

ISSN 2337-8433

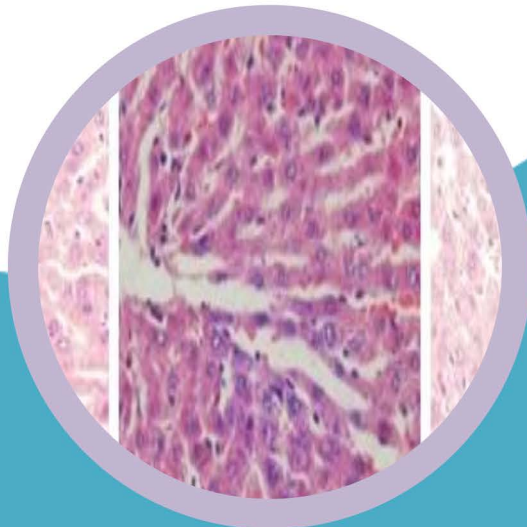
EISSN 2621-4520

Vol. 8, No. 2, September 2020



ACTA PHARMACIAE
INDONESIA

Acta Pharm Indo



Published by:

Pharmacy Department
Jenderal Soedirman University

ACTA PHARMACIAE INDONESIA

DAFTAR ISI

EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL DAUN SIDAGURI (<i>Sida rhombifolia</i> L.) TERHADAP AKTIVITAS ALKALIN FOSFATASE SERUM TIKUS YANG DIINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA	45
Nisa Isneni Hanifa ^{1*} , Wahyu Widyaningsih ²	
EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF GREEN TEA LEAVES (<i>Camellia Sinensis</i>) FOR LOWERING IRON LEVEL IN FERROUS SULFATE INDUCED MALE RATS	53
Hendri Wasito ^{1,2*} , Hanif Nasiatul Baroroh ¹ , Yossi Respa Sandiani ²	
AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN KADAR FLAVONOID TOTAL LEMPUYANG WANGI (<i>Zingiber aromaticum</i> Val.)	61
Sunarto ^{1*} , Nur Amalia Choironi ¹ , Faridah Laeli Syarifah ¹ .	
UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI DAN UJI TOKSISITAS FRAKSI NON POLAR GAL MANJAKANI (<i>Quercus infectoria</i>)	69
Iin Asparinda, Tita Juwitaningsih*	
PROFIL KADAR KOLESTEROL DARAH PASIEN DISLIPIDEMIA TERKAIT WAKTU MINUM OBAT DI FASKES PRIMER PURWOKERTO	80
Ika Mustikaningtias ^{1*} , Laksmi Maharani ¹ , Hening Pratiwi ¹	
UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK METANOL DAN AKUADES DAUN GANITRI (<i>Elaeocarpus ganitrus</i> Roxb.) TERHADAP BAKTERI STREPTOCOCCUS MUTANS	89
Naelaz Zukhruf Wakhidatul Kiromah*, Wahyu Rahmatulloh	
SYSTEMATIC REVIEW EFEKTIVITAS FIBRINOLITIK PADA PASIEN STEMI	101
Anindya Widyasari Ekasuci ^{1*} , Laksmi Maharani ² , Dewi Latifatul Ilma	

Artikel Penelitian

Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) terhadap Aktivitas Alkalin Fosfatase Serum Tikus yang diinduksi Karbon Tetraklorida

Hepatoprotective Activity of Ethanolic Extract of *Sida rhombifolia* L. Leaf in CCl₄-induced Rats

Nisa Isneni Hanifa^{1*}, Wahyu Widyaningsih²

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Jl Majapahit No.62, Kota Mataram, NTB 83115, Indonesia

² Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Jl. Prof. DR. Soepomo, Kota Yogyakarta, DI Yogyakarta 55164, Indonesia

*E-mail: nisa.isneni.hanifa@unram.ac.id

Abstrak

Hati merupakan organ yang berperan dalam sistem pertahanan dan metabolik tubuh. Hati dapat mengalami penurunan fungsi fisiologi dan bahkan mengalami kerusakan. Penyebab utama kerusakan jaringan hati adalah stres oksidatif. Daun sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) dilaporkan memiliki kandungan senyawa fenol dan flavonoid yang berperan sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun sidaguri terhadap aktivitas enzim alkalin fosfatase (ALP) serum tikus yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄). Metode penelitian yang digunakan adalah eksperimental dengan desain kelompok kontrol. Empat kelompok tikus diberi perlakuan CMC-Na serta ekstrak daun sidaguri dosis 25, 50 dan 100 mg/kgBB selama 21 hari, lalu diinduksi karbon tetraklorida (dosis 1 ml/kgBB) i.p. satu jam setelah diberi sampel uji. Terdapat satu kelompok kontrol tanpa induksi karbon tetraklorida. Semua tikus pada kelompok ditentukan aktivitas ALP serum pada hari 22. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga dosis ekstrak etanol daun sidaguri dapat memproteksi hati dari senyawa toksik. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun sidaguri dosis 25, 50, dan 100 mg/kgBB memiliki efek hepatoprotektif.

Kata kunci: hepatoprotektif, alkalin fosfatase, daun sidaguri

Abstract

The liver is an organ that plays a role in the body's defense and metabolic systems. The liver can experience a decline in physiological function and even experience damage. Oxidative stress is the main cause of liver damage. *Sida rhombifolia* L. has known contain phenol and flavonoid compounds which act as antioxidants. The aim of this study was to determine the

hepatoprotective effect of the ethanol extract of sidaguri leaf on Alkaline Phosphatase (ALP) activity of rats serum has been induced by carbon tetrachloride (CCl₄). This is an experimental study with a control group design. Four groups of rats were treated with CMC-Na and sidaguri leaf extract (25, 50 and 100 mg/kg b.w daily) for 21 days, then induced with CCl₄ (dose 1 ml/kg b.w) i.p. one hour after being given the test sample. There is one control group without CCl₄ induction. All rats in the group were determined for serum ALP activity on day 22. The test results show that three doses of the extract can protect the liver from toxic compounds. From these results, it can be concluded that ethanolic extract of *Sida rhombifolia* leaf at doses of 25, 50 and 100 mg/kg b.w. daily can protect the liver from oxidative stress.

Keywords: hepatoprotective, Alkaline phosphatase, *Sida rhombifolia* L.

PENDAHULUAN

Hati merupakan organ metabolik, sekretorik, dan imunologik. Semua substansi biologis, baik makanan, obat, toksin, dan zat yang diproduksi oleh tubuh dimetabolisme di hati. Bersama dengan ginjal, hati bertindak sebagai sistem detoksifikasi metabolik. Namun, organ hati dapat berfungsi secara optimal jika organ tersebut dalam keadaan baik dan cukup nutrisi. Ketika terdapat banyak toksin dalam tubuh, organ hati dan ginjal tidak dapat berfungsi secara optimal dan tubuh mulai menyimpan toksin dalam jaringan (Corwin, 2009).

Kerusakan sel hati dapat disebabkan oleh adanya stress oksidatif dan inflamasi. Faktor stress oksidatif terjadi karena ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan di dalam tubuh. Salah satu model eksperimental yang sering digunakan untuk menginduksi kerusakan hati adalah pemberian karbon tetraklorida (CCl₄). Di dalam hati, CCl₄ akan dimetabolisme oleh sitokrom P450 membentuk radikal bebas triklorometil dan *reactive oxygen species* (ROS). Metabolit ini akan memicu reaksi lipid peroksidasi pada membran plasma dan menyebabkan nekrosis pada sel hati (Wahid *et al.*, 2016).

Adanya aktivitas enzim hati dalam darah, salah satunya Alkaline fosfatase (ALP). Peningkatan aktivitas enzim ini dalam darah mengindikasikan adanya kebocoran seluler dan hilangnya fungsi integritas dari membran plasma sel hati (Shah *et al.*, 2010). Sejauh ini, pilihan terapi obat yang tersedia untuk mencegah kerusakan liver dan membantu regenerasi sel hati masih terbatas, sehingga penelitian untuk menemukan agen hepatoprotektif dari bahan alam penting untuk dilakukan (Gulati *et al.*, 2018), salah satunya adalah ekstrak tumbuhan. Potensi kekayaan flora di Indonesia perlu diungkap kemampuan dan efektivitasnya dalam memperbaiki fungsi hati.

Agen hepatoprotektif adalah senyawa yang mampu melindungi bahkan memperbaiki kerusakan jaringan hati yang disebabkan oleh senyawa toksik. Beberapa mekanisme hepatoprotektor antara lain dengan mendetoksifikasi senyawa toksik menggunakan antioksidan baik eksogen dan endogen, meningkatkan regenerasi sel hati, imunostimulan, dan antiinflamasi (Madrigal-santillán *et al.*, 2014).

Herba sidaguri adalah salah satu tanaman obat yang memiliki banyak manfaat. Daun sidaguri diketahui mengandung senyawa fenolik, flavonoid, glikosida, alkaloid, dan tanin (Dhalwal *et al.*, 2007). Kandungan senyawa fenolik dan flavonoid dalam ekstrak tumbuhan telah diketahui bertanggungjawab pada aktivitasnya sebagai antioksidan (Hanifa *et al.*, 2016). Ekstrak etanol daun sidaguri menunjukkan aktivitas antioksidan pada berbagai uji dengan perbandingan asam askorbat, BHA, dan tokoferol asetat (Dhalwal *et al.*, 2007; Narendhirakannan dan Limmy, 2010). Selain itu, Dhalwal *et al.*, (2006) menunjukkan bahwa ekstrak air akar tanaman sidaguri memiliki aktivitas hepatoprotektif terhadap tikus yang diinduksi dengan tioasetamid dan alil alkohol. Penelitian yang dilakukan Poojari *et al.*, (2009) menunjukkan bahwa ekstrak biji sidaguri memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor. Khasiat hepatoprotektor dan aktivitas antioksidan yang dimiliki sidaguri ini diharapkan dapat menjadi alternatif antioksidan alami untuk melindungi hati dari kerusakan yang disebabkan oleh senyawa toksik. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun sidaguri dalam melindungi hati akibat pemberian CCl_4 yang dilihat dari aktivitas ALP serum tikus.

BAHAN DAN METODE

Ekstraksi daun sidaguri

Daun sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) diperoleh dari Merapi Farma, Sleman, Yogyakarta dan dideterminasi di Laboratorium Ilmu Alam Fakultas MIPA Universitas Ahmad Dahlan. Sebanyak 3 kg daun sidaguri dikeringkan di bawah sinar matahari dengan ditutup kain hitam. Daun kering dihaluskan hingga diperoleh 989 g serbuk kering. Tiap 350 g serbuk kering dimaserasi dengan 2 liter etanol 96% selama 2 hari. Maserat disaring dengan kain flanel kemudian diuapkan di atas penangas air hingga diperoleh ekstrak etanol daun sidaguri.

Pembuatan larutan induksi CCl_4

Larutan dibuat dengan mencampurkan CCl_4 dan minyak zaitun dengan perbandingan 1:1 (Ranawat *et al.*, 2010).

Uji efek hepatoprotektif

Sebanyak 25 ekor tikus putih galur SD (*Sprague Dawley*) umur 1,5 bulan dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor. Kelompok I (normal), hewan uji hanya diberi perlakuan makan dan minum dari awal sampai akhir percobaan (hari ke 1 sampai 21). Kelompok II (kontrol), hewan uji diberi suspensi CMC-Na 1% secara peroral dan CCl_4 dengan dosis 1 ml/kgBB secara intra peritoneal 1 jam setelah perlakuan terakhir. Kelompok III, hewan uji diberi suspensi ekstrak etanol daun sidaguri dengan dosis 25 mg/kgBB secara peroral dan CCl_4 dosis 1 ml/kgBB secara intra peritoneal 1 jam setelah perlakuan terakhir. Kelompok IV, hewan uji diberi suspensi ekstrak etanol daun sidaguri dengan dosis 50 mg/kgBB secara peroral dan CCl_4 dosis 1 ml/kgBB secara intra peritoneal 1 jam setelah perlakuan terakhir. Kelompok V, hewan uji diberi suspensi ekstrak etanol daun sidaguri dengan dosis 100 mg/kgBB secara peroral dan CCl_4 dosis 1 ml/kgBB secara intra peritoneal 1 jam setelah perlakuan terakhir.

Semua kelompok diberi pakan BR II pellet (Japfa Comfeed Indonesia) dan minum ad libitum. Kelompok II, III, IV dan V diberi perlakuan selama 21 hari pada jam yang relatif sama. Pada hari ke 21, semua kelompok tikus kecuali kelompok I, diinduksi CCl₄ dengan dosis 1 ml/kgBB secara intra peritoneal satu jam setelah diberi sampel uji untuk mengetahui efek kerusakan hatinya.

Dua puluh empat jam setelah induksi CCl₄, tikus dipuasakan, kemudian dikorbakan dengan cara dislokasi tulang leher untuk dibedah dan diambil darahnya di vena porta hepatica. Sampel darah didiamkan 30 menit kemudian disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 4000 rpm untuk mendapatkan serum.

Penentuan aktivitas ALP

Aktivitas ALP ditetapkan dari serum darah berdasarkan reaksi enzimatik menggunakan reagen kit ALP (Sclavo Diagnostic International, Italia) yang dibaca pada panjang gelombang 405 nm dan suhu inkubasi 37°C dengan menggunakan alat Biochemistry analyzer (Caretium NB-201, Shenzhen Kaite Bio-Medical Electronics Technology).

Analisis data

Hasil diekspresikan sebagai rerata \pm standar deviasi (SD). Aktivitas ALP dari masing-masing kelompok dianalisis statistik parametrik yaitu analisis varian (ANOVA) satu jalur yang kemudian dilanjutkan dengan uji Post Hoc-LSD. Nilai signifikansi kurang dari 0,05 dianggap berbeda secara signifikan (SPSS for Windows versi 15, IBM).

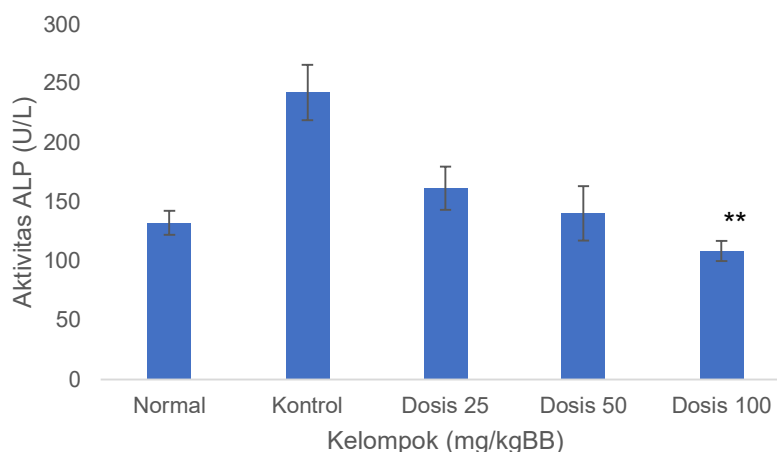
HASIL

Ekstraksi daun sidaguri

Proses maserasi 989 g serbuk kering daun sidaguri menghasilkan ekstrak etanol daun sidaguri sebanyak 60,59 g. Nilai rendemen ekstrak etanol daun sidaguri yang diperoleh sebesar 6,13%.

Uji efek hepatoprotektif

Efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun sidaguri dilihat dari nilai aktivitas ALP serum tikus putih galur Sprague Dawley yang telah diinduksi CCl₄. Nilai aktivitas ALP kelompok normal jika dibandingkan dengan kontrol menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hal ini membuktikan pemberian CCl₄ pada tikus mampu meningkatkan aktivitas ALP serum. Tikus yang diberi pra-perlakuan dengan ekstrak etanol daun sidaguri dosis 25, 50, dan 100 mg/kgBB menunjukkan penurunan signifikan aktivitas ALP serum dari kelompok kontrol (Gambar 1).



Gambar 1. Perlakuan ekstrak etanol daun sidaguri menurunkan aktivitas ALP serum tikus yang diinduksi CCl₄. Aktivitas enzim diukur pada hari 22 (pasca perlakuan) dengan Biochemistry analyzer. Nilai aktivitas ALP disajikan dalam rerata \pm SD (n=3). Tanda bintang menunjukkan nilai signifikansi uji Post-Hoc LSD, *p < 0,05 terhadap kelompok normal; **p < 0,005 terhadap kelompok kontrol.

PEMBAHASAN

Kerusakan hati akibat induksi CCl₄ terlihat dari aktivitas ALP kelompok kontrol yang meningkat dan berbeda signifikan dibanding kelompok normal (p = 0,000). Pada ketiga kelompok pra-perlakuan dengan ekstrak etanol daun sidaguri, aktivitas ALP serum lebih rendah dan berbeda signifikan dibanding kelompok kontrol (p = 0,000). Aktivitas enzim SGPT dan SGOT juga meningkat setelah induksi CCl₄ pada kelompok kontrol, dan pemberian ekstrak etanol daun sidaguri menunjukkan aktivitas enzim SGPT dan SGOT yang lebih rendah dibanding kelompok kontrol (Irham dan Widyarningsih, 2017). Ketiga dosis ekstrak etanol daun sidaguri memiliki fungsi preventif terhadap hepar dari adanya senyawa toksik yaitu karbon tetraklorida (CCl₄). Kemampuan ekstrak etanol daun sidaguri dalam menurunkan aktivitas ALP serum tikus semakin meningkat sebanding dengan semakin besarnya dosis pemberian suspensi ekstrak etanol daun sidaguri.

Model hewan tikus yang diinduksi CCl₄ telah sering digunakan untuk meneliti mekanisme kerusakan hati akut dan kronis, tergantung dosis dan frekuensi injeksi yang digunakan. Berdasarkan efek kerusakan hepatoseluler CCl₄, model ini juga telah banyak digunakan sebagai model terbaik untuk mengidentifikasi agen hepatoprotektif. Penelitian oleh Wahid *et al.* (2016) berhasil meningkatkan aktivitas ALP dalam darah menggunakan CCl₄ dosis 0,8 ml/kgBB i.p 2 kali per minggu selama 9 minggu untuk menginduksi kerusakan hati kronis. CCl₄ dimetabolisme oleh CYP2E1, CYP2B, dan CYP3A untuk membentuk radikal bebas triklorometil (CCl₃^{*}) yang dapat bereaksi dengan oksigen membentuk radikal triklorometil peroksi (CCl₃OO^{*}), sebuah spesies yang sangat reaktif, menghasilkan kondisi stres oksidatif. CCl₃OO^{*} menginisiasi terjadinya reaksi peroksidasi lipid menyebabkan kerusakan membran sel dan penyakit liver (Simeonova *et al.*, 2014).

Aktivitas enzim hati pada serum digunakan sebagai biomarker penting dalam menilai keparahan kerusakan hepatoseluler. Peningkatan kadar enzim serum menunjukkan hilangnya integritas struktural sel hati, karena secara normal enzim ini berada pada sitoplasma sel hati (Wahid *et al.*, 2016). *Serum glutamate oxaloacetate transaminase* (SGOT), *Serum glutamate pyruvate transaminase* (SGPT), dan serum *alkaline phosphatase* (ALP) adalah parameter yang umum dianalisis dari serum pada semua model hepatoprotektif. Aktivitasnya dalam darah akan meningkat pada pasien dengan akut nekrosis hepatis, hepatitis, dan induksi obat maupun CCl₄ (Delgado-Montemayor *et al.*, 2015; Gulati *et al.*, 2018).

Tubuh memiliki mekanisme untuk melawan stres oksidatif yang disebabkan oleh CCl₄ dengan bantuan antioksidan endogen atau antioksidan eksogen. Salah satu sumber antioksidan adalah tanaman yang mengandung senyawa polifenol dan flavonoid (Fernando dan Soysa, 2014), seperti sidaguri (Mah *et al.*, 2017). Efek hepatoprotektif sidaguri telah dibuktikan oleh Dhalwal *et al.* (2006), dimana ekstrak air akar sidaguri dapat melindungi kerusakan hati akibat induksi tioasetamid dan alil alkohol. Ramadoss *et al.* (2012) membuktikan bahwa ekstrak etanol herba sidaguri dapat mencegah kerusakan hati. Aktivitas enzim SGPT, SGOT, dan ALP yang rendah dan berbeda signifikan dengan kelompok kontrol yang diinduksi parasetamol, menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba sidaguri dapat memproteksi hati dari kerusakan. Penelitian kami sebelumnya membuktikan bahwa ekstrak etanol daun sidaguri dapat melindungi hepar berdasarkan parameter rasio berat hepar, dan aktivitas enzim SGPT serta SGOT (Irham & Widyaningsih, 2017).

Sidaguri diketahui memiliki kandungan senyawa tanin, fenolik, kumarin (*scopoletin*, *scoporone*), alkaloid indokuinolin (quindolinone, quindoline, *cryptolepinone*, garam *cryptolepine*), glikosida steroid (*sitosterol-3-O-β-D-glucopyranoside*, *stigmasterol-3-O-β-D-glucopyranoside*), dan flavonoid (*acacetin*, *kaempferol*) (Chaves *et al.*, 2013, 2017; Dhalwal *et al.*, 2007). Normalisasi aktivitas enzim hati dalam serum mengindikasikan stabilisasi membran plasma oleh adanya aktivitas antioksidan senyawa dalam ekstrak etanol daun sidaguri yang memblokir efek metabolit radikal bebas yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan sel hati.

SIMPULAN

Ekstrak etanol daun sidaguri dengan dosis 25, 50, dan 100 mg/kgBB menunjukkan efek hepatoprotektif yang potensial dilihat dari penurunan aktivitas ALP serum tikus yang diinduksi CCl₄. Kelemahan pada penelitian ini adalah belum melakukan uji kadar fenolik dan flavonoid total, serta uji aktivitas antioksidan untuk menemukan korelasi antara kadar senyawa fenolik dan flavonoid total terhadap aktivitas antioksidan dan efek hepatoprotektifnya.

