-liquid chromatography-mass spectrometry.* J. Pharm. Biomed. Anal. 2006, 40, 539-544.
10. Giuseppe V., Roberta D. S., Lucia M., Maria R. L., Anna S., Sonia S. dan Giuseppe M. 2011. *Molecularly Imprinted Polymers: Present and Future Prospective.* Int. J. Mol. Sci. 2011, 12, 5908-5945
11. Goyal, R.N.; Gupta, V.K.; Oyama, M.; Bachheti, N. *Differential pulse voltammetric determination of atenolol in pharmaceutical formulations and urine using nanogold modified indium tin oxide electrode*” *Electrochemistry Communications.* Electrochem Commun. 2006, 8, 65-70.
12. Goyal, R.N.; Singh, S.P. *Voltammetric determination of atenolol at C60-modified glassy carbon electrodes.* Talanta 2006, 69, 932-937.12.
13. Hennion, 1999. *Solid-phase extraction: method development, sorbents, and coupling with liquid chromatography.* J Chromatogr A. 1999 Sep 24;856(1-2):3-54.
14. Homayon A. P., Elham M., Mohsen A. & Leila H. 2014. *Selective Sorption And Determination Of Atenolol In Pharmaceutical And Biological Samples By Molecular Imprinting Using New Copolymer Beads As Functional Matrix.* Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies

15. H. Yan and K. H. Row. 2006. *Characteristic and Synthetic Approach of Molecularly Imprinted Polymer*. Int. J. Mol. Sci. 2006, 7, 155-178
16. Hongyuan Yan and Kyung Ho Row. 2008. *Molecularly Imprinted Solid-Phase Extraction for Determination of Enrofloxacin and Ciprofloxacin in Chicken Muscle*. Bull. Korean Chem. Soc. 2008, Vol. 29, No. 6 1173
17. Jinyang Y, Xiaoling H, Renyuan S, Shan X. 2011. *Molecularly Imprinted Polymer Microspheres Prepared by Precipitation Polymerization for Atenolol Recognition*. Advanced Materials Research Vols. 148-149 (2011) pp 1192-1198
18. Kevin D. C., Cheng Z., and Jared L. A. 2016. *Sample Preparation for Bioanalytical and Pharmaceutical Analysis*. Anal. Chem. 2016, 88, 11262–11270
19. Mcainsh, J. (1977). *Clinical pharmacokinetics of atenolol*. Postgrad. med. J., 53, (Suppl. 3) 74-78.
20. Mehdi K., Farhad A. 2010. *Computer-assisted design and synthesis of molecularly imprinted polymers for selective extraction of acetazolamide from human plasma prior to its voltammetric determination*.
21. Nikolai, L.N.; McClure, E.L.; MacLeod, S.L.; Wong, C.S. *Stereoisomerquantification of the  $\beta$ -blocker drugs atenolol, metoprolol, and propranolol in wastewaters by chiral high-performance liquid chromatography–tandem massspectrometry*. J. Chromatogr. A 2006, 1131, 103-109.
22. O. Kamp, G. T. Sieswerda and C. A. Visser: *Comparison of Effects on Systolic and Diastolic Left Ventricular Function of Nebivolol Versus Atenolol in Patients With Uncomplicated Essential Hypertension* Am. J. Cardiol. Vol. 92 (2003), p. 334.

23. Rachel W. 2010. *Development and Characterisation of Molecularly Imprinted Suspension Polymers*.
24. Robert J. U., Sarah C. B., Yizhao C., Ripal N. S., dan Ken D. S. 2001. Characterization of Molecularly Imprinted Polymers with the Langmuir-Freundlich Isotherm. *Anal. Chem.* 2001, 73, 4584-4591
25. Sergey dan Anthony, 2006. *Molecular imprinting of polymers*
26. Venkatesh, G.; Ramanathan, S.; Mansor, S.M.; Nair, N.K.; Munavvar, A.S.; Croft, S.L.; Navaratnam, V. *Development and validation of RP-HPLC-UV method for simultaneous determination of buparvaquone, atenolol, propranolol, quinidine and verapamil: A tool for the standardization of rat in situ intestinal permeability studies*. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007, 43, 1546-1551.
27. Warunya B., Hana S., Francisco J. L., Ana M. G. C & Petr S. 2014. *Retention and selectivity of basic drugs on solid-phase extraction sorbents: Application to direct determination of  $\beta$ -blockers in urine*. *Anal Bioanal Chem* (2014) 406:4207–4215
28. Xiao-Shui Li, Gang-Tian Zhu, Yan-Bo Luo, Bi-Feng Yuan, Yu-Qi Feng. 2013. *Synthesis and applications of functionalized magnetic materials in sample preparation*. *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 45, 2013