REFERENSI

- Chaves, O. S., Gomes, R. A., De Andrade Tomaz, A. C., Fernandes, M. G., Das Graças Mendes, L., De Fátima Agra, M., & De Souza, M. D. F. V., 2013. Secondary metabolites from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and the vasorelaxant activity of cryptolepinone. *Molecules*, 18(3), 2769–2777. <https://doi.org/10.3390/molecules18032769>
- Chaves, O. S., Teles, Y. C. F., De Oliveira Monteiro, M. M., Mendes Junior, L. D. G., De Fátima Agra, M., De Andrade Braga, V., & De Souza, M. D. F. V., 2017. Alkaloids

- and phenolic compounds from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and vasorelaxant activity of two indoquinoline alkaloids. *Molecules*, 22(1). <https://doi.org/10.3390/molecules22010094>
- Corwin, E. J., 2009. *Buku saku patofisiologi*. (N. B. Subekti, E. K. Yudha, E. Wahyuningsih, D. Yulianti, & P. E. Karyuni, Eds.) (Ed.3). Jakarta: EGC.
- Delgado-Montemayor, C., Cordero-Pérez, P., Salazar-Aranda, R., & Waksman-Minsky, N., 2015. Models of hepatoprotective activity assessment. *Medicina Universitaria*, 17(69), 222–228. <https://doi.org/10.1016/j.rmu.2015.10.002>
- Dhalwal, K., Deshpande, Y. S., & Purohit, A. P., 2007. Evaluation of in vitro antioxidant activity of *Sida rhombifolia* (L.) Ssp. retusa (L.). *Journal of Medicinal Food*, 10(4), 683–688. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.129>
- Dhalwal, K., Shinde, V., Mahadik, K. R., & Kadam, S. S., 2006. Hepatoprotective activity of *Sida rhombifolia* ssp. retusa against thioacetamide and allyl alcohol intoxication in rats. *Pharmacologyonline*, 3, 259–266.
- Fernando, C. D., & Soysa, P., 2014. Total phenolic, flavonoid contents, in-vitro antioxidant activities and hepatoprotective effect of aqueous leaf extract of *Atalantia ceylanica*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 395. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-395>
- Gulati, K., Reshi, M. R., Rai, N., & Ray, A., 2018. Hepatotoxicity: its mechanisms, experimental evaluation and protective strategies. *American Journal of Pharmacology*, 1(1), 1–9.
- Hanifa, N. I., Rumiayati, R., Sismindari, S., & Fakhruddin, N., 2016. Cytoprotective and antioxidant effects of ethanolic extract of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) and carrot (*Daucus carota* L.). In *AIP Conference Proceedings*, 1755, 030004. American Institute of Physics Inc. <https://doi.org/10.1063/1.4958475>
- Irham, L. M., & Widyaningsih, W., 2017. Aktifitas hepatoprotektif ekstrak etanol daun sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) dilihat dari rasio berat hepar, nilai SGPT-SGOT, dan histopatologi hepar pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi CCl₄. *Media Farmasi*, 14(1), 61–76. <https://doi.org/10.12928/MF.V14I1.9826>
- Madrigal-santillán, E., Madrigal-bujaidar, E., Álvarez-gonzález, I., Sumaya-martínez, M. T., Gutiérrez-salinas, J., Bautista, M., & Morales-gonzález, J. A., 2014. Review of natural products with hepatoprotective effects. *World Journal of Gastroenterology*, 20(40), 14787–14804. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14787>
- Mah, S. H., Teh, S. S., & Ee, G. C. L., 2017. Anti-inflammatory, anti-cholinergic and cytotoxic effects of *Sida rhombifolia*. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 920–928. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1285322>
- Narendhirakannan, R. T., & Limmy, T. P., 2010. In vitro antioxidant studies on ethanolic extracts of leaf, stem and root of *Sida rhombifolia* L. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 1(2). Retrieved from <https://ijpbs.net/abstract.php?article=NTAz>
- Poojari, R., Gupta, S., Maru, G., Khade, B., & Bhagwat, S., 2009. *Sida rhombifolia* ssp. retusa seed extract inhibits DEN induced murine hepatic preneoplasia and carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 10(6), 1107–1112.
- Ramadoss, S., Kannan, K., Balamurugan, K., Jeganathan, N. S., & Manavalan, R., 2012. Evaluation of hepato-protective activity in the ethanolic extract of *Sida rhombifolia* Linn. against paracetamol-induced hepatic injury in albino rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3(1), 497–502.
- Ranawat, L., Bhatt, J., & Patel, J., 2010. Hepatoprotective activity of ethanolic extracts of bark of *Zanthoxylum armatum* DC in CCl₄ induced hepatic damage in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 127, 777–780. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.10.019>
- Shah, V. N., Shah, M. B., & Bhatt, P. A., 2010. In vivo and in vitro antioxidant and hepatoprotective effects of classical ayurvedic formulation punarnavashtak kwath against ethanol induced hepatotoxicity. *Pharmacognosy Journal*, 2(16), 43–52. [https://doi.org/10.1016/S0975-3575\(10\)80049-5](https://doi.org/10.1016/S0975-3575(10)80049-5)
- Simeonova, R., Kondeva-Burdina, M., Vitcheva, V., & Mitcheva, M., 2014. Some in vitro/in vivo chemically-induced experimental models of liver oxidative stress in rats. *BioMed Research International*, 2014, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/706302>

Wahid, A., Hamed, A. N., Eltahir, H. M., & Abouzied, M. M., 2016. Hepatoprotective activity of ethanolic extract of *Salix subserrata* against CCl₄-induced chronic hepatotoxicity in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(263), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1238-2>

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada Direktorat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan yang telah memberikan bantuan dana penelitian.

KONTRIBUSI PENULIS

NIH berperan dalam mengumpulkan data, membuat naskah dan analisis statistik. **WH** berperan dalam membuat konsep dan rancangan. Semua penulis berkontribusi dalam merancang penelitian, interpretasi data dan menyetujui versi akhir naskah.



Akses Terbuka Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.

© The Author(s) 2020

Research Article

Effect of Ethanol Extract of Green Tea Leaves (*Camellia Sinensis*) for Lowering Iron Level in Ferrous Sulfate Induced Male Rats

Hendri Wasito^{1,2*}, Hanif Nasiatul Baroroh¹, Yossi Respa Sandiani²

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Jenderal Soedirman University, Jl Dr. Soeparno Karangwangkal, Purwokerto, Central Java, 53123, Indonesia

² Analytical Chemistry for Pharmaceutical and Health Research Group, Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Jenderal Soedirman University, Jl Dr. Soeparno Karangwangkal, Purwokerto, Central Java, 53123, Indonesia

*E-mail: hendri.wasito@unsoed.ac.id

Abstract

Green tea (*Camellia sinensis*) has developed potentially as a natural agent for iron overload in therapy of thalassemia. The purpose of this research was to observe the ability of ethanol extract of green tea as a natural iron chelating agent in animal iron overload model. Ethanol extract of green tea leave (GTLE) was prepared by maceration using 75% ethanol. Sprague-Dawley male rats were divided into three groups (5 rats each), a normal control group (group I) received daily p.o. of deionized water, the iron overload group received 100 g/Kg BW (group II) of GTLE that given two hours before ferroussulfate 0.5 g/Kg BW administrations and the last group (group III) received only 0.5 g/Kg BW of ferrous sulfate. GTLE and ferrous sulfate were given orally every 24 hours for 30 days. At the end of the experimental period, rat blood serum samples were collected. Iron content and alanine aminotransferase (ALT) levels were measured using a spectrophotometer followed by observing the histologic preparation of rat liver organ. The results showed that administration of green tea leaves ethanolic extract of 100 g/Kg BW was able to keep down iron and ALT levels in the rat blood to a normal level.

Keywords: Green tea; histopathology; iron-overload; rat model; liver

INTRODUCTION

One of the therapy management for patients with thalassemia is performing blood transfusions to maintain haemoglobin levels within normal levels (Choudhry, 2017; de Dreuzy *et al.*, 2016). Excessive iron levels or commonly known as iron overload, are happened due to the influence of blood transfusion. This therapy which done repeatedly will lead to iron overload in the form of hemosiderosis; siderosis myocardium often plays a role in early death of patient with thalassemia (Berdoukas *et al.*, 2015; Saito, 2014; Saito and Hayashi, 2015). It can be reduced by providing an iron-chelating agent that does not settle into various organs and tissues and easy to be excreted. An iron overload condition can cause dysfunction of multiple organs of the body. One of them is the liver. Liver is the main organ that is disturbed due to iron overload because it is the primary storage organ of iron and a place of iron metabolism. Chronic accumulation of iron causes plasma transferrin to become saturated with iron which may later lead to damage to the liver (Kumfu *et al.*, 2016; Saito, 2014; Sikorska *et al.*, 2016; Verlhac *et al.*, 2015).

Tea is the most famous and favorite beverage in the worldwide (Yang *et al.*, 2014). Tea was made from young shoots of the tea plant. Green tea (*Camellia sinensis*) is known as a drink that has many benefits for health and widely consumed by the people in the world (Hirun and Roach, 2011; Wardani *et al.*, 2016). Daily consumption of more cups of tea could protect against some chronic diseases in individuals (Henning *et al.*, 2003). The main compounds in green tea are catechins and other polyphenol compounds. Catechins in the tea proven to minimize oxidation of the fatty tissue's ability in order to chelating of iron and copper, which catalyze the structure of free radicals (Chander *et al.*, 2005).

Flavonoid of catechin in the tea could be chelating the iron and it have anti-inflammatory activity to protect neuronal death in neurological disease research and animal cells (Mandel *et al.*, 2005). It inhibits the activity and neutrophil release of matrix metalloproteinase-9 that have been shown to prevent or treat chronic inflammatory diseases (Kim-Park *et al.*, 2016). The content of polyphenols in tea can be extracted and expected to as a chelating agent of iron in the body. The tea leaf extract is used as alternative medicine and more convenient to be used for lower levels of iron in patients with thalassemia. The previous study in iron-overloaded experimental rats showed that green tea reduced iron overloads and regulated serum hepcidin levels as well as improving liver fibrosis (Al-Basher, 2017). This research was conducted to develop a green tea (*Camellia sinensis*) as a natural agent to overcome iron overload by evaluating other parameters regarding iron level in blood serum, alanine aminotransferase levels, and histologic preparation of rat liver organ. Therefore, scientific findings can support the use of green tea in the future as supportive therapy to overcome iron overload.

METHODOLOGY

Animal model

The animals that used as an iron overload model were sixty days old *Sprague-Dawley* male rats (*Rattus norvegicus*) with the weight of 120-170 grams. The animals were obtained from the Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia. All procedures performed in this

studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the practice at which the studies were conducted. Animals were treated with compliance and conditioned for one week before treatment. Animals were given standard pellet diet and water *ad libitum*.

Materials

Green tea leaves were harvested from a tea plantation in Bandung, Indonesia in the *dry season* that spans from April to September. The leaves then determined at Taxonomy Laboratory, Faculty of Biology, Jenderal Soedirman University, Purwokerto, Indonesia. Ethanolic extract of green tea leaves (GTLE) was prepared by the maceration procedure using 75% ethanol (Bratachem, Purwokerto). The macerate was concentrated using a rotary evaporator. Ferrous sulfate for iron overload induction was obtained from Merck, Germany. Iron FS Feren reagent diagnostic (DyaSys, German) and Fluitest GPT ALT diagnostic reagent (Analyticon, German) were used for quantification of iron content and alanine aminotransferase (ALT) in rat blood serum samples respectively and both of them measured using spectrophotometer (Mapada, China). Deionized water (Bratachem, Purwokerto) was used as the solvent of ferrous sulfate. Sodium Carboxymethyl Cellulose (CMC-Na) (E. Merck, Germany) was used as a suspending agent of GTLE.

Experimental design

Iron overload rat model was performed and adopted from Pari *et al.* with modified some parameters (Pari *et al.*, 2014). Male rats were divided into three groups, each group consisting of five animals. The group I was given deionized water as a normal control group. The iron overload group received 100 g/Kg BW (group II) of GTLE that given two hours before ferrous sulfate 0.5 g/Kg BW administrations, and the last group (group III) received only 0.5 g/Kg BW of ferrous sulfate. GTLE and ferrous sulfate were given orally every day for 30 days. At the end of the experimental period, rat blood serum samples were collected, and iron content was measured by spectrophotometer at a wavelength of 595 nm and deionized water as a blank. Alanine aminotransferase (ALT) levels as a marker of hemosiderosis in the liver were also measured using spectrophotometer at 340 nm. The rat liver organ for each group was also observed by making histologic preparations with hematoxylin and eosin (HE) staining. Data analysis of iron and ALT levels were done statistically by *ANOVA* ($p < 0.05$) and *Tukey HSD* test, while histopathological data of liver was done descriptively.

RESULT AND DISCUSSION

Iron is absorbed in the colon through the duodenum and ileum (Saito, 2014). When it absorbed, it will be channeled to the body and passed to the blood vessels. Measurements of serum iron levels in the blood of rats were performed using a reagent kit of Iron FS ferene. Iron bound to transferrin is released in an acidic medium as ferric iron than reduced to ferrous iron in the presence of ascorbic acid. The iron concentration can be measured by spectrophotometer based on ferrous iron forms a blue complex with ferene. The intensity of the blue color that formed will be proportional to the concentration of the iron so that by comparing with known standards iron levels, it will be known the iron levels in the serum sample. The intensity of the blue color formed was observed at a wavelength of 595 nm, which is the maximum wavelength of the system.

The mean of iron concentration levels in the blood serum of rats after treated for 30 days can be seen in Figure 1. Results of iron levels measurement after treatment in rats based on a statistical calculation of *Kolmogorov-Smirnov* showed that data were normally distributed and using *ANOVA* test ($p < 0.05$) showed that iron value from all of three groups has not a significant difference. Nevertheless, rats were fed a ferrous sulfate at a dose of 0.5g/kg BW have a higher iron content than the control group that was given deionized water during treatment, this result suggests that the administration of ferrous sulfate at a dose of 0.5g/kg BW for 30 days was able to increase the iron level in the blood. Rats on a diet of iron for 30 days with ferrous sulfate and also GTLE with a dose of 100 g/kg BW was able to keep down the iron levels to normal conditions.

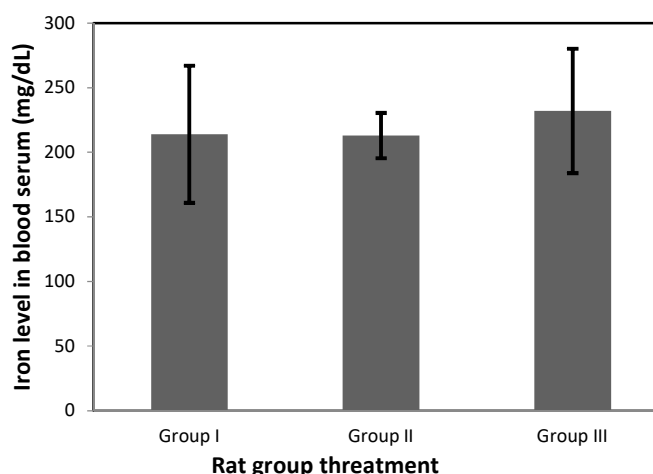


Figure 1. The iron level [mg/dL] in rat blood serum samples treated with iron overload and GTLE. Rats were divided into three groups, (Group I) deionized water as a normal control group; (Group II) 0.5 g/Kg BW ferrous sulfate + 100g/Kg BW GTLE; (Group III) 0.5 g/Kg BW ferrous sulfate.

The iron in the blood binds to transferrin then transferred and stored to the liver and spleen in the form of ferritin and hemosiderin. Excess iron in the body causes hemosiderin to accumulate in the liver, heart, and spleen tissue that can cause hemosiderosis that can damage the liver (Kumfu *et al.*, 2016; Saito, 2014). ALT levels are used as a marker of hemosiderosis and liver damage due to iron toxicity. Results of ALT levels measurement after treatment in rats are presented in Figure 2. Based on the statistical calculation of *Kolmogorov-Smirnov* showed that data were normal distributed and using *ANOVA* test ($p < 0.05$) showed that ALT value from all of three groups has a significant difference. *Tukey HSD* test results of ALT Group I and Group II levels were significantly different ($p < 0.05$) with Group III. In addition, ALT levels of Group I and Group II showed no significant difference ($p < 0.05$). These results demonstrated that the administration of ferrous sulfate could increase ALT levels in rat and GTLE prevent ALT levels to the normal group. These results in accordance with the previous research (Crespy and Williamson, 2004) which also proves that consuming green tea will decrease the concentration of enzyme marker of liver damage such as aspartate aminotransferase, alanine transfer, and ferritin.

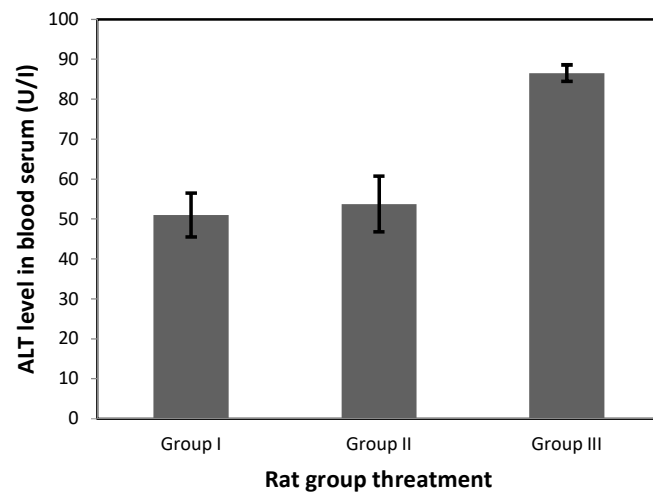


Figure 2. The ALT level [U/l] in rat blood serum samples treated with iron overload and GTLE. Rats were divided into three groups, (Group I) deionized water as a normal control group; (Group II) 0.5 g/Kg BW ferrous sulfate + 100g/Kg BW GTLE; (Group III) 0.5 g/Kg BW ferrous sulfate.

Observation of liver histopathology performed after 30 days of treatment. The results of histopathological examination of the liver in this study illustrated that each group was found no histopathological changes in rat liver (Figure 3). This outcome indicates the administrating of ferrous sulfate has not shown significant liver damage, but from observations of iron and ALT levels seems to be demonstrated iron overload condition on the rats.

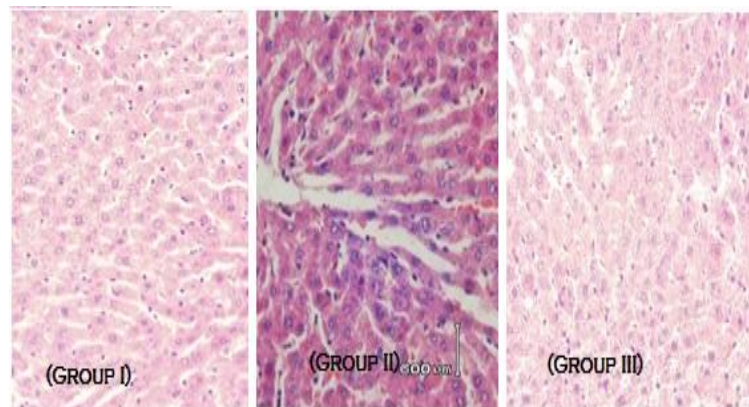


Figure 3. The liver histology observation using *HE* staining that treated with iron overload and GTLE. Rats were divided into three groups, (Group I) deionized water as a normal control group; (Group II) 0.5 g/Kg BW ferrous sulfate + 100g/Kg BW GTLE; (Group III) 0.5 g/Kg BW ferrous sulfate.

This study showed that administration of GTLE to the rats that fed a diet of excess iron in the form of ferrous sulfate with a dose of 0.5 g/kg BW for 30 days could make restoring the iron levels and the ALT concentration in the blood to normal value. Flavonoids in the form of catechin of green tea were

potentially chelate the iron in the blood and also have the anti-inflammatory activity to protect neuronal death in neurological disease and animal cells (Mandel *et al.*, 2005). Other research described that the administration of black tea to rats for 60 days could increase the activity of antioxidant and liver microsomes. Microsomal have a role in protecting fats from peroxidation stimulated by metal ions (Chander *et al.*, 2005). The tea diet in rats by the administration for ten days have better activity than on diet tannins in absorbing of iron. The content of polyphenols in tea can be extracted and is expected as a chelating agent of iron in the body (Kim *et al.*, 2004).

Other research reported that green tea improved iron overload-induced hepatotoxicity, oxidative stress and apoptosis in rat liver (Al-Basher, 2017), effectively inhibited the deposition of hepatic iron (Saewong *et al.*, 2010), induced hepcidin expression to inhibit iron absorption in duodenal (Upanan *et al.*, 2015), reduced plasma non-transferrin-bound iron concentration (Srichairatanakool *et al.*, 2006), and decreased nonheme-iron absorption (Samman *et al.*, 2001). This research findings support previous studies of green tea as a natural agent to overcome iron overload by evaluating other parameters regarding not only iron and ALT level in blood serum but also histological of the liver organ in the rat.

CONCLUSION

GTLE at a dose of 100 g/Kg BW was able to keep down iron and ALT to normal level although not in significant levels in the rat blood serum that intake of an iron excess of ferrous sulfate. Therefore, GTLE has potentially used as natural agent therapy to slightly lowering ferrous sulfate induced male rats.

REFERENCE

- Al-Basher, G. I., 2017. Green tea activity and iron overload induced molecular fibrogenesis of rat liver. *Saudi J. Biol. Sci.* <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.08.007>
- Berdoukas, V., Coates, T.D., & Cabantchik, Z. I., 2015. Iron and oxidative stress in cardiomyopathy in thalassemia. *Free Radic. Biol. Med.*, 88, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.019>
- Chander, R., Khanna, A. K., Raj, K., & Rastogi, A. K., 2005. Antioxidant and lipid lowering activities of Indian black tea. *Indian. J. Clin. Biochem.*, 20, 153–159. <https://doi.org/10.1007/BF02893063>
- Choudhry, V. P., 2017. Thalassemia Minor and Major: Current Management. *Indian J. Pediatr.* <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2325-1>
- Crespy, V., & Williamson, G., 2004. A review of the health effects of green tea catechins in vivo animal models. *J. Nutr.*, 134, 3431S-3440S.
- de Dreuzy, E., Bhukhai, K., Leboulch, P., & Payen, E., 2016. Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major. *Biomed. J.*, 39, 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2015.10.001>
- Henning, S. M., Fajardo-Lira, C., Lee, H. W., Youssefian, A. A., Go, V. L. W., & Heber, D., 2003. Catechin content of 18 teas and a green tea extract supplement correlates with the antioxidant capacity. *Nutr. Cancer*, 45, 226–235. https://doi.org/10.1207/S15327914NC4502_13
- Hirun, S., & Roach, P., 2011. A study of stability of (-)-Epigallocatechin gallate (EGCG) from green tea in a frozen product. *Int. Food Res. J.* 18.
- Kim, H. -S., House, W. A., & Miller, D. D., 2004. Habitual tea consumption protects against the inhibitory effects of tea on iron absorption in rats. *Nutr. Res.*, 24, 383–393. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2004.03.001>

- Kim-Park, W. K., Allam, E. S., Palasuk, J., Kowolik, M., Park, K. K., & Windsor, L. J., 2016. Green tea catechin inhibits the activity and neutrophil release of Matrix Metalloproteinase-9. *J. Tradit. Complement. Med.*, 6, 343–346. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.02.002>
- Kumfu, S., Chattipakorn, S. C., Fucharoen, S., Chattipakorn, N., 2016. Effects of iron overload condition on liver toxicity and hepcidin/ferroportin expression in thalassemic mice. *Life Sci.* 150, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.082>
- Mandel, S. A., Avramovich-Tirosh, Y., Reznichenko, L., Zheng, H., Weinreb, O., Amit, T., Youdim, M. B. H., 2005. Multifunctional activities of green tea catechins in neuroprotection. Modulation of cell survival genes, iron-dependent oxidative stress and PKC signaling pathway. *Neurosignals*, 14, 46–60. <https://doi.org/10.1159/000085385>
- Pari, L., Karthikeyan, A., Karthika, P., Rathinam, A., 2014. Protective effects of hesperidin on oxidative stress, dyslipidaemia and histological changes in iron-induced hepatic and renal toxicity in rats. *Toxicol. Rep.*, 2, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2014.11.003>
- Saewong, T., Ounjaijean, S., Munde, Y., Pattanapanyasat, K., Fucharoen, S., Porter, J. B., Srichairatanakool, S., 2010. Effects of green tea on iron accumulation and oxidative stress in livers of iron-challenged thalassemic mice. *Med. Chem. Shariqah United Arab Emir.*, 6, 57–64.
- Saito, H., 2014. Metabolism of iron stones. *Nagoya J. Med. Sci.*, 76, 235–254.
- Saito, H., Hayashi, H., 2015. Transformation rate between ferritin and hemosiderin assayed by serum ferritin kinetics in patients with normal iron stores and iron overload. *Nagoya J. Med. Sci.*, 77, 571–583.
- Samman, S., Sandström, B., Toft, M. B., Bukhave, K., Jensen, M., Sørensen, S. S., Hansen, M., 2001. Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, 73, 607–612. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.3.607>
- Sikorska, K., Bernat, A., Wróblewska, A., 2016. Molecular pathogenesis and clinical consequences of iron overload in liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, 15, 461–479. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(16\)60135-2](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(16)60135-2)
- Srichairatanakool, S., Ounjaijean, S., Thephinlap, C., Khansuwan, U., Phisalpong, C., Fucharoen, S., 2006. Iron-chelating and free-radical scavenging activities of microwave-processed green tea in iron overload. *Hemoglobin*, 30, 311–327. <https://doi.org/10.1080/03630260600642666>
- Upanan, S., Pangjit, K., Uthaiyibull, C., Fucharoen, S., McKie, A. T., Srichairatanakool, S., 2015. Combined treatment of 3-hydroxypyridine-4-one derivatives and green tea extract to induce hepcidin expression in iron-overloaded β -thalassemic mice. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 5, 1010–1017. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.09.007>
- Verlhac, S., Morel, M., Bernaudin, F., Béchet, S., Jung, C., Vasile, M., 2015. Liver iron overload assessment by MRI R2* relaxometry in highly transfused pediatric patients: An agreement and reproducibility study. *Diagn. Interv. Imaging*, 96, 259–264. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.11.021>
- Wardani, S., Niwat, C., Ahza, A., 2016. Quality performance of Indonesian frozen dessert (es puter) enriched with black glutinous rice (*Oryza sativa glutinosa* L.) and green tea (*Camellia sinensis* L.). *Int. Food Res. J.*, 23.
- Yang, C.S., Chen, G., Wu, Q., 2014. Recent scientific studies of a traditional chinese medicine, tea, on prevention of chronic diseases. *J. Tradit. Complement. Med.*, 4, 17–23. <https://doi.org/10.4103/2225-4110.124326>

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to thanks for the Institute for Research and Community Services of Jenderal Soedirman University, Purwokerto for financial support of this research project and also thanks to Pharmaceutical Chemistry Laboratory, Jenderal Soedirman University for the facilities support.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

HW: Conceptualization, methodology, validation, investigation, resources, visualization, supervision. **HNB:** Methodology, formal analysis, supervision. **YRS:** Methodology, formal analysis, validation, investigation. All authors contribute to the data interpretation, writing and approving to the final version of the manuscript.



Akses Terbuka Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.

© The Author(s) 2020

Artikel Penelitian**Aktivitas Antioksidan dan Kadar Flavonoid Total Lempuyang Wangi (*Zingiber aromaticum* Val.)****Antioxidant Activity and Total Flavonoid Content of *Zingiber aromaticum* Val.****Sunarto^{1*}, Nur Amalia Choironi¹, Faridah Laeli Syarifah¹.**¹ Laboratorium Biologi Farmasi, Jurusan Farmasi Universitas Jenderal Soedirman, Jl Dr. Soeparno Karangwangkal, Purwokerto, Central Java, 53123, Indonesia*E-mail: nartosetomo@gmail.com**Abstrak**

Peningkatan prevalensi penyakit degenerative disebabkan oleh adanya radikal bebas. Lempuyang wangi (*Z. aromaticum*) dimanfaatkan sebagai obat tradisional oleh masyarakat Indonesia. Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui aktivitas antioksidan dan kadar flavonoid total pada *Z. aromaticum* dari Lembang. Ekstrak diperoleh dengan menggunakan metode maserasi dalam etanol. Uji kadar flavonoid total dilakukan dengan metode spektrofotometri. Uji antioksidan dilakukan menggunakan metode *Ferric Reducing Antioxidant Power* (FRAP). Korelasi flavonoid total dengan aktivitas antioksidan di uji secara statistik dengan *Pearson's Correlation*. Hasil penelitian menunjukkan aktivitas antioksidannya lemah dengan kadar flavonoid total $9,924 \pm 0,544$ mg kuersetin/ g ekstrak.

Kata kunci: Antioksidan, *Zingiber aromaticum*, Flavonoid total**Abstract**

Increase prevalence of degenerative disease caused by free radicals. *Zingiber aromaticum* is known to be used as traditional medicine. The purpose of this study was to known antioxidant activity and total flavonoid content of *Z. aromaticum* from Lembang. The extract was obtained by maceration method using ethanol solvent. Total flavonoid content was carried out using spectrophotometry. The antioxidant activities was carried out by *Ferric Reducing Antioxidant Power* (FRAP) method. Corellation between total flavonoid content and antioxidant activities using statistic with *Pearson's Correlation* method. The results shown that antioxidant activities of *Z. aromaticum* is weak with total flavonoid content is $9,924 \pm 0,544$ mg quercetin/ g extract.

Keywords: Antioxidant, *Zingiber aromaticum*, Total flavonoid content**PENDAHULUAN**

Reaktif oksigen spesies (ROS) merupakan radikal bebas turunan oksigen yang berasal dari endogen dan eksogen tubuh. ROS berupa hidroksi radikal ($\cdot\text{OH}$) merupakan radikal

reaktif yang terbentuk melalui reaksi Fenton yang dikatalisis oleh ion Fe (Kim *et al.*, 2015; Liguori *et al.*, 2018). Ketidakseimbangan antara ROS dan antioksidan dapat menyebabkan stres oksidatif yang berperan pada patogenesis kanker, penyakit kardiovaskular, neurodegeneratif dan diabetes. Stres oksidatif dapat dipicu oleh merokok (Gutteridge dan Halliwell, 2018; Liguori *et al.*, 2018). Riset kesehatan dasar tahun 2018 melaporkan adanya peningkatan prevalensi merokok dan beberapa penyakit dibandingkan tahun 2013. Prevalensi merokok pada populasi usia 10-18 tahun meningkat dari 7,2 % menjadi 9,1 %. Prevalensi kanker meningkat dari 1,4 % menjadi 1,8 %, prevalensi hipertensi meningkat dari 25,8 % menjadi 34,1 %, dan prevalensi diabetes meningkat dari 6,9 % menjadi 8,5 % (Kemenkes RI, 2018). Strategi yang dapat dilakukan untuk mencegah kerusakan oksidatif akibat ROS adalah menggunakan antioksidan (Liguori *et al.*, 2018).

Zingiber sebagai salah satu genus *Zingiberaceae* berpotensi sebagai agen antioksidan yang tumbuh melimpah di Indonesia (Danciu *et al.*, 2015). Berdasarkan studi kemotaksonomi diketahui lempuyang gajah (*Zingiber zerumbet*) dan lempuyang wangi (*Zingiber aromaticum*) memiliki kekerabatan dengan indeks similaritas 90 sehingga diperkirakan memiliki kandungan senyawa dan aktivitas yang mirip (Marsusi *et al.*, 2001). Namun, uji terhadap *Z. aromaticum* masih terbatas penelitian Handayani (2007) yang melaporkan bahwa kadar flavonoid total ekstrak *Z. aromaticum* yang berasal dari Wonogiri, Sleman dan Tawangmangu masing-masing sebesar 17,03%, 16,71% dan 15,26%.

Bhavesht *et al.* (2013) melaporkan nilai IC_{50} uji antioksidan ekstrak etil asetat rimpang *Zingiber zerumbet* yang berasal dari Udipi India sebesar 117,65 $\mu\text{g/ml}$ berdasarkan metode DPPH dan 78,72 $\mu\text{g/ml}$ berdasarkan metode penelitian lainnya menunjukkan bahwa ekstrak rimpang lempuyang gajah aktif sebagai agen antioksidan dengan nilai IC_{50} sebesar 70-90 $\mu\text{g/ml}$ (Bhavesht *et al.*, 2013; Gandhi dan Saravanan, 2018) ABTS. Sedangkan, Ganapathy dan Nair (2017) melaporkan nilai IC_{50} ekstrak etil asetat rimpang *Zingiber zerumbet* yang berasal dari Indian Institute of Spices Research sebesar 275,4 $\mu\text{g/ml}$ berdasarkan metode DPPH. Kadar flavonoid total ekstrak etanol rimpang *Zingiber zerumbet* sebesar 128,6 mg kuersetin ekuivalen/g ekstrak, sedangkan pada minyak atsiri sebesar 29,7 mg kuersetin ekuivalen/g ekstrak (Tzeng *et al.*, 2015; Ghasemzadeh *et al.*, 2016). Uji aktivitas antioksidan ekstrak rimpang *Z. aromaticum* baru dilakukan oleh Muktapa (2000) menggunakan metode DPPH dan menyarankan untuk melakukan uji lebih lanjut menggunakan metode lain. Dengan demikian dapat diketahui bahwa pelarut, asal lokasi tanaman dan metode merupakan faktor yang mempengaruhi hasil uji aktivitas antioksidan dan penetapan kadar flavonoid. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas antioksidan *Z. aromaticum* dari Lembang menggunakan metode FRAP dan mengetahui kadar total flavonoid pada rimpang tersebut.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan untuk penelitian adalah lempuyang wangi (*Z. aromaticum*), etanol 96 %, *n*-heksan, etil asetat, plat silika GF₂₅₄, aluminium klorida (AlCl₃), kalium asetat, kalium dihidrogen fosfat (KH₂PO₄), natrium hidroksida (NaOH), kalium ferrisianida (K₃Fe(CN)₆), asam trikloroasetat (TCA), aquades, aqua dm, besi klorida (FeCl₃), dan asam askorbat.

Metode

Pembuatan Simplisia dan Ekstraksi

Z. aromaticum diperoleh dari Lembang Bandung dan dilakukan determinasi di Laboratorium Lingkungan, Fakultas Biologi, Universitas Jenderal Soedirman. Rimpang disortasi basah dan dicuci dengan air mengalir hingga bersih. Rimpang yang sudah bersih diiris melintang dengan ketebalan antara 3-5 mm. Irisan rimpang tersebut dikeringkan di bawah sinar matahari langsung dengan ditutup kain hitam selama 5 hari. Setelah kering dilakukan sortasi kering dan dibuat menjadi serbuk. Sebanyak 300 g serbuk lempuyang wangi dimaserasi dalam 2,4 L etanol 96 % (1:8). Maserasi dilakukan selama 24 jam, dan diremaserasi sebanyak 2 kali. Ekstrak yang diperoleh dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dan dilanjutkan menggunakan *waterbath* hingga didapatkan ekstrak kental.

Uji Aktivitas Antioksidan

Ekstrak *Z. aromaticum* sebanyak 25 mg kemudian dilarutkan dalam 25 ml etanol 96 %. Selanjutnya dilakukan pengenceran hingga didapatkan konsentrasi 50, 100, 150, 200 dan 250 ppm. Masing-masing konsentrasi ekstrak dipipet 1 ml, ditambahkan dengan 1 ml buffer fosfat 0,2 M pH 6,6 dan 1 ml $K_3Fe(CN)_6$ 1 %. Setelah itu, diinkubasi selama 20 menit pada suhu 50°C. Selanjutnya, ditambahkan 1 ml TCA 10 % kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Dipipet 1 ml bagian supernatan, dimasukkan dalam tabung reaksi, ditambahkan 1 ml aqua dm dan 0,5 ml $FeCl_3$ 0,1 %. Larutan kemudian diinkubasi selama 10 menit. Absorbansi diukur pada λ 684 nm. Pengukuran dilakukan dengan replikasi sebanyak 3 kali (Ganapathy & Nair, 2017).

Penetapan Kadar Flavonoid Total

Penetapan kadar flavonoid total mengikuti metode yang dilakukan oleh Chang *et al.* (2002).

a. Penentuan kurva baku

Kurva baku dibuat dengan mengukur absorbansi larutan kuersetin konsentrasi 60, 70, 80, 90, dan 100 μ g/ml. Masing-masing diambil sebanyak 0,5 ml dan ditambahkan 1,5 ml etanol 96 %, 0,1 ml $AlCl_3$ 10 %, 0,1 ml kalium asetat 1,002 M dan 2,8 ml aquades. Larutan kemudian dihomogenkan dan diinkubasi selama 30 menit. Diukur absorbansi pada λ 435,5 nm. Pengukuran dilakukan dengan replikasi sebanyak 3 kali.

b. Uji kadar flavonoid total *Z. aromaticum*

Ekstrak *Z. aromaticum* sebanyak 25 mg dilarutkan dalam 25 ml etanol 96 % (1000 ppm). Larutan kemudian dilakukan pengenceran hingga didapatkan konsentrasi 50, 100, 150, 200 dan 250 ppm. Masing-masing konsentrasi ekstrak dipipet 1 ml, ditambahkan dengan 1 ml buffer fosfat 0,2 M pH 6,6 dan 1 ml $K_3Fe(CN)_6$ 1 %. Setelah itu, diinkubasi selama 20 menit pada suhu 50°C. Selanjutnya, ditambahkan 1 ml TCA 10 % kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Dipipet 1 ml bagian supernatant, dimasukkan dalam tabung reaksi, ditambahkan 1 ml aqua dm dan 0,5 ml

FeCl_3 0,1 %. Larutan kemudian diinkubasi selama 10 menit. Absorbansi diukur pada λ 684 nm. Pengukuran dilakukan dengan replikasi sebanyak 3 kali

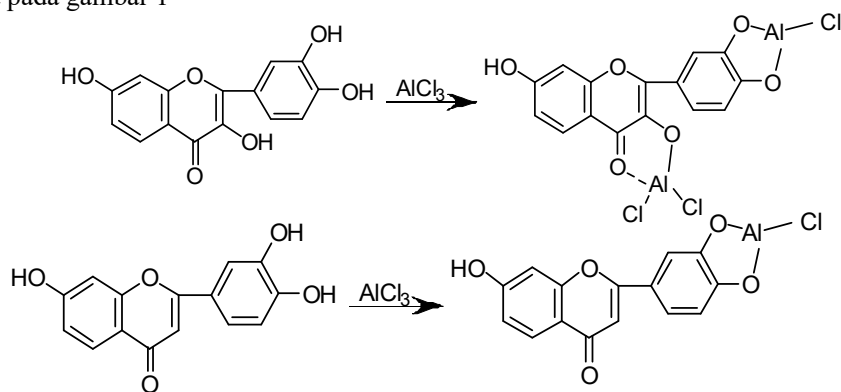
Uji Korelasi

Penelitian ini menggunakan uji korelasi dengan beberapa metode *Pearson's Correlation*. Metode ini mengukur hubungan antar data kuantitatif kadar flavonoid total dan aktivitas antioksidan. Hasil korelasi dinyatakan dalam nilai r yang memiliki rentang antara -1 sampai +1. Nilai -1 menunjukkan korelasi negatif, sedangkan nilai +1 menunjukkan korelasi positif (Gogtay dan Thatte, 2017) . Hasil uji korelasi berdasarkan *Pearson's Correlation* dapat diklasifikasikan tingkat kekuatannya, kemudian dilanjutkan dengan uji signifikansi untuk mengetahui pengaruh antar variabel yang dihubungkan (Sugiyono, 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

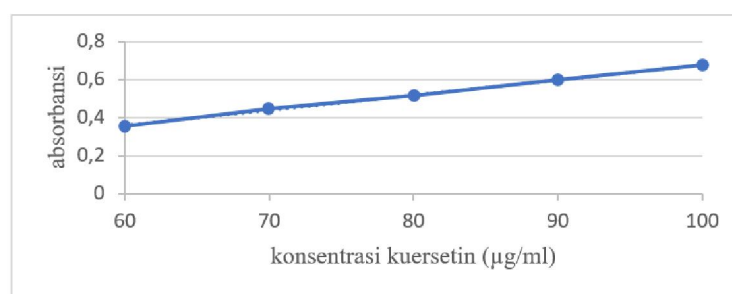
Rendemen ekstrak etanol *Z. aromaticum* (10%b/b) lebih besar dibandingkan rendemen berdasarkan Farmakope Herbal Indonesia (2017) dan Widiyastuti (2015) yaitu 5,2% b/b dan 4,3% b/b. Parameter yang mempengaruhi perbedaan rendemen tersebut adalah jenis pelarut, rasio simplisia-pelarut, lama maserasi dan lokasi asal tumbuhan. Rasio simplisia-pelarut dan lama maserasi mempengaruhi senyawa yang diperoleh. Zhang *et al.*, (2018) menyatakan bahwa pemisahan senyawa dari simplisia melalui beberapa tahapan yaitu pelarut akan terpenetrasi ke dalam simplisia, kemudian senyawa akan larut dalam pelarut, dan senyawa akan berdifusi keluar dari simplisia. Semakin tinggi pelarut dan lama maserasi semakin banyak rendemen yang diperoleh. Lokasi asal tumbuhan dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya tanah, cuaca, temperatur, dan air. Adanya senyawa organik dan anorganik juga dapat mempengaruhi metabolisme tanaman (Depkes RI, 2000; Widyastuti *et al.*, 2018). Rendemen ekstrak *Z. aromaticum* yang berasal dari daerah yang berbeda menunjukkan rendemen yang berbeda.

Kadar flavonoid total dilakukan dengan metode kolorimetri aluminium klorida dengan prinsip aluminium klorida akan membentuk kompleks asam stabil dengan C-4 keto, C-3 atau C-5 gugus hidroksi pada flavonol dan flavon serta akan membentuk kompleks asam labil dengan gugus ortodihidroksi pada cincin A atau B flavonoid (Mabry *et al.*, 1970; Chang *et al.*, 2002). Adapun reaksi antara flavonoid dengan aluminium klorida dapat dilihat pada gambar 1



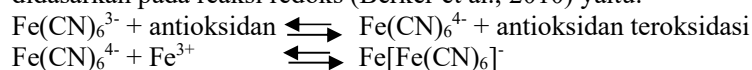
Gambar 1. Reaksi antara flavonoid dengan AlCl_3 (Mabry *et al.*, 1970)

Penentuan kadar flavonoid total *Z. aromaticum* dilakukan dengan melihat hasil kurva baku kuersetin seperti yang terlihat pada gambar 2 dan diperoleh persamaan $y = 0,0079x - 0,1125$ dengan r^2 sebesar 0,9982 yang menyatakan linearitas. Linearitas sebesar $0,9 < r^2 < 1$ menunjukkan linearitas yang baik (Gandjar dan Rohman, 2007). Berdasarkan persamaan tersebut, diketahui flavonoid total ekstrak *Z. aromaticum* sebesar $9,924 \pm 0,544$ mg kuersetin ekuvalen/ g ekstrak atau setara dengan $0,9924 \pm 0,0543\%$. Namun, hasil tersebut berbeda dengan Handayani (2007) yang melaporkan bahwa kadar flavonoid total ekstrak *Z. aromaticum* yang berasal dari Wonogiri, Sleman dan Tawangmangu masing-masing sebesar 17,03%, 16,71% dan 15,26%. Perbedaan tempat tumbuh mempengaruhi metabolisme tanaman sehingga mempengaruhi kadar flavonoid total (Depkes RI, 2000; Widyastuti *et al.*, 2018).



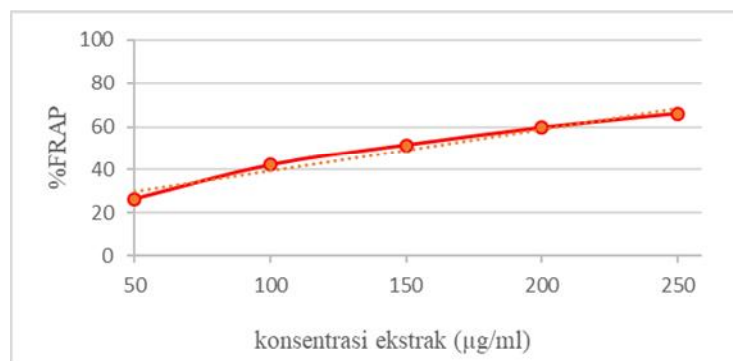
Gambar 2. Kurva baku kuersetin

Uji aktivitas antioksidan dilakukan dengan menggunakan metode FRAP yang didasarkan pada reaksi redoks (Berker *et al.*, 2010) yaitu:



Berdasarkan reaksi tersebut, $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$ berfungsi sebagai oksidan yaitu senyawa yang kehilangan 1 elektron akibat adanya donor elektron dari senyawa antioksidan. Reaksi redoks tersebut membutuhkan pH netral atau mendekati agar berlangsung dengan baik. Oleh karena itu, dalam perlakuannya ditambahkan dengan buffer fosfat pH 6,6. Agar reaksi redoks dapat berjalan dengan baik selanjutnya dilakukan inkubasi pada suhu 50°C selama 20 menit. Adapun fungsi dari TCA adalah untuk menghentikan reaksi redoks yang terjadi. Salah satu kelemahan metode FRAP adalah kemungkinan terbentuknya presipitasi *Prussian blue* yang membentuk suspensi dan dapat terabsorpsi pada *cuvvet*. Oleh karena itu, dilakukan sentrifugasi untuk memisahkan besi yang larut dan tidak terlarut. Penambahan FeCl_3 berfungsi menstabilkan produk reduksi dari $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$, dan akan menghasilkan warna *Prussian blue* (Berker *et al.*, 2010; Ganapathy dan Nair, 2017).

Hasil uji aktivitas antioksidan *Z. aromaticum* menunjukkan persamaan seperti yang terlihat pada gambar 3 yaitu $y = 0,194x + 20,14$ dengan $r^2 = 0,967$ dan memiliki IC_{50} sebesar $154,056 \mu\text{g/ml}$ (tabel 1). Penelitian sebelumnya terhadap *Z. aromaticum* menggunakan metode DPPH menunjukkan bahwa konsentrasi $560 \mu\text{g/ml}$ memiliki daya hambat sebesar 56,62 % (Muktapa, 2000). Berdasarkan IC_{50} yang diperoleh dari hasil uji menunjukkan bahwa ekstrak etanol lempuyang wangi yang berasal dari Lembang Bandung memiliki aktivitas antioksidan lemah (Blois, 1958). Penelitian ini menggunakan standar asam askorbat dengan nilai IC_{50} sebesar $10,944 \mu\text{g/ml}$ (tabel 1).

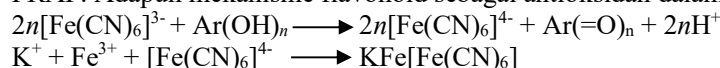


Gambar 3. Kurva hubungan konsentrasi dengan %FRAP *Z. aromaticum*

Tabel 1. Hasil uji aktivitas antioksidan

No	Sampel	Konsentrasi (µg/ml)	%FRAP	IC ₅₀ (µg/ml) Hasil uji
1	Asam Askorbat	5	30,508	10,944
		10	54,444	
		15	57,732	
		20	76,023	
		25	81,019	
2	<i>Z. aromaticum</i>	50	26,3914	154,056
		100	42,2535	
		150	51,5939	
		200	59,6457	
		250	66,1157	

Hasil uji korelasi berdasarkan *Pearson's Correlation* antara flavonoid total dengan aktivitas antioksidan pada *Z. aromaticum* adalah 0,739 menunjukkan adanya korelasi yang kuat dan signifikan. Hasil yang diperoleh menunjukkan korelasi yang sama dengan Nordin *et al.* (2018) yang melaporkan korelasi antara flavonoid total dengan aktivitas antioksidan metode DPPH dari ekstrak etanol rimpang lempuyang gajah yang berasal dari Malaysia berdasarkan *Pearson's Correlation* adalah 0,785. Adanya korelasi menunjukkan bahwa flavonoid memiliki aktivitas antioksidan berdasarkan metode FRAP. Adapun mekanisme flavonoid sebagai antioksidan dalam metode FRAP yaitu:



SIMPULAN

Z. aromaticum memiliki aktivitas antioksidan lemah dengan nilai IC₅₀ sebesar 154,056 µg/ml dan kandungan flavonoid total sebesar 9,924 ± 0,544 mg kuersetin/ g ekstrak.

REFERENSI

- Berker, K. I., Güçlü, K., Tor, İ., Demirata, B., & Apak, R., 2010. Total antioxidant capacity assay using optimized ferricyanide / prussian blue method. *Food Anal. Methods*, 3 : 154–168. <https://doi.org/10.1007/s12161-009-9117-9>
- Bhaves, V. D., Nayak, Y., & Jayashree, B. S., 2013. In vitro antioxidant and antiglycation activity of *Zingiber zerumbet* (wild zinger) rhizome extract. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 4 (4) : 482–489. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v4i4.670>

- Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M., & Chern, J. C., 2002. Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colometric methods. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10 (3) : 178–182. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2748>
- Danciu, C., Vlaia, L., Fetea, F., Hancianu, M., Coricovac, D. E., Ciurlea, S.A., & Trandafirescu, C., 2015. Evaluation of phenolic profile, antioxidant and anticancer potential of two main representants of *Zingiberaceae* family against B164A5 murine melanoma cells. *Biological Research*, 48 (1) : 1-9. <https://doi.org/10.1186/0717-6287-48-1>
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000. *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat Indonesia*. Departemen Kesehatan Indonesia, Jakarta, 7-8.
- Ganapathy, G., & Nair, A.R., 2017. Curcuminoids in *Zingiber zerumbet* rhizomes: Bioguided fractionation and chromatographic identification of antimicrobial and antioxidant metabolites. *Journal of Herbs, Spices and Medicinal Plants*, 23 (2) : 169–181. <https://doi.org/10.1080/10496475.2017.1283555>
- Gandhi, K., & Saravanan, S., 2018. Phytochemical estimation and in vitro antioxidant activity of rhizome of *Zingiber zerumbet* (L.) Sm. *International Journal of Life Sciences Research*, 6 (2) : 255–262.
- Gandjar, I. G., & Rohman, A., 2007. *Kimia farmasi analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 31-33.
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z. E., Ashkani, S., Rahmat, A., Juraimi, A. S., Puteh, A., & Muda, M. M. T., 2016. Variation in secondary metabolite production as well as antioxidant and antibacterial activities of *Zingiber zerumbet* (L.) at different stages of growth. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16 (1) : 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1072-6>
- Gogtay, N. J., & Thatte, U. M., 2017. Principles of correlation analysis. *Journal of Association of Physicians of India*, 65 (3) : 78–81.
- Gutteridge, J. M. C., & Halliwell, B., 2018. Mini-review: Oxidative stress, redox stress or redox success?. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 502 (2) : 183–186. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.045>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017. *Suplemen I farmakope herbal Indonesia*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 289.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018. *Hasil utama risekdas 2018*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, 41-81.
- Kim, G. H., Kim, J. E., Rhie, S. J., & Yoon, S., 2015. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Experimental Neurobiology*, 24 (4) : 325–340. <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.325>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., & Abete, P., 2018. Clinical interventions in aging do prevent oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13 : 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- Mabry, T. J., Markham, K. R., & Thomas, M. B., 1970. *The systematic identification of flavonoids*. Springer-Verlag, New York, 51-54.
- Marsusi, Setyawan, A.D., & Shanti L., 2001. A Chemotaxonomic study in the genus *Zingiber*. *Biodiversitas, Journal of Biological Diversity*, 2 (1) : 92–97. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d020102>
- Sugiyono, 2018, *Metode penelitian kombinasi (Mixed methods)*, Alfabeta, Bandung, 250.
- Tzeng, T. F., Hong, T. Y., Tzeng, Y. C., Liou, S. S., & Liu, I. M., 2015. Consumption of polyphenol-rich *Zingiber zerumbet* rhizome extracts protects against the breakdown of the blood-retinal barrier and retinal inflammation induced by diabetes. *Nutrients*, 7(9) : 7821–7841. <https://doi.org/10.3390/nu7095369>
- Widiasari, N., 2015, Uji daya analgetik dan identifikasi kandungan kimia ekstrak etanol rimpang lempuyang wangi (*Zingiber aromaticum* Val.) secara kromatografi lapis tipis. *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Widyastuti, S. M., Hadi, E. E. W., & Wahyuono, S., 2018. Dominant understory plants producing herbal medicine materials on homegarden agroforestry system in Menoreh hills, Kulon Progo District, *AGRIVITA Journal of Agricultural Science*, 40 (2) : 212-221. <http://doi.org/10.17503/agrivita.v40i0.657>
- Zhang, Q. W., Lin, L. G., & Ye, W. C., 2018. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review, *Chinese Medicine*, 13 (1) : 1–26 <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada LPPM UNSOED atas dana penelitian BLU UNSOED yang diberikan pada skema riset peningkatan kompetensi dengan No: Kept.159/UN23/14/PN.01.00./2019.

KONTRIBUSI PENULIS

S berperan dalam membuat konsep dan mengintrepetasikan data. NAC berperan dalam membuat manuskrip dan mengintrepetasikan data sampling, membuat manuskrip dan meginterpretasi data. FLS berperan dalam mengumpulkan data dan analisa. Semua penulis berkontribusi dalam merancang penelitian dan menyetujui naskah publikasi.



Akses Terbuka Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.

© The Author(s) 2020

Artikel Penelitian

UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI DAN UJI TOKSISITAS FRAKSI NON POLAR GAL MANJAKANI (*Quercus infectoria*)

Antibacterial and Toxicity Activity from Non Polar Fraction of Gal Manjakani (*Quercus infectoria*)

Iin Asparinda, Tita Juwitaningsih*

Laboratorium Kimia, Jurusan Kimia, Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Medan, Jl. Willem Iskandar Psr V, Medan Estate 1589, Indonesia.

*E-mail: juwitaningsih@gmail.com

Abstrak

Gal manjakani (*Quercus infectoria*) merupakan salah satu tanaman obat yang paling populer di Asia. Tumbuhan ini banyak ditemukan di Turki, Syiria, Persia, Siprus, dan Yunani. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa-senyawa yang terkandung dalam fraksi non polar dan menentukan aktivitas antibakteri serta toksistas dari fraksi tersebut. Gal manjakani diekstraksi dengan metode maserasi dengan aseton lalu difraksinasi dengan n-Heksan, etil asetat dan metanol. Fraksi non polar dianalisis dengan menggunakan *Gas Chromatography- Mass Spectroscopy* (GCMS). Uji aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi cakram dan mikrodilusi berdasarkan metode standar *CLSI* terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Uji toksistas yang dilakukan menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Hasil identifikasi GC-MS menunjukkan bahwa fraksi non polar gal manjakani mengandung 27 senyawa, dengan senyawa utamanya yaitu asam *cis*-vaccenic = 35,19%, asam *n*-heksadekanoat = 16,66%, asam 1-heptadekanakarboxilat = 5,03%, asam dodekanoat = 4,73%, bis (2-etilheksil) ftalat = 4,35%, asam heksadekanoat, metil ester = 2,14% dan asam tetradekanoat = 1,31%. Hasil uji aktivitas antibakteri menunjukkan aktivitas dengan zona hambat $6,26 \pm 0,6$ mm terhadap bakteri *S.aureus* dan $8,23 \pm 0,21$ mm terhadap bakteri *E.coli*, dengan persentase efektivitas terhadap bakteri *S.aureus* sebesar 15,34 % dan terhadap *E. coli* sebesar 44,24 %. Nilai KHM dan KBM bakteri *S.aureus* adalah >5000 ($\mu\text{g/mL}$) dan >5000 ($\mu\text{g/mL}$) dan *E.coli* adalah 312,5 ($\mu\text{g/mL}$) dan >5000 ($\mu\text{g/mL}$). Hasil uji toksistas menunjukkan bahwa fraksi non polar gal manjakani bersifat toksik dengan nilai LC_{50} sebesar 2,1527 ppm.

Kata kunci: Antibakteri, Gal manjakani, *Quercus infectori*, Toksisitas

Abstract

Gal manjakani (*Quercus infectoria*) is one of the most popular medicinal plants in Asia. This plant is found in Turkey, Syria, Persia, Cyprus, and Greece. This study aims to determine the compounds contained in the non-polar fraction and to determine the antibacterial activity and toxicity of the fraction. Gal Manjakani was extracted by maceration method with acetone then fractionated with n-hexane, ethyl acetate and methanol. Non-polar fractions were analyzed using Gas Chromatography-Mass Spectroscopy (GCMS). The antibacterial activity test used disc diffusion and microdilution methods based on the CLSI standard method against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteria. Toxicity test was conducted using the Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) method. The GC-MS identification results showed that the non-polar fraction of gal manjakani contained 27 compounds, with the main compounds being cis-vaccenic acid = 35,19%, n-hexadecanoic acid = 16,66%, 1-heptadecanecarboxylic acid = 5,03%, dodecanoic acid = 4.73%, bis (2-ethylhexyl) phthalate = 4,35%, hexadecanoic acid, methyl ester = 2,14% and tetradecanoic acid = 1,31%. The results of the antibacterial activity test showed activity with an inhibition zone of 6.26 ± 0.6 mm against *S.aureus* bacteria and 8.23 ± 0.21 mm against *E.coli* bacteria, with a percentage of effectiveness against *S.aureus* bacteria of 15.34% and for *E. coli* 44.24%. The MIC and MBC values of *S.aureus* bacteria were > 5000 ($\mu\text{g} / \text{mL}$) and > 5000 ($\mu\text{g} / \text{mL}$) and *E. coli* was 312.5 ($\mu\text{g} / \text{mL}$) and > 5000 ($\mu\text{g} / \text{mL}$). The results of the toxicity test showed that the non-polar fraction of gal Manjakani was toxic with an LC50 value of 2.1527 ppm.

Keyword: Antibacterial, Gal manjakani, *Quercus infectori*, Toxicity

PENDAHULUAN

Manjakani (*Quercus infectoria*) termasuk salah satu tanaman dalam famili Fagaceae yang banyak tumbuh di Indonesia. Orang Arab, Persia, India, Malaysia serta Cina telah menggunakannya secara tradisional untuk pengobatan pasca persalinan dan keputihan (Lim, 2012). Selain itu dapat pula digunakan untuk mengembalikan elastisitas uterus dan mengencangkan otot vagina (Basri, 2012). Di negara-negara Asia, manjakani telah digunakan selama berabad-abad sebagai obat tradisional untuk mengobati penyakit radang (Kaur, *et al.*, 2004). Penggunaan ekstrak air panas manjakani sebagai antiseptik mulut dapat mengontrol peradangan amandel, sedangkan aplikasi langsung ke kulit yang mengalami pembengkakan atau peradangan (Chopra, *et al.*, 1956). Selain itu, gal manjakani juga digunakan untuk mengobati diare (Khare dalam Basri, 2012) dan proses penyembuhan luka (Himalaya, 2017).

Gal manjakani dilaporkan menunjukkan efek anti-inflamasi, antibakteri, dan antijamur (Rina, 2011). Hasil kajian fitokimia ekstrak etanol gal manjakani yang berasal dari Malaysia mengandung tanin (50-70%), asam galat dan asam elagat (Rina, 2011). Sedangkan ekstrak etanol gal manjakani yang berasal dari Aceh mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, polifenol dan triterpenoid (Yanti, *et al.*, 2016). Belum ada publikasi yang berhubungan dengan fraksi non polar dari gal manjakani sehingga artikel ini

akan mengkaji fraksi non polar gal manjakani dan menguji aktivitas antibakteri serta uji toksistas.

BAHAN DAN METODE

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah Gal Manjakani yang diperoleh dari Toko Obat Herbal Sempurna Sambu, Medan. Bahan-bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah Aseton (Teknis), n-Heksan (Teknis), mueller hinton agar (Oxoid, United Kingdom), aquadest steril (Generik, Indonesia), dimetil sulfoksida (Sigma-Aldrich, Amerika Serikat), blank discs (Oxoid, United Kingdom), *chloramphenicol disc* (Oxoid, United Kingdom), muller – hinton broth (Himedia, India), kertas cakram (Oxoid, United Kingdom), bakteri *Escherichia coli* ATTC 25922 dan *Staphylococcus aureus* ATTC 25923 dari Laboratorium Mikrobiologi Universitas Sumatera Utara (USU) dan Larva *Artemia salina* Leach (Golden West Artemia, Indonesia).

Ekstraksi dan identifikasi metabolit sekunder

Serbuk gal manjakani sebanyak 1 kg dimaserasi dengan aseton 8 L selama 2x24 jam. Kemudian disaring dengan Corong Buchner (*Monotaro*) lalu dipekatkan dengan *rotary evaporator* (*Heidolph*) dan diperoleh ekstrak aseton gal manjakani sebanyak 581 gram. 333,4 gram ekstrak aseton gal manjakani difraksinasi dengan pelarut n-heksan sebanyak 700 mL dan dimaserasi selama 2x24 jam. Fraksi yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh fraksi non polar gal manjakani sebanyak 0,8 gram. Identifikasi fraksi non polar gal manjakani menggunakan *Gas Chromatography- Mass Spectroscopy* (GCMS) 7890B.

Uji aktivitas antibakteri

a. Pembuatan Media dan Sterilisasi

Media pertumbuhan bakteri dibuat menggunakan media MHA yang ditimbang sebanyak 38 g dan dicampur dalam 1 L aquades, sedangkan untuk MHB dilarutkan sebanyak 21 g dalam 1 L aquades dan semua peralatan yang digunakan untuk uji antibakteri disterilisasi dalam autoklaf (Tomy ES-315) 121°C selama 15 menit (Pelczar dalam Kamila, 2019).

b. Penyiapan Sampel

Larutan uji (sampel) ditimbang 100 mg dan dilarutkan dalam 1000 $\mu\text{g/mL}$ DMSO 100% dan diambil 100 $\mu\text{g/mL}$ diencerkan dalam 900 $\mu\text{g/mL}$ aquabidest sehingga diperoleh larutan 1% dalam 10% DMSO (Juwitangingsih, *et al.*, 2020).

c. Pembuatan Suspensi Inkulum

Inkulum yang disiapkan berdasarkan metode pertumbuhan dimana 3-5 koloni bakteri yang terisolasi dengan jenis morfologi yang sama dari lempeng kultur agar menggunakan cotton bud, kemudian ditransfer ke dalam tabung yang mengandung 4-5 mL NaCl 0.9 %. Selanjutnya kekeruhan disesuaikan dengan kekeruhan Standar 0,5 McFarland (Juwitangingsih, *et al.*, 2020).

d. Uji Metode Difusi Cakram Kertas

Uji difusi cakram kertas diawali dengan memasukkan 100 μL inkulum keatas media agar, kemudian diratakan menggunakan spreader dan

diletakkan cakram kertas dengan jarak 24 mm. Cakram kertas ditekan kuat pada permukaan agar sehingga dapat dipastikan cakram kontak langsung dengan inokulum plat agar. Selanjutnya diatas setiap cakram kertas ditetaskan 20 μ L larutan uji. Setelah 18 jam inkubasi, setiap plat diperiksa. Munculnya zona hambat pertumbuhan bakteri diukur menggunakan jangka sorong (Sigmat, Skemat 150 mm), sehingga diperoleh diameter zona hambat pertumbuhan bakteri. Kontrol positif yang digunakan adalah cakram antibiotik kloramfenikol 30 μ g sedangkan DMSO sebagai pelarut (Natheer, *et al.*, 2012).

e. Penentuan KHM dan KBM

Penentuan KHM dilakukan dengan cara memasukkan media cair MHB yang sudah disuspensi dengan bakteri dimasukkan ke dalam setiap lubang *Microplate* sebanyak 100 μ L. Kolom pertama dan kedua dari *Microplate* masing-masing diisi dengan 100 μ L media cair (Kontrol negatif), sedangkan untuk kolom kedua diisi dengan 100 μ L media cair yang tersuspensi bakteri (Kontrol positif). Larutan uji 1000 μ g/mL dimulai dari kolom dua belas dengan memindahkan 100 μ L larutan dari lubang dua belas ke lubang sebelas, dari lubang sebelas diambil lagi sebanyak 100 μ L dan dimasukkan ke lubang sepuluh, hal yang sama dilakukan sampai kelubang tiga. Jumlah larutan dalam masing-masing lubang adalah 100 μ L. *Microplate* selanjutnya diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam (CLSI, 2012). Penentuan KBM dilakukan dengan inokulasi semua larutan uji, dengan cara mengambil sebanyak 10 μ L dari setiap lubang dari plat *microplate*, kemudian ditumbuhkan diatas media agar MHA pada suhu 37°C selama 24 jam (CLSI, 2012).

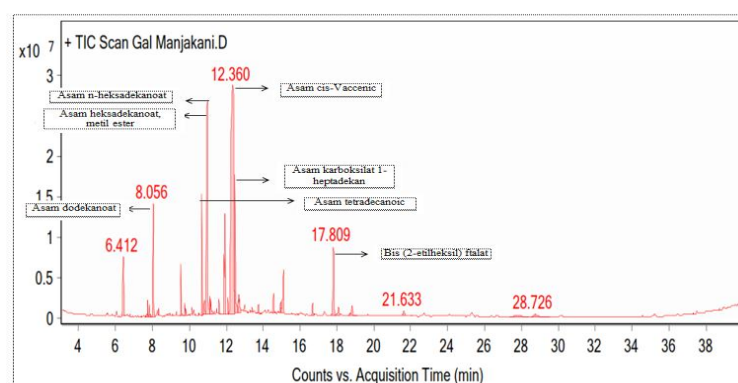
Uji Toksisitas

Larutan uji dengan konsentrasi 1000, 500, 100 dan 10 ppm dimasukkan 10 ekor larva udang yang telah berumur 24 jam yang sudah bersisi air laut. Setiap konsentrasi dilakukan 3 kali pengulangan dan dibandingkan dengan kontrol. Jumlah larva yang mati dihitung setelah 24 jam (Sangi, *et al.*, 2012) sehingga diperoleh nilai LC₅₀ menggunakan analisis probit dari persamaan regresi linear $y=a+bx$.

HASIL

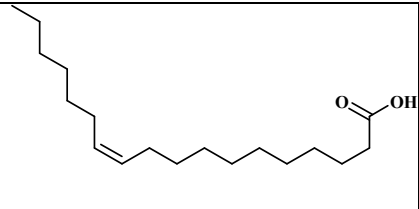
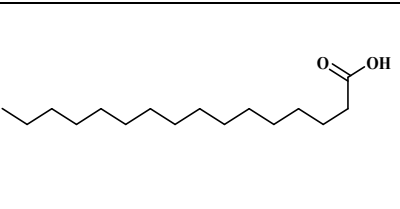
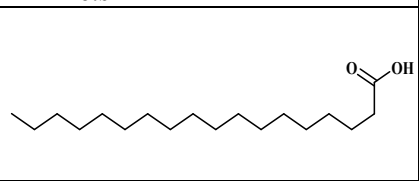
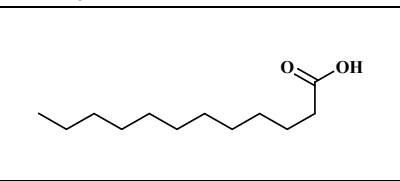
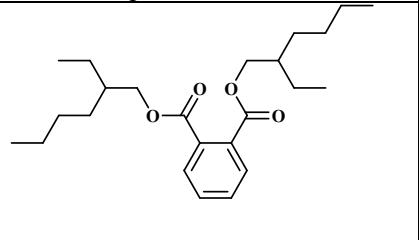
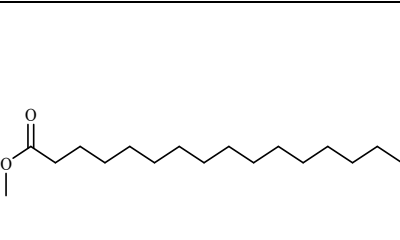
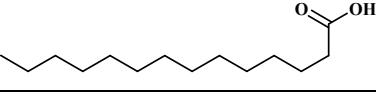
Analisis Gas Chromatography- Mass Spectroscopy

Hasil kromatogram GCMS diperoleh 27 senyawa yang teridentifikasi seperti yang ditunjukkan pada kromatogram **Gambar 1**.



Gambar 1. Kromatogram Fraksi Non Polar Gal Manjakani Hasil GCMS

Senyawa utama gal manjakani adalah asam *cis*-vaccenic (35.19%), asam *n*-heksadekanoat (16.66%), asam karboksilat 1-heptadekan (5.03%), asam dodekanoat (4.73%), bis (2-etilheksil) ftalat (4.35%), asam heksadekanoat, metil ester (2.14%) dan asam tetradecanoic (1.31%) dengan struktur sebagai berikut:

	
Asam <i>cis</i> -vaccenic	Asam <i>n</i> -heksadekanoat
	
Asam 1-heptadekanakarboxilat	Asam dodekanoat
	
Bis (2-etilheksil) ftalat	Asam heksadekanoat, metil ester
	
Asam tetradekanoat	

Gambar 2. Struktur Metabolit Sekunder Fraksi Nonpolar

Asam *cis*-Vaccenic disebut juga asam lemak trans. Kandungan Asam *cis*-Vaccenic pada *Quercus leucotrichophora* yang satu genus dengan *Q. infectoria* berasal dari daerah Himalaya mengandung = 13,10% pada ekstrak kulit dan = 0,50% pada ekstrak daun (Semwal, *et al.*, 2018). Dari data tersebut kandungan asam *cis*-Vaccenic gal manjakani dari Sumatera Utara menunjukkan hasil yang lebih besar.

Asam *n*-heksadekanoat disebut juga sebagai asam palmitat. Asam palmitat termasuk asam lemak jenuh yang memiliki aktivitas sebagai antimikroba, antivirus, antiprotozoa, antifungal dan antibakteri (Rahmaningsih dan Andriani, 2017). Berdasarkan hasil penelitian El-Agbar, *et al.*, (2018) gal manjakani yang berasal dari daerah Jordan mengandung asam palmitat = 15,99%. Sementara itu, gal manjakani yang berasal dari daerah Turki mengandung asam palmitat = 18,29% (Kaplan, *et al.*, 2019). Bila dibandingkan dengan kedua daerah tersebut kandungan asam palmitat gal manjakani yang tumbuh didaerah Sumatera Utara lebih besar dari daerah Jordan dan lebih kecil dari daerah Turki.

Asam 1-heptadekanakarboxilat merupakan sinonim dari asam stearat termasuk asam lemak jenuh yang memiliki aktivitas sebagai antimikroba (Abubakar dan Majinda, 2016). Berdasarkan penelitian El-Agbar, *et al.*, (2018) gal manjakani yang berasal dari daerah Jordan mengandung asam stearate = 2,27%. Sementara itu, gal manjakani yang berasal dari daerah India mengandung asam stearate = 26,52% (Nair, *et al.*, 2020). Hasil penelitian Kaplan, *et al.*, (2019) dengan menggunakan gal manjakani yang berasal dari Turki mengandung asam stearat = 3,08%. Dari data tersebut kadungan asam stearat gal manjakani yang berasal dari daerah Sumatera Utara lebih besar dari daerah Jordan dan Turki. Sementara itu daerah India lebih besar kandungannya.

Asam dodekanoat disebut juga sebagai asam laurat. Asam Laurat merupakan asam lemak jenuh berantai sedang yang memiliki aktivitas sebagai antivirus, antiprotozoa dan antibakteri (Su'i, *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian Semwal, *et al.*, (2018) gal manjakani yang berasal dari daerah Himalaya, India mengandung asam laurat = 0,07%. Kandungan asam laurat yang berasal dari Sumatera Utara lebih besar dari pada daerah Himalaya, India.

Asam heksadekanat, metil ester disebut juga sebagai metil palmitat. Metil palmitat termasuk metil ester asam lemak yang memiliki aktivitas sebagai antifungal dan antibakteri (Chandrasekaran, *et al.*, 2011). Berdasarkan penelitian Semwal, *et al.*, (2018) gal manjakani yang berasal dari daerah Himalaya, India mengandung metil palmitat = 0,2%. Dari data terlihat kandungan metil palmitat yang berasal dari Sumatera Utara lebih besar dari pada daerah Himalaya, India.

Asam tetradekanat disebut juga sebagai asam miristat termasuk asam lemak jenuh yang memiliki aktivitas sebagai larvasida dan penolak terhadap serangga (nyamuk) (Abubakar dan Majinda, 2016). Berdasarkan penelitian El-Agbar, *et al.*, (2018) gal manjakani yang berasal dari daerah Jordan mengandung asam miristat = 0,10%. Sementara itu, gal manjakani yang berasal dari daerah India mengandung asam miristat = 22,69% (Nair, *et al.*, 2020). Bila dibandingkan kedua daerah kandungan asam miristat gal manjakani yang berasal dari daerah Sumatera utara lebih besar dari daerah Jordan dan lebih kecil dari daerah India. Dari perbandingan komponen utama dari berbagai daerah menunjukkan kandungan yang bervariasi hal ini dikarenakan kandungan metabolit sekunder dipengaruhi oleh lingkungan tempat tumbuhan tersebut tumbuh. Komponen lainnya dengan *Score (Lib)* diatas 90,76 terangkum dalam Tabel 1.

Aktivitas Antibakteri

Pada artikel ini DMSO 10% yang digunakan sebagai pelarut uji tidak menghasilkan zona bening, hal ini berarti bahwa pelarut DMSO tidak memiliki aktivitas antibakteri. Hasil uji daya hambat fraksi non polar gal manjakani terhadap *S.aureus* dan *E.coli* yaitu $6,26 \pm 0,6$ mm dan $18,6 \pm 0,21$ mm. Menurut Davis dan Stout, (1971) Aktivitas antibakteri diameter zona hambat dapat dikatakan lemah jika lebih kecil atau sama dengan 5 mm, dikatakan sedang jika zona hambat 5-10 mm, dikatakan kuat jika zona hambat 10-19 mm dan dikatakan sangat kuat jika zona hambatnya lebih besar atau sama dengan 20 mm. Dengan demikian dapat disimpulkan kemampuan menghambat fraksi non polar gal manjakani dikategorikan "Sedang" untuk bakteri *S.aureus* dan *E.coli*. Ada perbedaan hasil uji daya hambat pada ekstrak heksan *Q. infectoria* hasil penelitian Satirathkul dan Leela (2011) dengan sampel dari daerah Thailand yaitu sebesar $11,3 \pm$

0,8 terhadap *S.aureus* dan $10,0 \pm 0,7$ mm terhadap *E.coli*. Hasil yang diperoleh berbeda dikarenakan gal manjakani yang digunakan berasal dari daerah yang berbeda sehingga metabolit sekunder yang terkandung juga berbeda. Hasil KHM dan KBM fraksi non polar gal manjakani terangkum pada Tabel 2.

Tabel 1. Komponen Fraksi Non Polar Gal Manjakani Hasil Analisa GCMS

Waktu Retensi (Menit)	Nama	Skor
8.056	Asam dodekanoat*	97.09
9.534	Asam tetradekanoat*	99.46
9.756	1-Dekanol, 2 heksil-	93.24
10.679	Asam heksadekanoat, metil ester*	98.77
10.808	Asam palmitoleat	96.59
10.975	Asam n-heksadekanoat*	98.86
11.603	Asam heptadekanoat	93.89
11.935	Asam 6-Oktadekanoat, metil ester, (Z)	94.43
12.102	Metil stearate	97.71
12.36	Asam cis-Vaccenic*	92.93
12.471	Asam 1-heptadekanakarboksilat*	97.39
13.746	Tricosana	95.04
14.558	Asam arakidat	90.76
15.094	Asam heksanadioat, bis (2-etilheksil) Ester	95.04
16.683	Heneicosana	94.77
17.809	Bis (2-etilheksil) ftalat*	99.37
18.825	Heneicosana	92.86
21.633	Heptacosana	93.92

Catatan *: Komponen Utama

Tabel 2. Hasil KHM dan KBM Fraksi Non Polar Gal Manjakani

No	Nilai Uji	Bakteri yang Digunakan			
		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>	
		KHM ($\mu\text{g/mL}$)	KBM ($\mu\text{g/mL}$)	KHM ($\mu\text{g/mL}$)	KBM ($\mu\text{g/mL}$)
1	Kloramfenikol	1,5625	5000	7,8125	5000
2	Fraksi Non Polar Gal Manjakani	>5000	>5000	31,25	>5000

KHM fraksi non polar gal manjakani memperlihatkan aktivitas pengambatan terhadap bakteri *E.coli* lebih besar dibandingkan dengan *S.aureus*. Sesuai pada karakteristik yang dikemukakan oleh Dzoyem, *et al.*, (2012) Aktivitas suatu ekstrak dikategorikan kuat ketika nilai KHM nya dibawah $100 \mu\text{g/mL}$, sedang jika nilai KHM berkisar antara $100 < \text{KHM} < 625 \mu\text{g/mL}$ dan lemah bila nilai KHMnya $> 625 \mu\text{g/mL}$. Maka dapat dikatakan bahwa sampel gal manjakani dapat dikategorikan sedang dalam menghambatkan bakteri *E.coli* dan rendah dalam menghambatkan bakteri *S.aureus*. Untuk membunuh kedua bakteri diperlukan konsentrasi yang lebih besar dari $5000 \mu\text{g/mL}$.

Berdasarkan senyawa komponen fraksi non polar gal manjakani terdapat asam lemak jenuh dan tak jenuh yang memiliki atom karbon lebih dari sepuluh sehingga dapat menyebabkan protoplas bakteri mengalami lisis dengan cara mengubah permeabilitas membran sitoplasma yang menyebabkan keluarnya bahan makan dari dalam sel. Kerusakan pada membran ini akan mengakibatkan terhambatnya pertumbuhan bakteri atau kematian pada bakteri patogen yang diujikan (Agustini dan Sri, 2007).

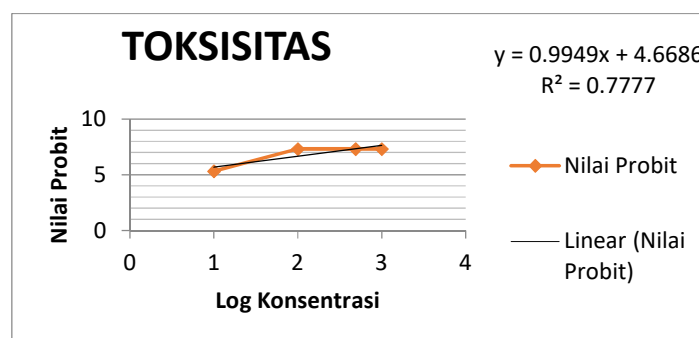
Uji Toksisitas

Uji toksisitas dilakukan dengan metode BSLT. Metode ini dapat digunakan sebagai uji pendahuluan yang cepat, mudah, hasilnya dapat diulang dan tidak membutuhkan biaya yang mahal untuk mengetahui adanya bioaktivitas dari suatu sampel (Zuraida, 2018). Hasil uji menunjukkan konsentrasi ekstrak dalam media dapat membunuh larva *Artemia salina* berturut-turut dengan konsentrasi 1000, 500, 100 dan 10 ppm. Jumlah kematian larva *Artemia salina* setiap tabung reaksi dalam berbagai konsentrasi pada fraksi non polar gal manjakani ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Pengaruh Berbagai Konsentrasi Fraksi Non Polar Gal Manjakani Terhadap Larva *Artemia Salina*

Perlakuan ke	Angka kematian artemia Salina Leach			
	Konsentrasi (ppm)			
	10	100	500	1000
1	2	10	10	10
2	9	10	10	10
3	8	10	10	10
Total Kematian	19	30	30	30
Rata-rata	6,3	10	10	10
% Kematian	63	100	100	100

Dari tabel tersebut dapat diketahui bahwa variasi konsentrasi fraksi non polar gal manjakani pada penelitian ini memperlihatkan pengaruh yang berbeda terhadap kematian larva *Artemia salina*. Total kematian diperoleh dengan menjumlahkan larva yang mati pada setiap konsentrasi. Respon kematian lebih cepat terjadi pada konsentrasi 1000, 500 dan 100 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa nilai LC_{50} berbanding terbalik dengan tingkat toksisitas suatu bahan Gambar 3.



Gambar 3. Nilai LC_{50} Berbagai Konsentrasi Fraksi Non Polar Gal Manjakani Terhadap *Artemia Salina*

Dari grafik tersebut dapat diketahui bahwa semakin besar nilai LC_{50} maka tingkat toksisitas suatu bahan semakin rendah dan sebaliknya. Bila konsentrasi besar zat yang diuji hanya menyebabkan sedikit kematian atau tidak menyebabkan kematian, hal tersebut dapat menggambarkan bahwa zat yang diuji tidak bersifat toksik (Bintang, 2018). Dari persamaan regresi linear $y = 0,99x + 4,6686$ dengan $R^2 = 0,7777$. Hasil analisis menunjukkan harga LC_{50} fraksi non polar gal manjakani adalah 2,1527 ppm dengan % kematian larva pada konsentrasi 1000, 500 dan 100 ppm = 100% dan nilai probit = 7,33%. Sementara itu, % kematian larva pada konsentrasi 10 ppm = 63% dan nilai probit = 5,33%. Berdasarkan tingkat toksisitas dari suatu ekstrak dapat dikategorikan sangat toksik apabila LC_{50} berkisar 0-250 $\mu\text{g/mL}$, 250-500 $\mu\text{g/mL}$: toksik, 500-750 $\mu\text{g/mL}$: sedang, 750-1000 $\mu\text{g/mL}$: tidak toksik (Meyer, *et al.*, 1982). Berdasarkan hal tersebut maka pada fraksi non polar gal manjakani bersifat toksik terhadap larva udang karena memiliki nilai $LC_{50} < 1000$ ppm.

SIMPULAN

Fraksi non polar gal manjakani (*Q. infectoria*) diperoleh 27 senyawa yang dengan komponen utama fraksi non polar gal manjakani yaitu asam *cis* vaccenic = 35,19%, asam *n*-heksadekanoat = 16,66%, asam 1-heptadekana karboksilat = 5,03%, asam dodekanoat = 4,73%, bis (2-etilheksil) ftalat = 4,35%, asam heksadekanoat, metil ester = 2,14% dan asam tetradekanoat = 1,31%. Antibakteri fraksi non polar gal manjakani (*Q. infectoria*) terhadap bakteri *S. aureus* dan *E. coli* dengan zona hambat $6,26 \pm 0,6$ dan $8,23 \pm 0,21$ mm. Nilai KHM dan KBM bakteri *S. aureus* adalah >5000 ($\mu\text{g/mL}$) dan >5000 ($\mu\text{g/mL}$) dan *E. coli* adalah 312,5 ($\mu\text{g/mL}$) dan >5000 ($\mu\text{g/mL}$). Uji toksisitas menunjukkan fraksi non polar gal manjakani dengan nilai LC_{50} sebesar 2,1527 ppm.

REFERENSI

- Abubakar, M. N., & Majinda, R. R., 2016. GC-MS analysis and preliminary antimicrobial activity of *Albizia adianthifolia* (Schumach) and *Pterocarpus angolensis* (DC). *Medicines*, 3(1): 3. doi:10.1155/2012/632796
- Agustini, K., & Sri, N.W., 2007. Uji aktivitas senyawa antibakteri dari mikroalga *Porphyridium cruentum*. *Biodiversitas*, 8: 48-53.
- Basri, D. F., Tan, L. S., Shafiei, Z., & Zin, N. M., 2012. In vitro antibacterial activity of galls of *Quercus infectoria* olivier against oral pathogens. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. doi:10.3390/medicines3010003.
- Bintang M., 2018, *Biokimia: Teknik Penelitian*, Edisi ke 2., Erlangga, Jakarta, 316.
- Chandrasekaran, M., Senthilkumar, A., & Venkatesalu, V., 2011. Antibacterial and antifungal efficacy of fatty acid methyl esters from the leaves of *Sesuvium Portulacastrum* L. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 15(7): 775. doi:10.1590/s1517-83822007000400028
- Chopra, R. N., Nayar, S. I., & Chopra, I.C., 1956. *Glossary of Indian medicinal plant.*, Council of Scientific and Industrial Research India 208. doi:10.1086/402350
- CLSI, 2012. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. *Approved Standart-* Ninth Edition., 32 (2): M07-A9. doi:10.1128/aac.44.6.1694-1696.2000
- Davis, W. W., & Stout, T. R., 1971. Disc plate method of microbiological antibiotic assay. *Applied Microbiology*, 22(4): 666-670. doi:10.1128/aem.22.4.666-670.1971.
- Dzoyem, J., N., Kuete, A., Kuete, V., Tala, M., Wabo, H., Guru, S., & Tan, N.-H., 2012. Cytotoxicity and antimicrobial activity of the methanol extract and compounds from *Polygonum limbatum*. *Planta Medica*, 78(08): 787-792. doi:10.1055/s-0031-1298431

- El-Agbar, Z. A., Naik, R. R., & Shakya, A. K., 2018. Fatty acids analysis and antioxidant activity of fixed oil of *quercus infectoria* grown in Jordan. *Oriental Journal of Chemistry*, 34(3):1368-1374. doi:10.13005/ojc/340324
- Himalaya, D., 2017. Pengaruh pemberian ekstrak biji manjakani (*Quercus Infectoria* Dall) terhadap bakteri Vaginosis dan *Candida* penyebab keputihan (Leukorrhoea). *Journal of Midwifery*, 5(1): 8-44. doi:10.37676/jm.v5i1.570
- Juwitaningsih, T., Jahro, I. S., Dumariris, I., Hermawati, E., & Rukayadi, Y., 2020. Phytochemical, antibacterial, antioxidant and anticancer activity study of *Melastoma candidum* leaf acetone extract. *Actualites Permanentes En Microbiologie Clinique*, 2(2): 13-20. doi:10.31788/rjc.2020.1325614
- Kamila, L. N., 2019, Isolasi senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan secang (*Caesalpinia sappan* L) serta uji aktivitas antibakteri, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Medan, Medan. Tidak Dipublikasikan.
- Kaplan, M., Kokten, K., Bengu, A. S., Kardes, Y. M., Das, A., & Sekerci, A. D., 2019. Fatty acid composition of different *Quercus* Species. *Chemistry of Natural Compounds*, 55(2): 313-315. doi:10.1007/s10600-019-02675-x
- Kaur, G., Hamid, H., Ali, A., Alam, M. S., & Athar, M., 2004. Antiinflammatory evaluation of alcoholic extract of galls of *Quercus Infectoria*. *Journal of Ethnopharmacology*, 90(2-3): 285-292. doi:10.1016/j.jep.2003.10.00
- Lim, T. K., 2012, *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants Volume 4, Fruits.*, Springer Science, New York, 16-26, doi:10.1007/978-94-007-4053-2
- Meyer, B., Ferrigni, N., Putnam, J., Jacobsen, L., Nichols, D., & McLaughlin, J., 1982. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents, *Planta Medica*, 45(05):31-34. doi:10.1055/s-2007-971236
- Nair, A., Balasaravanan, T., Jadhav, S., Mohan, V., & Kumar, C., 2020. Harnessing the antibacterial activity of *Quercus infectoria* and *Phyllanthus Emblica* against antibiotic-resistant *Salmonella typhi* and *Salmonella enteritidis* of poultry origin. *Veterinary World*, 13(7):1388. doi:10.14202/vetworld.2020.1388-1396
- Rahmaningsih, S., & Andriani, R., 2017. Aktivitas biologis ekstrak daun majapahit (*Crescentia Cujete*) dan potensinya sebagai antibakteri *Vibrio harveyi* secara insilico, *Prosiding SNasPPM*,1(1): 80-87. doi:10.1088/1757-899x/874/1/012002
- Rina, R., Rafiqzaman, M., & Hasmah, A., 2011. Spectrophotometric determination of total phenol and flavonoid content in manjakani (*Quercus infectoria*) extracts. *Health and the Environment Journal*, 2 (1): 9-13.
- Sangi, M. S., Momuat, L. I., & Kumaunang, M., 2012. Uji toksisitas dan skrining fitokimia tepung gabah pelepah aren (*Arenga pinnata*). *Jurnal Ilmiah Sains*, 12(2): 127-134. doi:10.35799/jis.12.2.2012.716
- Satirapathkul, C., & Leela, T., 2011. Growth inhibition of pathogenic bacteria by extract of *Quercus Infectoria* Galls. *Int. J. Biosci. Biochem. Bioinform.*, 1: 26-31. doi:10.7763/ijbbb.2011.v
- Semwal, P., Painuli, S., Badoni, H., & Bacheti, R. K., 2018. Screening of phytoconstituents and antibacterial activity of leaves and bark of *Quercus leucotrichophora* A. Camus from Uttarakhand Himalaya. *Clinical Phytoscience*, 4(1): 30. doi:10.1186/s40816-018-0090-y
- Su'i, M., Sumaryati, E., Prasetyo, R., & Eric, D. P., 2015. Anti bacteria activities of lauric acid from coconut endosperm (Hydolyse using lipase endogeneous). *Advances in Environmental Biology*, 9(23):45-49. doi:10.22146/agritech.12859
- Yanti, N., 2016, Uji aktivitas antifungi ekstrak etanol gal manjakani (*Quercus infectoria*) terhadap *Candida albicans*. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Pendidikan Biologi*, 1(1).
- Zuraida, Z., 2018. Analisis toksisitas beberapa tumbuhan hutan dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*, 36(3): 239-246. doi:10.20886/jphh.2018.36.3.239-246

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada pihak-pihak yang terkait dalam membantu selesainya penulisan artikel ini. Penulisan artikel ini tidak mendapat konflik kepentingan dan sumber dana dari pihak manapun.

KONTRIBUSI PENULIS

IA berperan dalam mengumpulkan data dan membuat naskah. **TJ** berperan dalam membuat konsep dan rancangan. Semua penulis berkontribusi dalam merancang penelitian, interpretasi data dan revisi akhir penulisan.



Akses Terbuka Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.

© The Author(s) 2020

Artikel Penelitian

Profil Kadar Kolesterol Darah Pasien Dislipidemia Terkait Waktu Minum Obat Di Faskes Primer Purwokerto

Cholesterol profile in the dyslipidemia patient related to pill taking time at primary healthcare in Purwokerto

Ika Mustikaningtias^{1*}, Laksmi Maharani¹, Hening Pratiwi¹

¹ Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

*E-mail: ika.mustikaningtias@unsoed.ac.id

Abstrak

Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipid dengan angka kejadian 35,9% pada penduduk Indonesia berusia >15 tahun. Farmakokinetika dan farmakodinamika obat Statin, obat pilihan dislipidemia, dipengaruhi oleh ritme sirkadian sehingga memerlukan pengaturan waktu pemberian obat. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan karakteristik terhadap kolesterol darah serta mengetahui pengaruh waktu minum Simvastatin di sore hari terhadap profil kadar kolesterol darah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hanya indeks massa tubuh (IMT) saja yang berpengaruh terhadap kolesterol darah ($p=0,016$) dengan korelasi Pearson $-0,685$ ($p=0,029$). Kolesterol darah lebih rendah pada responden dengan IMT tidak ideal. Perbedaan waktu minum obat, pada rentang waktu 18.00-21.00 dan 21.00-24.00 tidak menunjukkan perbedaan kadar kolesterol darah selama satu bulan pengobatan. Hasil ini menunjukkan bahwa Simvastatin dapat diminum pada rentang waktu 18.00-24.00 untuk mengendalikan kadar kolesterol darah pasien dislipidemia.

Kata Kunci : Simvastatin, waktu minum obat, kadar kolesterol, dislipidemia

Abstract

Dyslipidemia is a lipid metabolism disorder in Indonesians aged >15 years old. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Statin, the drug of choice for dyslipidemia, are influenced by circadian rhythms and thus require timing of pill taking time. The aims of this study are to determine relationship between the respondent characteristics to blood cholesterol level and the effect of taking Simvastatin in the afternoon on the cholesterol level's profile. The results showed that only body mass index (BMI) had an effect on cholesterol level ($p=0,016$) with Pearson correlation $-0,685$ ($p=0,029$). The cholesterol level is lower in respondents whose BMI is not ideal. The difference of pill taking time, at 18.00-21.00 and 21.00-24.00, did not show a difference profile of cholesterol level during one month of therapy. This results indicate that Simvastatin can be taken in the time range 18.00-24.00 to control cholesterol level of dyslipidemia patients.

Keywords: Simvastatin, pill taking time, cholesterol level, dyslipidemia

PENDAHULUAN

Dislipidemia merupakan keadaan dimana terjadi gangguan metabolisme lipid akibat interaksi faktor genetik dan faktor lingkungan (PERKI, 2013). Hasil riset kesehatan dasar di Indonesia tahun 2013 menunjukkan 35,9% penduduk yang berusia lebih dari 15 tahun mempunyai kadar kolesterol total yang abnormal, 60,3% memiliki kadar LDL *borderline*-tinggi, dan 15,9% memiliki kadar LDL sangat tinggi. Dislipidemia merupakan salah satu faktor resiko yang dapat dimodifikasi dari kejadian penyakit kardiovaskuler yaitu penyakit jantung koroner dan stroke. Jawa Tengah merupakan provinsi dengan angka kejadian penderita penyakit kardiovaskuler terbesar ketiga (120.447 penduduk) setelah Jawa Barat dan Jawa Timur (Kemenkes RI, 2014).

Statin adalah obat pilihan pada dislipidemia yang memiliki efektivitas paling baik (PERKI, 2013). Statin mampu meningkatkan katabolisme LDL, menghambat sintesis LDL baru, sehingga menurunkan konsentrasi LDL darah dan kolesterol darah (Talbert, 2008). Statin juga mampu meningkatkan kadar HDL dalam darah disertai peningkatan apolipoprotein A-I yang baik untuk metabolisme kolesterol (McTaggart dan Jones, 2008; Barter *et al.*, 2010). Atorvastatin dan Simvastatin memiliki efikasi paling baik dibanding statin lainnya (Schaefer *et al.*, 2004). Simvastatin merupakan obat golongan statin yang disediakan oleh BPJS bagi pasien dislipidemia di Indonesia.

Sintesis kolesterol dipengaruhi oleh ritme sirkadian. Kadar kolesterol bebas mencapai puncak pada pukul 6 pagi, sedangkan kadar terendah ditunjukkan pada pukul 14.00-18.00 (Jones dan Schoeller, 1990). Simvastatin dengan waktu capaian kadar maksimal sekitar 1,3-2,4 jam disarankan diminum pada sore hingga malam hari, karena sintesis kolesterol terjadi di malam hari (drugs.com, Malloy dan Kane, 2007). Efektivitas dan toksisitas obat mengalami perbedaan pada waktu pemberian obat yang berbeda sesuai dengan proses biokimia, fisiologis, dan proses *behavioral* yang dikontrol oleh ritme sirkadian, atau dikenal dengan fenomena kronofarmakologi (Maurya *et al.*, 2012). Penyesuaian penggunaan obat dengan kronofarmakologi mengoptimalkan bioavailabilitas obat, penerimaan obat pada biosistemnya, dan energi yang dihasilkan terkait efek obat (Reinberg, 1991). Penelitian sebelumnya menunjukkan penyesuaian waktu penggunaan obat golongan statin menjadi sore hari, khususnya Simvastatin, akan mempengaruhi penurunan kadar kolesterol secara signifikan dibandingkan dengan waktu penggunaan di pagi hari (Saito *et al.*, 1991; Tharavanij *et al.*, 2010).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan karakteristik terhadap kolesterol darah serta mengetahui pengaruh waktu minum Simvastatin di sore hari terhadap profil kadar kolesterol darah. Saran waktu minum obat Simvastatin adalah malam hari (IONI, 2017). Pentingnya pertimbangan ritme sirkadian terhadap waktu penggunaan obat golongan statin memerlukan intervensi farmasi pada pasien dislipidemia untuk mencapai hasil terapi yang optimal.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan metode observasional prospektif pada bulan Juni 2017. Pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling*. Lokasi penelitian berada di salah satu fasilitas kesehatan primer di Purwokerto.

Populasi penelitian ini adalah pasien yang menggunakan Simvastatin di fasilitas kesehatan primer tersebut. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien Prolanis yang melakukan kontrol secara rutin di salah satu fasilitas pelayanan Kabupaten Banyumas, hanya mendapatkan terapi dislipidemia golongan statin, dan bersedia menjadi sampel penelitian. Kriteria eksklusi penelitian adalah pasien dengan usia ≥ 65 tahun, menggunakan suplemen penurun kolesterol, dan/atau memiliki kendala komunikasi yang dapat mengganggu proses pengambilan data.

Survei pendahuluan dilakukan pada bulan April 2017 untuk mengetahui jumlah pasien yang menggunakan Simvastatin dan diperoleh 41 pasien. Pada bulan Mei 2017, diberlakukan peraturan baru mengenai syarat klaim Simvastatin. Pada awal Juni 2017, didapatkan pasien yang mendapatkan Simvastatin hanya 13 pasien. Tiga pasien tidak bersedia mengikuti penelitian, sehingga sampel penelitian ini adalah 10 pasien, yang selanjutnya disebut responden.

Responden dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan waktu responden minum obat. Kelompok A untuk responden dengan waktu minum Simvastatin pada pukul 18.00-21.00 dan kelompok B untuk responden dengan waktu minum Simvastatin pada pukul 21.00-24.00. Responden yang termasuk dalam kelompok A sejumlah 6 orang, dan responden yang termasuk dalam kelompok B sejumlah 4 orang.

Data dikumpulkan menggunakan lembar pengumpul data (LPD), sedangkan kadar kolesterol diukur menggunakan alat cek kolesterol mandiri merk Autocheck[®]. LPD tersusun atas nama pasien, usia, jenis kelamin (*gender*), tingkat pendidikan, berat badan, tinggi badan, durasi menggunakan Simvastatin, penyakit penyerta, dan waktu minum obat Simvastatin. Kadar kolesterol diukur pada awal bulan Juni 2017 (*pretest*) dan awal bulan Juli 2017 (*posttest*) dengan jeda waktu 30 hari.

Analisis data karakteristik, berupa usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, indeks massa tubuh (IMT), durasi menggunakan Simvastatin, dan waktu minum obat Simvastatin dilakukan secara deskriptif. Hubungan antara jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), durasi menggunakan Simvastatin, dan waktu minum obat Simvastatin terhadap kadar kolesterol menggunakan uji *t* tidak berpasangan. Hubungan antara usia dan penyakit penyerta terhadap kadar kolesterol menggunakan *One way ANOVA*, sedangkan hubungan tingkat pendidikan dengan kadar kolesterol menggunakan *Kruskall-Wallis*.

HASIL

Gambaran karakteristik responden

Responden penelitian ini berjumlah sepuluh orang yang terbagi menjadi dua kelompok. Kelompok A berjumlah 6 responden, sedangkan kelompok B berjumlah 4 responden. Karakteristik yang ditampilkan berupa usia, jenis kelamin, dan tingkat Pendidikan. Data gambaran karakteristik disajikan pada tabel 1.

Tabel 1 Data gambaran karakteristik responden

Parameter	Kategori	Mean	Persentase
Usia	<45 tahun	59,6 ± 11,85	10%
	45-60 tahun		40%
	>60 tahun		50%
Jenis kelamin	Pria	-	10%
	Wanita		90%
Tingkat pendidikan	Pendidikan Dasar	-	10%
	Pendidikan Menengah		60%
	Pendidikan Tinggi		30%
IMT	Ideal	25,78 ± 5,38	60%
	Tidak ideal		40%
Durasi penggunaan Simvastatin	< 1 tahun	1,83 ± 3,21 tahun	80%
	≥ 1 tahun		20%
Penyakit penyerta	DM	-	20%
	HT		50%
	DM dan HT		30%
Waktu minum Simvastatin	18.00 - 21.00	-	60%
	21.00 - 24.00		40%

Rata usia responden yang mengalami hiperkolesterolemia adalah 59,60±11,85 tahun. Hiperkolesterolemia paling banyak terjadi pada kelompok usia >60 tahun. Kejadian hiperkolesterolemia lebih banyak terjadi pada wanita. Hiperkolesterolemia terjadi paling banyak pada responden dengan tingkat pendidikan menengah.

Tabel 2 Hubungan antara karakteristik responden dengan kadar kolesterol awal

Parameter	Kategori	Mean ± SD	<i>p value</i>	Korelasi Pearson
Usia	<45 tahun	59,6 ± 11,85	0,844	
	45-60 tahun			
	>60 tahun			
Jenis kelamin	Pria		0,645	
	Wanita			
Tingkat pendidikan	Pendidikan Dasar		0,227	
	Pendidikan Menengah			
	Pendidikan Tinggi			
IMT	Ideal	218,83 ± 37,48	0,016	-0,685 (<i>p</i> = 0,029)
	Tidak ideal	159,25 ± 11,59		
Durasi penggunaan Simvastatin	< 1 tahun	189,86 ± 37,53	0,769	
	≥ 1 tahun	212,00 ± 82,02		
Penyakit penyerta	DM		0,367	
	HT			
	DM dan HT			

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji t tidak berpasangan, nampak bahwa terdapat hubungan antara indeks massa tubuh dengan kadar kolesterol

awal. Analisis selanjutnya dilakukan menggunakan uji korelasi Pearson dan diperoleh angka korelasi $-0,685$ ($p=0,029$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi indeks massa tubuh responden, maka kadar kolesterol akan semakin rendah. Rerata kadar kolesterol pada responden dengan indeks massa tubuh ideal ($218,83\pm 37,48$) lebih tinggi dibandingkan rerata kadar kolesterol pada responden dengan indeks massa tubuh tidak ideal ($159,25\pm 11,59$).

Durasi penggunaan Simvastatin dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok pengguna Simvastatin <1 tahun dan ≥ 1 tahun. Data pada tabel 2 tidak menunjukkan hubungan durasi penggunaan Simvastatin terhadap kadar kolesterol. Rerata kadar kolesterol pada responden yang menggunakan Simvastatin belum ada 1 tahun ($189,86 \pm 37,53$) lebih rendah dibanding kelompok dengan durasi penggunaan Simvastatin lebih dari setahun ($212,00\pm 82,02$).

Pada karakteristik penyakit penyerta, nampak bahwa sebagian besar responden mengalami komplikasi hipertensi. Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara macam penyakit penyerta dengan kadar kolesterol responden.

Hubungan antara waktu minum Simvastatin dengan kadar kolesterol

Tabel 3 Hubungan antara waktu minum Simvastatin dengan kadar kolesterol

Parameter	18.00-21.00	21.00-24.00	<i>p value</i>
Kolesterol Awal	185,67 \pm 37,18	209,00 \pm 50,76	0,423
Kolesterol Akhir	188,50 \pm 22,95	219,25 \pm 25,131	0,080
Selisih kolesterol	2,83 \pm 32,55	10,25 \pm 32,79	0,734

Perbedaan waktu minum obat Simvastatin, tidak memberikan perubahan kadar kolesterol responden dalam waktu satu bulan.

PEMBAHASAN

Karakteristik responden pada penelitian ini menunjukkan kadar kolesterol tinggi paling banyak terjadi pada kelompok usia >60 tahun. Hal ini sesuai dengan data yang ditunjukkan oleh Dirjen PTM (2017) yaitu pasien dengan kolesterol tinggi paling banyak berada pada kelompok usia >60 tahun sebanyak 58,7%. Toth & Tchernof (2000) menyatakan semakin tua usia seseorang, asam lemak bebas akan meningkat. Hal tersebut disebabkan oleh menurunnya kebutuhan energi sehingga ketersediaan asam lemak bebas menjadi lebih tinggi. Kadar kolesterol yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan stroke pada pasien berusia 65-74 tahun (PERKENI, 2015).

Kadar kolesterol tinggi pada penelitian ini lebih banyak dialami oleh wanita dibanding pria. Responden yang mengalami peningkatan kadar kolesterol 90% adalah wanita, sisanya adalah pria. Data menurut Dirjen PTM (2017) juga menunjukkan hal yang sama. Di Indonesia, 54,3% penderita kolesterol tinggi adalah wanita, selebihnya adalah pria. Hal ini bertentangan dengan teori yang dipaparkan oleh Wang, dkk (2011) yang menyatakan bahwa penyebab perbedaan metabolisme lipid antara pria dan wanita paling mungkin adalah insulin. Di sisi lain, penelitian yang dilakukan oleh Magkos, dkk (2010) menyatakan bahwa peran insulin terhadap lipolysis antara pria dan wanita

menunjukkan profil yang mirip. Hal ini menunjukkan bahwa antara pria dan wanita memiliki kesempatan yang sama untuk mengalami hiperkolesterolemia.

Responden pada penelitian ini terkait tingkat pendidikan paling banyak adalah lulusan SMA. Santo, dkk (2019) menyatakan pada wanita dengan tingkat pendidikan yang lebih tinggi memiliki kendali kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida yang lebih baik. Akan tetapi profil kolesterol pada wanita Korea menunjukkan data yang berlawanan. Hiperkolesterolemia justru lebih banyak terjadi pada pasien dengan tingkat pendidikan yang lebih tinggi. Peningkatan tekanan psikososial memicu aktivasi mediator inflamasi, sehingga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler (Cho, Lee, Shim, Song, & Kim, 2020).

Hasil penelitian mengenai hubungan indeks massa tubuh dengan kadar kolesterol menunjukkan hasil yang berbeda dengan Humaera, dkk (2017) yang dilakukan pada populasi Jatinangor. Pada penelitian tersebut, menunjukkan bila semakin tinggi indeks massa tubuh seseorang, maka kadar kolesterol akan semakin tinggi. Akan tetapi, perbedaan kondisi indeks massa tubuh dan lingk pinggang pada pasien yang aktif dan inaktif, tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada profil kolesterol total. Kadar kolesterol lebih yang lebih tinggi terjadi pada kelompok wanita inaktif dengan profil indeks massa tubuh obesitas dan lingk pinggang normal, dibandingkan pada kelompok wanita yang aktif dengan profil yang sama (Loprinzi & Addoh, 2016). Hal inilah yang melandasi pada penelitian ini diperoleh hasil yang berlawanan. Responden dengan kategori indeks massa tubuh tidak ideal, berusia >50 tahun. Penelitian (Stevens, et al., 1998) menunjukkan bahwa terjadi peningkatan indeks massa tubuh pada kelompok usia 55-64 tahun. Akan tetapi, responden pada kategori tersebut aktif mengikuti kegiatan Prolanis seperti senam lansia sebulan sekali.

Hubungan antara durasi penggunaan Simvastatin dengan kadar kolesterol menunjukkan kadar kolesterol yang lebih tinggi pada kelompok penggunaan Simvastatin dengan durasi >1 tahun. Hal ini dapat terjadi karena responden dengan durasi penggunaan Simvastatin <1 tahun merupakan pasien yang belum lama terdiagnosis dyslipidemia, sehingga peningkatan kadar kolesterol belum terlalu tinggi. Responden yang menggunakan Simvastatin lebih dari 1 tahun, merupakan pasien dengan gangguan dyslipidemia yang disertai komplikasi penyakit hipertensi. Responden tersebut juga telah terdiagnosis dyslipidemia sejak lebih dari 1 tahun sebelumnya. Studi yang dilakukan oleh Akyea, dkk. (2019) menunjukkan penurunan kadar kolesterol LDL yang optimal, tidak tercapai dalam waktu 24 bulan pada lebih dari separuh populasi di UK. Hal tersebut meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler. Studi yang dilakukan Cohen, dkk. (2006) juga menunjukkan bahwa penurunan kadar kolesterol sejak dini dapat menurunkan risiko terjadinya penyakit koroner, bahkan pada pasien dengan risiko tinggi mengalami penyakit kardiovaskuler.

Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara macam penyakit penyerta dengan kadar kolesterol responden. Akan tetapi, studi yang dilakukan oleh Choudhury, dkk (2014) menunjukkan bahwa peningkatan tekanan darah akan mengganggu metabolisme lipoprotein. Pada penelitian ini, hubungan tersebut tidak nampak kemungkinan disebabkan oleh sampel yang terbatas. Penelitian lain juga menunjukkan hubungan antara peningkatan tekanan darah dengan kadar kolesterol. Adanya dua penyakit tersebut pada seorang pasien akan meningkatkan risiko terjadinya *cardiovascular event* (Dalal dkk., 2012).

Asupan rendah kolesterol dapat mencegah dan mengendalikan perburukan tekanan darah (Sakurai, et al., 2011).

Dyslipidemia yang disertai dengan DM dan hipertensi juga berisiko tinggi terhadap kejadian kardiovaskuler. Studi yang dilakukan Narindrangkura, dkk. (2019) menyebutkan bahwa perlu dilakukan edukasi yang lebih intensif pada pasien DM dengan komplikasi hipertensi dan dyslipidemia untuk mencegah terjadinya penyakit kardiovaskuler, meski prevalensi dyslipidemia terkait dengan beberapa faktor karakteristik pasien. Selain itu, Simvastatin efektif digunakan pada pasien DM dengan risiko penyakit kardiovaskuler pada usia >40 tahun atau lebih muda (JBS3 Board, 2014).

Tujuan utama penelitian ini adalah untuk mengetahui profil kadar kolesterol terkait waktu minum obat Simvastatin. Kadar kolesterol yang optimal dapat dicapai dengan mengetahui profil farmakokinetika Simvastatin. Profil obat dapat berbeda terkait dengan etnis. Dengan mengetahui capaian kadar kolesterol pada kelompok dengan dua waktu minum obat yang berbeda, apoteker nantinya dapat memberikan saran terapi yang lebih optimal. Hasil analisis hubungan antara waktu minum obat Simvastatin dengan selisih kadar kolesterol ditunjukkan pada tabel 3.

Kadar kolesterol awal antara kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan. Berdasarkan data tersebut dapat dinyatakan bahwa kedua kelompok memiliki *baseline* kadar kolesterol yang sama. Kadar kolesterol akhir juga tidak menunjukkan perbedaan antara kedua kelompok. Rentang waktu satu bulan tidak menunjukkan perbedaan kondisi kadar kolesterol antara kedua kelompok. Saat pengukuran kolesterol awal maupun akhir, profil kadar kolesterol lebih tinggi pada kelompok minum obat jam 21.00-24.00. Meskipun selisih kadar kolesterol lebih besar pada kelompok minum obat jam 21.00-24.00, namun capaian kadar kolesterol tetap lebih optimal pada kelompok dengan waktu minum obat jam 18.00-21.00. Target kadar kolesterol total yang disarankan oleh WHO adalah <200 mg/dl untuk menurunkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler.

Berdasarkan hasil penelitian ini, pasien memiliki rentang waktu yang lebih panjang untuk minum obat Simvastatin. Hal ini terkait dengan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat. Beberapa studi tentang kepatuhan minum obat pada pasien hyperlipidemia menunjukkan tingkat kepatuhan pasien yang bervariasi antara rendah-sedang (Vika dkk., 2016; Paut, 2018; Huser dkk., 2005; Natarajan dkk., 2007). Salah satu penyebab ketidakpatuhan adalah perilaku lupa (Casula dkk., 2012 (Casula, Tragni, & Catapano, 2012)). Rentang waktu minum obat yang panjang diharapkan memberikan kesempatan bagi pasien untuk minum obat menyesuaikan kondisi yang nyaman bagi pasien sehingga kepatuhan pasien menggunakan obat Simvastatin akan meningkat.

Kepatuhan minum obat Simvastatin berkaitan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskuler. Angka kepatuhan yang tinggi berhubungan dengan capaian nilai LDL sesuai target yang disarankan (Parris dkk., 2005). Terdapat penurunan $\pm 3,8$ mg/dl nilai kolesterol LDL pada pasien (Anderson, et al., 2013) yang mengalami peningkatan proporsi 0,25 kali konsumsi obat golongan statin. Selain itu, terdapat pula peningkatan risiko kematian sekitar 12-25% pada pasien infark miokard yang telah keluar dari rumah sakit, dengan asumsi kepatuhan penggunaan obat lebih rendah dibanding saat pasien rawat inap di rumah sakit (Anderson dkk., 2013).

SIMPULAN

Indeks massa tubuh memiliki hubungan berkebalikan dengan kadar kolesterol darah. Kadar kolesterol darah lebih rendah pada responden dengan berat badan tidak ideal. Perbedaan waktu minum obat pada jam 18.00-21.00 dan jam 21.00-24.00 tidak menunjukkan perbedaan kadar kolesterol yang bermakna, sehingga Simvastatin dapat diminum pada malam hari dengan rentang waktu jam 18.00-24.00. Pasien dislipidemia memiliki rentang waktu yang lebih panjang untuk minum Simvastatin yang pada akhirnya akan meningkatkan kepatuhan minum obat pasien. Target akhir dari pengobatan Simvastatin adalah kadar kolesterol yang terkendali sehingga dapat menurunkan angka kejadian penyakit kardiovaskuler.

REFERENSI

- Akyea, R. K., Kai, J., Qureshi, N., Iyen, B., & Weng, S. F., 2019. Sub-optimal cholesterol response to initiation of statins and future risk of cardiovascular disease. *BMJ*, 105, 975-981. [doi:10.1136/heartjnl-2018-314253](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314253)
- Anderson, T., Gregoire, J., Hegele, R., Couture, P., Mancini, G., McPherson, R., & Ur, E., 2013. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Canadian Journal Cardiology*, 29(2), 151-167. [doi:10.1016/j.cjca.2012.11.032](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.11.032)
- Board, J., 2014. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*, 100. [doi:10.1136/heartjnl-2014-305693](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305693)
- Casula, M., Tragni, E., & Catapano, A. L., 2012. Adherence to lipid-lowering treatment: the patient perspective. *Patient Prefer Adherence*, 6, 805-814. [doi:10.2147/PPA.S29092](https://doi.org/10.2147/PPA.S29092)
- Cho, S. M., Lee, H. J., Shim, J. S., Song, B. M., & Kim, H. C., 2020. Associations between age and dyslipidemia are differed by education level: The Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) cohort. *Lipids in Health and Disease*, 19:12, 1-12.
- Choudhury, K. N., Mainuddin, A., Wahiduzzaman, M., & Islam, S. M., 2014. Serum lipid profile and its association with hypertension in Bangladesh. *Vascular Health and Risk Management*, 10, 327-332. [doi:10.2147/VHRM.S61019](https://doi.org/10.2147/VHRM.S61019)
- Cohen, J. C., Boerwinkle, E., Mosley, T. H., & Hobbs, H. H., 2006. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *NEJM*, 354, 1264-1272. [doi:10.1056/NEJMoa054013](https://doi.org/10.1056/NEJMoa054013)
- Dalal, J. J., Padmanabhan, T. N., Jain, P., Patil, S., Vasawala, H., & Gulati, A., 2012. Lipitension: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian Journal Endocrinology And Metabolism*, 16(2), 240-245. [doi:10.4103/2230-8210.93742](https://doi.org/10.4103/2230-8210.93742)
- Humaera, Z., Sukandar, H., Rachmayanti, S., Sofiatin, Y., & Roesli, R. M., 2017. Body mass index correlates with lipid profile in Jatinangor population. *Journal of Hypertension*, 35, e10. [doi:10.1097/01.hjh.0000527435.35801.c2](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000527435.35801.c2)
- Huser, M., Evans, T., & Berger, V., 2005. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther*, 163-171. [doi:10.1007/bf02849887](https://doi.org/10.1007/bf02849887)
- Loprinzi, P. D., & Addoh, O., 2016. The association of physical activity and cholesterol concentrations across different combinations of central adiposity and body mass index. *Health Promotion Perspectives*, 6(3), 128-136. [doi:10.15171/hpp.2016.21](https://doi.org/10.15171/hpp.2016.21)
- Magkos, F., Wang, X., & Mittendorfer, B., 2010. Metabolic actions of insulin in men and women. *Nutrition*, 26(7-8), 686-693. [doi:10.1016/j.nut.2009.10.013](https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.10.013)
- Narindrangura, P., Bosl, W., Rangsin, R., & Hatthacote, P., 2019. Prevalence of dyslipidemia associated with complications in diabetic patients: a nationwide study in Thailand. *Lipids in Health and Disease*, 18, 90. [doi:10.1186/s12944-019-1034-3](https://doi.org/10.1186/s12944-019-1034-3)
- Natarajan, N., Putnam, R. W., Yip, A. M., & Frail, D., 2007. Family practice patients' adherence to statin medications. *Canadian Family Physician*, 53(12), 2144-2145. From <https://www.cfp.ca/content/cfp/53/12/2144.full.pdf>
- Parris, E. S., Lawrence, D. B., Mohn, L. A., & Long, L. B., 2005. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*, 28(3), 595-599. [doi:10.2337/diacare.28.3.595](https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.595)
- Paut, S. S., 2018. Kepatuhan pasien terhadap penggunaan obat antihiperlipidemia di puskesmas "X" wilayah Surabaya Timur. *Skripsi*. Universitas Katolik Widya Mandala.
- PERKENI, 2015. *Panduan Pengelolaan Dislipidemia Di Indonesia 2015*. Jakarta: PB. PERKENI.
- PTM, D., 2017. *Profil Penyakit Tidak Menular Tahun 2016*. Jakarta: Kemenkes RI.

- Sakurai, M., Stamler, J., Miura, K., Brown, I. J., Nakagawa, H., Elliot, P., & Zhao, L., 2011. Relationship of dietary cholesterol to blood pressure: The INTERMAP study. *Journal of Hypertension*, 29(2), 222-228. doi:10.1097/HJH.0b013e32834069a5
- Santo, L. R., Faria, T. O., Silva, C. S., Xavier, L. A., Reis, V. C., Mota, G. A., & Baldo, M. P., 2019. Socioeconomic status and education level are associated with dyslipidemia in adults not taking lipid-lowering medication: a population-based study. *International Health*, 00, 1-8. doi:10.1093/inthealth/ihz089
- Stevens, J., Cai, J., Pamuk, E. R., Williamson, D. F., Thun, M. J., & Wood, J. L., 1998. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *The New England Journal of Medicine*, 1-7. doi:10.1056/NEJM199801013380101
- Toth, M., & Tchernof, A., 2000. Lipid metabolism in the elderly. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54, Suppl. 3, S121-S125.
- Vika, Siagian, M., & Wangge, G., 2016. Validity and reliability of Morisky medication adherence scale 8 Bahasa version to measure statin adherence among military pilots. *Health Science Journal of Indonesia*, 7(2), 129-133.
- Wang, X., Magkos, F., & Mittendorfer, B., 2011. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: It's Not Just about Sex Hormones. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 96(4), 885-893.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Pada Masyarakat Universitas Jenderal Soedirman yang telah memberikan bantuan dana penelitian.

KONTRIBUSI PENULIS

IM berperan dalam membuat naskah dan analisis statistik. **LM** berperan dalam membuat konsep dan rancangan. **HP** berperan dalam mengumpulkan data dan mengajukan perizinan. Semua penulis berkontribusi dalam merancang penelitian, interpretasi data dan menyetujui versi akhir naskah.



Akses Terbuka Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.

© The Author(s) 2020

Artikel Penelitian

Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol dan Akuades Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*

Antibacterial activity of *Elaeocarpus ganitrus* leaf methanol and aquadest extract against *Streptococcus mutans*

Naelaz Zukhruf Wakhidatul Kiromah*, Wahyu Rahmatulloh

Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah
Gombong, Jl. Yos Sudarso No. 461 Gombong, Kebumen 54412, Indonesia

*E-mail: naela.zukhruf18@stikesmuhgombong.ac.id

Abstrak

Streptococcus mutans merupakan bakteri yang dapat menyebabkan karies pada gigi. Tujuan penelitian ini adalah uji aktivitas antibakteri daun ganitri. Metode yang digunakan adalah difusi paper disk dengan konsentrasi ekstrak 10%; 20%; 30%; 40%; 50% dan 100%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak metanol dengan konsentrasi 10%, 30%, 50% dan 100% memiliki daya hambat kategori kuat dengan zona hambat masing-masing 15.74 mm, 16.68 mm, 16.70 mm dan 17,68 mm. Sedangkan ekstrak akuades pada konsentrasi 30% dan 100% memiliki zona hambat kategori sedang dengan diameter 11,04 dan 11,39 mm. Simpulan dari penelitian ini yaitu terdapat perbedaan diameter zona hambat yang signifikan pada setiap perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak metanol memiliki daya hambat bakteri lebih baik daripada ekstrak akuades daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb).

Kata kunci: daun ganitri, difusi paper disk, *streptococcus mutans*

Abstract

Streptococcus mutans is responsible for cause the dental caries. The purpose of this research was to test antibacterial activity of Ganitrus leaves. The bacterial activity of methanol and aquadest by disc difusion method with 10%; 20%; 30%; 40%; 50% and 100%. The extracts showed that methanol extract had activity with susceptible category at concentration of 10%, 30%, 50% and 100% against *Streptococcus mutans* with inhibition zone 15.74mm, 16.68 mm, 16.70 mm and 17.68 mm, respectively. Aquadest extract showed activity with intermediet category of 30% and 100% with inhibition zone 11,04 mm and 11,39 mm. The methanol extract showed that activity of antibacterial better than the aqueous *Elaeocarpus ganitrus* Roxb levaeas.

Keywords: ganitri leaf, paper disc diffusion, *streptococcus mutans*

PENDAHULUAN

Gigi merupakan salah satu jaringan tubuh yang sangat mudah mengalami kerusakan. Prevalensi terjadinya masalah kesehatan gigi dan mulut menurut Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018 sebanyak 57,6% masyarakat Indonesia mengalami masalah kesehatan gigi dan mulut (Kemenkes RI, 2018). Pembentukan karies gigi disebabkan beberapa faktor penting diantaranya yaitu mikroorganisme, host, makanan, dan waktu (Ramayanti, 2013).

Streptococcus mutans menjadi salah satu bakteri yang berperan penting dalam pembentukan karies gigi (Ningsih *et al.*, 2016). Mekanisme terjadinya karies gigi menurut teori asidogenik karies gigi disebabkan akibat dari aktivitas mikroorganisme terhadap karbohidrat yang menghasilkan asam. Reaksi yang ditandai dengan dekalsifikasi komponen inorganik dilanjutkan desintegrasi substansi organik yang berasal dari gigi (Ramayanti, 2013).

Pengobatan maupun pencegahan pembentukan karies gigi secara umum dilakukan dengan menggunakan sikat gigi atau dengan menggunakan *mouthwash*, keduanya mengandung senyawa aktif *chlorhexidine* yang merupakan senyawa dari bahan kimia jika dalam penggunaannya dilakukan secara terus menerus akan menimbulkan efek samping berupa perubahan warna gigi, perubahan sensasi pengecapan hingga dapat membentuk kalkulus supragingival (Kasuma *et al.*, 2016).

Efek samping *chlorhexidine* dapat diminimalisir dengan mengganti senyawa yang berasal dari bahan sintesis dengan senyawa yang berasal dari bahan alam. Penggunaan bahan alam selain efek samping yang minimal, bahan yang digunakan mudah didapatkan dan mudah dalam penggunaannya (Novita, 2016). Daun ganitri merupakan salah satu tanaman yang memiliki potensi besar sebagai antibakteri dengan kandungan kimia berupa flavonoid, tanin, terpenoid dan steroid, saponin dan alkaloid (Pandey *et al.*, 2016).

Kumar *et al.* (2011), mengungkapkan bahwa ekstrak akuades daun ganitri dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif yaitu *S. aureus*, *B. cereus* dan *M. luteus* dengan hambatan maksimal pada bakteri *B. cereus* sebesar 15.6 mm. Jayashree *et al.* (2016), menyatakan bahwa ekstrak aseton, metanol, dan air ganitri dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* yang merupakan bakteri gram positif dengan hambatan pada konsentrasi 200 µg/ml sebesar 18,5 mm.

Pandey *et al.* (2016), mengungkapkan bahwa ekstrak etanol dan metanol daun ganitri dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Bacillus subtilis* dengan hambatan terbesar pada ekstrak metanol terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* sebesar 20 mm. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibakteri dan perbedaan daya hambat antara ekstrak metanol dan akuades daun ganitri terhadap bakteri *Streptococcus mutans*.

BAHAN DAN METODE

Daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) diambil dari wilayah Kabupaten Kebumen, *Mueller Hinton Agar* (MHA), metanol 70%, akuades, cakram kertas, bakteri *Streptococcus mutans*, asam asetat, HCL,

n-butanol, FeCl₃, pereaksi meyer, dragendrof, wagner, *Laminar Air Flow* (LAF), inkubator, autoklaf, evaporator, blender, alat-alat gelas.

Pembuatan simplisia

Daun ganitri yang diperoleh dari Kabupaten Kebumen disortasi dengan mengambil daun yang berwarna hijau didapatkan berat sebanyak 2463 gram kemudian dicuci dengan air berih yang mengalir, dikeringkan dibawah sinar matahari dengan ditutup kain hitam, simplisia yang diperoleh dihaluskan dengan blender (Diniatik, 2015).

Ekstraksi

Pembuatan ekstrak metanol dan akuades dengan metode maserasi. Serbuk daun ganitri diambil sebanyak 200 gram untuk masing-masing pelarut dengan perbandingan pelarut 1:10. Selanjutnya didamkan selama 72 jam untuk pelarut metanol dan 24 jam untuk pelarut akuades dengan dilakukan sesekali pengadukan. Maserat yang diperoleh dikentalkan dengan evaporator pada suhu 40°C hingga diperoleh ekstrak kental (Pandey *et al.*, 2016).

Uji fitokimia

Pemeriksaan fitokimia yang terkandung dalam ekstrak metanol dan akuades daun ganitri meliputi pemeriksaan fenol, flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid dan steroid, glikosida dan alkaloid.

Pemeriksaan fenol

Sebanyak 50 mg ekstrak di larutan dengan akuades kemudian ditetesi dengan larutan FeCl₃ 5%. Ekstrk dikatakan positif mengandung senyawa fenol jika timbul warna hijau kehitaman setelah ditetesi dengan larutan FeCl₃ 5% (Jayashree *et al.*, 2016).

Pemeriksaan flavonoid

Pada uji pereaksi basa, ekstrak daun ganitri dilarutkan dengan akuades, kemudian ditambahkan dengan beberapa tetes larutan NaOH 20% akan timbul warna kuning. Ekstrak positif mengandung senyawa flavonoid jika ditetesi dengan HCL warna kuning akan memudar (Talukdar *et al.*, 2017).

Pada uji *Wilstater*, larutan ekstrak daun ganitri sebanyak 4 ml dicampurkan dengan metanol 50% sebanyak 1,5 ml. larutan dipanaskan ditambahkan logam magnesium. Ekstrak positif mengandung flavonoid jika larutan berubah menjadi warna orange atau merah setelah ditetsi HCL encer (Jayashree *et al.*, 2016).

Pemeriksaan tanin

Ekstrak dilarutkan pada akuades kemudian ditambahkan dengan beberapa tetes larutan FeCl₃ 1%. Ekstrak dikatakan positif mengandung senyawa tanin dengan timbulnya warna hitam atau biru kehijauan (Talukdar *et al.*, 2017).

Pemeriksaan saponin

Ekstrak ganitri diambil sebanyak 0,5 gram ditambhkan dengan akuades sebanyak 5 ml selanjutnya dikocok kuat. Ekstrak mengandung senyawa sapoin jika pada larutan terbentuk busa (Kumalasari *et al.*, 2020).

Pemeriksaan triterpenoid dan steroid

Reaksi *Lieberman-Burchard* dilakukan dengan mengambil sebanyak 0,5 gram ekstrak dilarutkan pada kloroform 0,5 ml, kemudian ditambahkan dengan asam asetat anhidrat sebanyak 0,5 ml, sebanyak 2 ml asam sulfat ditambahkan melalui dinding tabung. Ekstrak positif mengandung senyawa triterpenoid jika terbentuk cincin warna kecoklatan atau violet pada perbatasan larutan, serta positif mengandung steroid jika terdapat cincin warna biru kehijauan (Astarina *et al.*, 2013).

Pemeriksaan glikosida

Ekstrak diambil dan dilarutkan pada 5 ml asam asetat anhidrat ditambahkan dengan asam sulfat pekat sebanyak 10 tetes. Ekstrak positif mengandung glikosida dengan timbulnya warna biru atau hijau (Simaremare, 2014).

Pemeriksaan alkaloid

Ekstrak diambil sebanyak 0,5 gram ditambahkan dengan HCL 2 N dan akuades sebanyak 9 ml, dipanaskan pada penangas air selama 2 menit, disaring dan filtrat diuji dengan pereaksi meyer jika positif mengandung alkaloid akan terbentuk endapan warna putih atau kuning, pada pereaksi dragendrof timbul warna jingga serta pada pereaksi wagner timbul warna coklat (Rachman *et al.*, 2018).

Identifikasi senyawa dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Identifikasi menggunakan fase diam berupa silika gel GF₂₅₄ dan fase gerak campuran *n*-butanol:asam asetat:air dengan perbandingan 3:1:1, diamati pada spektrofotometri UV 254 nm dan 365 nm. Pembanding yang digunakan berupa kuarsetin dan asam tanat. Senyawa fenol diidentifikasi dengan menyemprot plat KLT dengan penampak bercak FeCl₃ ekstrak yang positif mengandung senyawa fenol akan menimbulkan warna hijau, merah, coklat, ungu, biru, atau hitam yang kuat (Tripathi *et al.*, 2015).

Inokulasi bakteri

Bakteri uji diambil dari biakan murni kemudian digoreskan pada media agar miring yang telah disediakan dengan jarum ose steril, kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam (Handayani *et al.*, 2016)

Suspensi bakteri

Suspensi bakteri dibuat dengan mengambil biakan bakteri dan dimasukkan kedalam larutan NaCl 0,9 %, kemudian divortex dan dicocokkan dengan larutan standar Mc. Farland (As'ari *et al.*, 2016)

Uji sensitivitas antibiotik

Media diambil sebanyak 20 ml kemudian dituangkan kedalam cawan petri steril dibiarkan hingga dingin, kemudian ditambahkan suspensi bakteri sebanyak 1 ml, disk antibiotik yang sebelumnya direndam pada larutan amoxicillin, ciprofloxacin, dan kloramfenikol selama 15 menit kemudian diletakkan diatas media yang sudah ditambahkan suspensi bakteri uji dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C (Muhammad *et al.*, 2017).

Clear zone (zona hambat) yang diperoleh kemudian diukur dengan jangka sorong hasil pengukuran kemudian dibandingkan dengan tabel CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*) untuk menentukan antibiotik yang digunakan sensitif, intermediate dan resisten (Said, 2014).

Uji aktivitas antibakteri

Uji daya hambat ekstrak etanol dan akuades dengan konsentrasi 10; 20; 30; 40; 50 dan 100% b/v dengan metode yang digunakan yaitu difusi paper disk. Bakteri ditanam pada media MHA di cawan petri. Cawan petri diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Percobaan direplikasi sebanyak 3 kali. Diameter zona bening yang didapatkan selanjutnya diukur dengan jangka sorong menggunakan rumus (Kristanti, 2014):

$$R = \frac{p + q}{2}$$

Keterangan:

- R = Diameter zona hambat (mm)
 p = Diameter zona hambat terpanjang (mm)
 q = Diameter zona hambat terpendek (mm)

Tabel 1. Kriteria diameter zona hambat (Surjowardojo *et al.*, 2015)

Besaran Diameter	Kekuatan Hambatan
≥ 21 mm	Sangat kuat
11-20 mm	Kuat
6-10 mm	Sedang
≤ 5 mm	Lemah

Analisis data

Uji aktivitas antibakteri diulang sebanyak 3 kali replikasi. Diameter zona hambat dinyatakan dalam rata-rata replikasi ± standar deviasi (SD). Hasil pengujian dianalisis dengan *one way* Anova pada taraf kepercayaan 95% dengan program spss versi 16 jika data tidak terdistribusi dengan normal maka analisis dilakukan dengan uji Kruskal wallis.

HASIL

Ekstraksi

Daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) yang digunakan merupakan daun yang segar dan berwarna hijau. Daun yang telah dicuci bersih kemudian dijemur secara tidak langsung terhadap matahari. Hal ini dilakukan untuk menghindari pemanasan berlebih terhadap daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.). Metode maserasi dipilih untuk ekstraksi serbuk simplisia daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) karena metode yang sederhana dan mampu mengekstraksi bahan-bahan yang tidak tahan terhadap pemanasan seperti daun. Pelarut yang digunakan adalah metanol 70% dan akuades karena kedua pelarut ini bersifat polar sehingga diharapkan dapat menarik senyawa aktif di dalam daun ganitri. Maserat dikentalkan dengan *rotary evaporator*. Ekstrak yang diperoleh ditimbang dan dihitung nilai rendemennya. Hasil yang didapatkan tersaji pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil ekstraksi

Parameter	Metanol	Akuades
Berat Simplisia (gr)	200	200
Berat Ekstrak (gr)	63.59	46.75
Rendemen (%)	31.79	23.38

Pemeriksaan fitokimia

Ekstrak metanol dan akuades daun ganitri positif mengandung senyawa fenol dengan timbulnya warna hijau kehitaman. Senyawa flavonoid positif terkandung pada ekstrak metanol dan akuades dengan timbulnya warna kuning dan warna kuning akan memudar setelah ditetesi dengan HCL pekat pada uji pereaksi basa. Pada pengujian *wilstater* menunjukkan hasil positif yang ditandai dengan timbulnya perubahan warna setelah ditambahkan dengan logam magnesium menjadi orange.

Tabel 3. Hasil skrining fitokimia

Uji Fitokimia	Ekstrak		Keterangan
	Metanol	Akuades	
Fenol	+	+	Hijau kehitaman
Flavonoid			
1. Pereaksi basa	+	+	Kuning
2. <i>Wilstater</i>	+	+	Orange
Tanin	+	+	Biru kehitaman
Saponin	+	+	Timbul busa
Triterpenoid	+	+	Cincin kecoklatan
Steroid	-	-	-
Glikosida	+	+	Hijau
Alkaloid	-	-	-

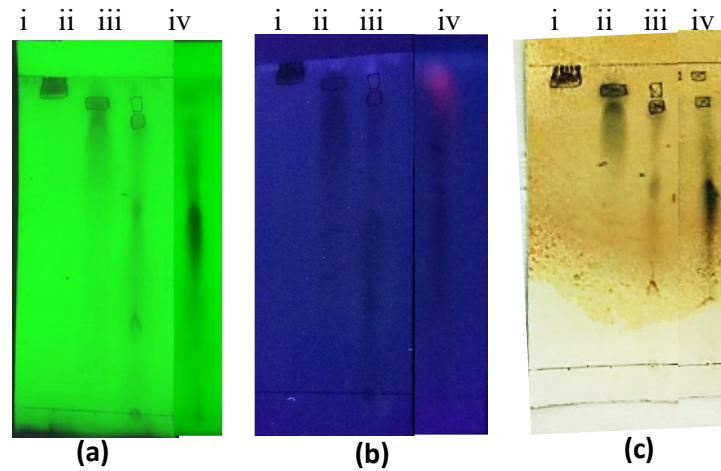
Tanin positif terkandung pada ekstrak metanol dan akuades daun ganitri yang ditandai dengan timbulnya warna hitam. Pengujian saponin yang dilakukan membuktikan bahwa ekstrak metanol dan akuades positif mengandung senyawa saponin dengan timbulnya busa selama 10 menit setelah penggojogan. Pemeriksaan triterpenoid dan steroid ekstrak metanol dan akuades positif mengandung senyawa triterpenoid yang dibuktikan dengan timbulnya cincin kecoklatan pada perbatasan larutan sementara pada pengujian steroid tidak timbul warna biru kehijauan.

Pemeriksaan glikosida yang dilakukan dengan penambahan sebanyak 10 tetes asam sulfat pekat dengan timbulnya warna hijau yang menandakan ekstrak positif senyawa glikosida. Sementara pada pemeriksaan alkaloid tidak terbentuknya endapan warna putih atau kuning pada pereaksi meyer, pada pereaksi dragendrof tidak timbul warna jingga dan pada pereaksi wagner tidak terdapat warna coklat.

Identifikasi senyawa kromatografi lapis tipis

Identifikasi KLT didapatkan Rf dengan nilai sebesar 0.89 pada noda 1 dan 0,98 pada noda 2 pada ekstrak metanol dengan perbandingan kuarsetin dengan nilai 0.98 dan asam tanat 0.95, pada ekstrak kuades dengan nilai Rf sebesar 0.88 pada noda 1 dan 0.91 pada noda 2 dengan pembanding kuarsetin 0.96 dan asam tanat 0.91 dari hasil perhitungan nilai Rf yang mendekati dengan pembandingnya maka ekstrak metanol dan akuades positif mengandung senyawa flavonoid dan tanin. Plat kromatogram disemprot dengan FeCl₃

menunjukkan warna hitam sehingga disimpulkan bahwa ekstrak positif mengandung senyawa fenol.



Gambar 1. Visualisasi plat kromatogram lapis tipis ekstrak metanol, dan akuades pada panjang gelombang 254 nm (a), 365 nm dan pereaksi semprot FeCl_3 (b). (i) kuarsetin (ii) asam tanat (iii) akuades (iv) metanol.

Uji sensitivitas antibiotik

Hasil uji sensitivitas antibiotik terhadap bakteri *Streptococcus mutans* dapat dilihat pada gambar 2 dan tabel 4. Uji sensitivitas pada penelitian ini menggunakan tiga antibiotik yaitu amoksisilin, siprofloksasi, dan kloramfenikol. Prinsip dari uji sensitivitas terhadap antibiotik adalah suatu kemampuan antibiotik dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* secara in vitro, sehingga dapat dipilih sebagai kontrol positif pada penelitian ini. Pengujian sensitivitas antibiotik ini di bawah kondisi standar yang berpedoman pada *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (Soleha, 2015).



Gambar 2. Uji sensitivitas antibiotik amoksisilin (A), kloramfenikol (Ci), siprofloksasin (Ca) yang digunakan untuk menentukan sensitivitas antibiotik dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*.

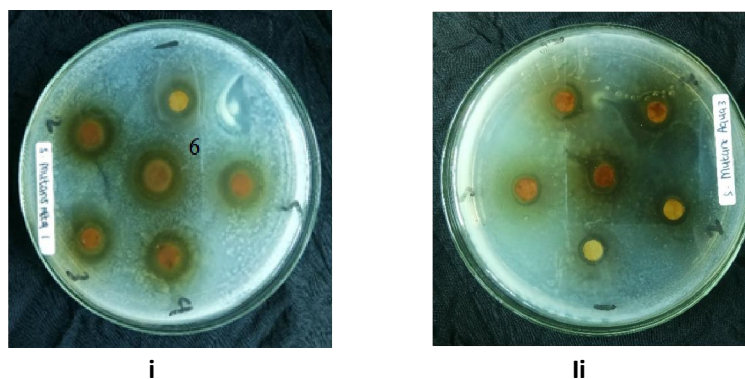
Tabel 4. Hasil Uji Sensitivitas

Senyawa	Standar diameter zona hambat (mm)			Diameter zona hambat (mm)	Keterangan
	S	I	R		
	Amoksisillin	≥16	-		
Siprofloksasin	-	--	-	11.54	Resisten
Kloramfenikol	≥21	18-20	≤15	11.08	Resisten

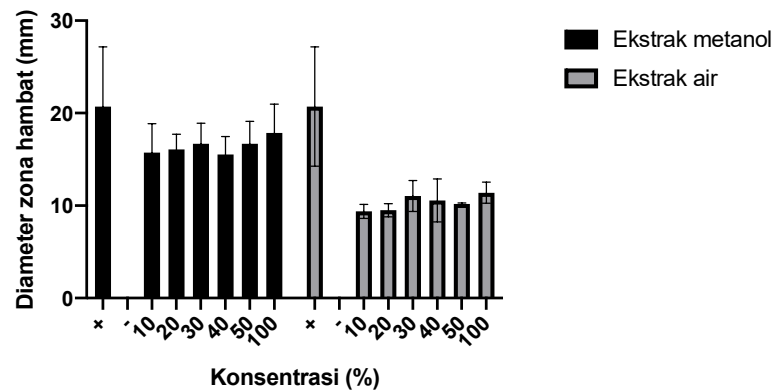
Berdasarkan tabel 4 menunjukkan bahwa antibiotik amoxicillin mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans* dengan diameter zona hambat sebesar 20.72 mm yang dikategorikan sensitif dan pada pengujian menggunakan antibiotik ciprofloxacin didapatkan nilai diameter hambatan sebesar 11.54 mm dan pada senyawa kloramfenikol didapatkan diameter zona hambat sebesar 11.08 mm. Menurut tabel CLSI yang digunakan bahwa antibiotik siprofloksasin dan kloramfenikol dinyatakan resisten dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*.

Uji Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri diperoleh bahwa ekstrak metanol dan akuades daun gantri memiliki potensi yang dapat digunakan sebagai antibakteri. Ekstrak metanol dan akuades daun gantri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb) menggunakan seri konsentrasi 10; 20; 30; 40; 50 dan 100%. Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak metanol dan akuades ditunjukkan pada gambar 3 dan 4. Gambar 3 menunjukkan bahwa ekstrak metanol dan akuades daun gantri mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* dengan terbentuknya diameter zona hambat (*clear zone*) setelah diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam.



Gambar 3. Uji aktivitas antibakteri (i) ekstrak metanol dan (ii) ekstrak akuades 1. Konsentrasi 10%, 2. Konsentrasi 20%, 3. Konsentrasi 30%, 4. Konsentrasi 40%, 5. Konsentrasi 50%, 6. Konsentrasi 100%



Gambar 4. Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak metanol dan akuades daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb) terhadap bakteri *Streptococcus mutans*

Berdasarkan hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak metanol dan akuades pada gambar 4 menunjukkan bahwa ekstrak metanol memiliki aktivitas antibakteri lebih baik daripada ekstrak akuades pada tiap konsentrasi. Pada gambar 4 juga menunjukkan bahwa pada konsentrasi 10% ekstrak akuades menunjukkan aktivitas antibakteri dengan kategori kuat sebesar $15,74 \pm 3,11$. Sedangkan konsentrasi maksimal daya hambat ekstrak metanol adalah 100% dengan diameter zona hambat sebesar $17,86 \text{ mm} \pm 3,10$. Hasil uji daya hambat terhadap bakteri *Streptococcus mutans* ekstrak metanol apabila dibandingkan dengan kontrol positif, ekstrak metanol memiliki diameter zona hambat lebih kecil. Diameter zona hambat kontrol positif sebesar $20,72 \text{ mm} \pm 6,45$.

PEMBAHASAN

Ekstrak metanol dan akuades memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Streptococcus mutans* dengan terbentuknya diameter zona hambatan. Ekstrak metanol dan akuades daun ganitri memiliki nilai signifikansi sebesar $0.003 \leq 0.05$ yang artinya ekstrak metanol dan akuades dengan seri konsentrasi yang digunakan terdapat perbedaan yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan bakteri *streptococcus mutans*.

Pandey (2016), mengungkapkan bahwa daun ekstrak daun ganitri mengandung senyawa aktif berupa flavonoid, tanin, saponin, triterpenoid, steroid dan alkaloid. Hal ini berbeda dengan hasil skrining fitokimia yang telah dilakukan dengan hasil bahwa ekstrak daun ganitri mengandung senyawa aktif berupa fenol, saponin, flavonoid, glikosida dan triterpenoid. Pandey (2015), menjelaskan bahwa kandungan senyawa aktif daun ganitri dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu lingkungan, iklim, fakorgenetik, dan faktor stres lingkungan (logam berat, *elicitor*, sinar UV).

Diameter zona hambat yang terbentuk memiliki ukuran yang berbeda-beda dan cenderung semakin besar diameter zona hambat yang diperoleh seiring dengan semakin tinggi konsentrasi yang digunakan. Pada beberapa konsentrasi terdapat diameter zona hambat yang cenderung turun. Diameter zona hambat terbesar terdapat pada ekstrak metanol pada konsentrasi 100% dengan nilai sebesar $17.68 \text{ mm} \pm 3.10$. Madigan *et al.* dalam Lingga *et al.* (2016), mengungkapkan bahwa diameter zona hambat yang terbentuk

dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu jumlah antibakteri yang diteteskan ke paper disk, daya larut antibakteri ke media, koefisien difusi, dan efektifitas antibakteri yang digunakan.

Parekh dalam Angelica (2013), mengungkapkan bahwa suatu ekstrak dikatakan memiliki potensi sebagai antibakteri dengan terbentuknya *clear zone* sebesar 1.4 cm atau lebih.

SIMPULAN

Ekstrak metanol memiliki daya hambat bakteri lebih baik daripada ekstrak akuades daun ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb). Ekstrak metanol pada konsentrasi 10% menunjukkan aktivitas antibakteri dengan kategori kuat. Konsentrasi maksimal daya hambat antibakteri ekstrak metanol sebesar 100%.

REFERENSI

- Angelica, N. (2013). Aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun dan kulit batang kayu manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & Th. Nees)) Terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Calyptra : Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2(2), 1–8.
- As'ari, H., Kurnia, T. I. D., & Nurchayati, N. (2016). Aktivitas Antimicrobial Ekstrak Etanol Biji Ganitri (*Elaeocarpus sphaericus* schum.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Patogen. *Bioedukasi*, XIV(2), 14–18.
- Astarina, N. W. G., Astuti, K. W., & Warditiani, N. K. (2013). Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.). *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(4).
- Diniatik. (2015). Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanolik Daun Kepel (*Stelechorpus burahol* (Bl.) Hook f. & Th.) Dengan Metode Spektrofotometri. *Kartika-Jurnal Ilmiah Farmasi*, II(1), 1–5.
- Handayani, F., & dkk. (2018). Formulasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri *Streptococcus mutans* Dari Sediaan Mouthwash Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.). *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 1(8), 74–84. <https://doi.org/10.25026/jsk.v1i8.62>
- Jayashree, I., Geetha, D. H., & Rajeswari, M. (2016). Evaluation of Anti-Microbial Activity of *Elaeocarpus tuberculatus* Roxb . *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci*, 16(11), 1726–1731. <https://doi.org/10.5829/idosi.aejaes.2016.1726.1731>
- Kasuma, N., Fajrin, F. N., Aldi, Y., & Fitri, H. (2016). Pengaruh obat kumur ekstrak *morinda citrifolia* l. sebagai antingingivitis. *Dentika Dental Journal*, 19(2), 102–109. <https://doi.org/10.32734>
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Hasil Utama Rischesdas 2018. Hal 96.
- Kristanti, Karenia Uilly Imaculata. (2014). Uji Aktivitas Antibakteri dari Ekstrak Tanaman Suruhan (*Peperomia pellucida* L.) Terhadap Pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* dan *Bacillus cereus* Secara In-Vitro Serta Kaitannya Dengan Pembelajaran Biologi SMA Kelas X. Skripsi. Universitas Sanata Dharma.
- Kumalasari, M. L. F., & Andiarna, F. (2020). Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L). *Indonesian Journal for Health Sciences*, 4(1), 39–44.
- Kumar, G., Loganathan, K., & Rao, K. B. (2011). Antimicrobial activity of

- Elaeocarpus ganitrus Roxb (*Elaeocarpaceae*): An in vitro Bio Technology Antimicrobial activity of *Elaeocarpus ganitrus* Roxb (*Elaeocarpaceae*): An in vitro study. *Elixir Bio Technologi*, 40(2014), 5384–5387.
- Lingga, A. R., Pato, U., & Rosi, E. (2016). Uji Antibakteri Ekstrak Batang Kecombrang (*Nicolaia speciosa* Horan) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *JOM Faperta*, 3(1), 99–102. <https://doi.org/10.13581/j.cnki.rdm.20161021.001>
- Muhammad, A., Nurulita, nunuk aris, & Budiman, A. (2017). Uji Sensitivitas Antibiotik Terhadap Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih Pada Pasien Rawat Inap di RSUD. Prof. Dr Margono Soekarjo Purwokerto. *Pharmacy*, 14(02), 247–263. <https://doi.org/10.30595/pharmacy.v14i2.1684>
- Ningsih, S. U., Restuastuti, T., & Endriani, R. (2016). Gambaran pengetahuan dan Sikap menyikat Gigi pada Siswa-Siswi Dalam mencegah Karies di SDN 005 Bukit Kapur dumai. *Jom FK*, 3(2), 1–11.
- Novita, W. (2016). Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Daun Sirih (*Piper betle* L) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans* Secara Invitro. *JMJ*, 4(2), 140–155.
- Pandey, A., Misra, P., & Trivedi, P. (2015). Constitutive Expression of Arabidopsis MYB Transcription Factor, AtMYB11, in Tobacco Modulates Flavonoid Biosynthesis in Favor o Flavonol Accumulation. *Plant Cell Reports*, 34, 1515–1528. <https://doi.org/10.1007/s00299-015-1803-z>
- Pandey, K., Singh, M., Pandey, B., Upadhyaya, A., & Pande, K. K. (2016). Preliminary phytochemical screening and antimicrobial activities of plant extract of *Elaeocarpus ganitrus* Roxb . *International Journal Of Bioassays*, 5(9), 4885–4889. <https://doi.org/10.21746/ijbio.2016.09.0019>
- Rachman, A., Wardatun, S., & Weandarlina, I. Y. (2015). Isolasi dan Identifikasi Senyawa Saponin Ekstrak Metanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten). Steenis). *Journal Online Mahasiswa (JOM) Bidang Farmasi*, 1(1), 1–6.
- Ramayanti, S., & Purnakarya, I. (2013). Peran Makanan terhadap Kejadian Karies Gigi. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 7(2), 89–93. <https://doi.org/https://doi.org/10.24893/jkma.v7i2.114>
- Said, A. (2014). *Analisis pola kuman dan hasil kepekaan anti mikroba pada otitis media supuratif kronik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusododan RS Daya Makasar tahun 2013*. Tesis. Universitas Hasanudin Makassar.
- Simaremare, E. S. (2014). Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana* (Roxb.) Wedd). *Pharmacy*, 11(01), 98–107. <https://doi.org/10.30595/pji.v11i1.855>
- Soleha, T. U. (2015). Uji Kepekaan Terhadap Antibiotik. *Juke Unila*, 5(9), 120.
- Surjowardojo, P., Susilorini, tri eko, & Sirait, gabriel ruth batsyeba. (2015). Daya Hambat Dekok Kulit Apel Manalagi (*Malus sylvestrs* Mill.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas* sp. Penyebab Mastitis Pada Sapi Perah. *Ternak Tropika*, 16(2), 40–48. <https://doi.org/10.21776/ub.jtapro.2015.016.02.6>
- Talukdar, N., Dutta, A., Chakraborty, R., & Das, K. (2017). Screening Of Phytochemicals, Antioxidant And Inhibitory Effect On Alpha-Amylase By Ethanolic Extract Of *Elaeocarpus ganitrus* (BARK). *International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research*,

8(12), 5270–5275. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8\(12\).5270-75](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8(12).5270-75)

Tripathi, Y. C., Shukla, P., & Tewari, D. (2015). Phytochemical Evaluation And Antihyperglycemic Effects of *Elaeocarpus ganitrus* Roxb (Rudraksha) In Streptozotocin Induced Diabetes. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 281–283.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Gombong yang telah memberikan dukungan dana bagi penelitian ini

KONTRIBUSI PENULIS

NZWK merancang penelitian ini dan berkontribusi dalam pengumpulan data serta menyetujui versi akhir naskah. WR berkontribusi dalam pengumpulan data dan analisis statistik; dan semua penulis berkontribusi pada interpretasi data.



Akses Terbuka Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.

© The Author(s) 2020

Review Artikel

***Systematic Review* Efektivitas Fibrinolitik pada Pasien STEMI**

Systematic Review The Effectiveness of Fibrinolytic Therapy in STEMI Patients

Anindya Widyasari Ekasuci^{1*}, Laksmi Maharani², Dewi Latifatul Ilma

¹Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jl Dr. Soeparno Karangwangkal, Purwokerto 53123, Indonesia

*E-mail: anindya.ekasuci@mhs.unsoed.ac.id

Abstrak

Penggunaan fibrinolitik memiliki banyak manfaat sebagai terapi reperfusi bagi pasien STEMI, tetapi dalam penggunaannya masih belum dapat diputuskan apakah terapi fibrinolitik merupakan terapi yang efektif bagi pasien STEMI. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dan mengetahui keefektifan terapi fibrinolitik bagi pasien STEMI melalui metode *systematic review*. Pencarian artikel dilakukan melalui dua *database* yaitu PubMed dan Cochrane menggunakan kata kunci yang disusun berdasar PICO. Kata kunci yang digunakan adalah STEMI, *fibrinolytic* atau *thrombolytic*, dan *effectiveness* atau *efficacy*, serta dipublikasikan pada rentang tahun 2010 hingga 2020. Pencarian dilakukan sejak tanggal 15 Mei 2020 hingga tanggal 27 Juni 2020. Dari total 525 pencarian yang ditampilkan, 17 artikel masuk dalam kriteria inklusi. Penelitian membuktikan bahwa fibrinolitik dengan *rescue* PCI atau sebagai *adjunctive therapy* merupakan terapi yang efektif pada pasien STEMI dengan meningkatkan perfusi miokard, aliran epikardial, resolusi segmen ST, skor TIMI, waktu puncak dalam mencapai troponin, dan menurunkan risiko LVEF. Terapi fibrinolitik dengan *rescue* PCI atau sebagai *adjunctive therapy* juga efektif dalam menurunkan ukuran infark dan risiko syok kardiogenik. Terapi fibrinolitik sebagai terapi farmakoinvasif merupakan terapi yang efektif bagi pasien dengan diagnosis STEMI.

Kata kunci: STEMI, Fibrinolitik, Efektivitas, Systematic Review

Abstract

The use of fibrinolytic as a reperfusion therapy for STEMI patients has many benefits, but in its use, it is not yet decided whether fibrinolytic therapy is an effective therapy for STEMI patients. This study aimed to evaluate and determine the effectiveness of fibrinolytic therapy for STEMI patients through a systematic review method. The selected articles PubMed and Cochrane that fulfilled the keyword search based on PICO (fibrinolytic or thrombolytic, effectiveness or efficacy), and were uploaded from 2010 to 2020 were included in this study. The searching was conducted from 15 May 2020 until 27 June 2020. From the total of 525 searches displayed, 17 articles were included in the inclusion criteria. Research showed that fibrinolytic with *rescue*

PCI or as adjunctive therapy is an effective therapy in STEMI patients by increasing myocardial perfusion, epicardial flow, ST segment resolution, TIMI score, peak time to troponin reach, and reduce LVEF risk. Fibrinolytic therapy with rescue PCI or as adjunctive therapy is also effective in reducing infarct size and the risk of cardiogenic shock. Fibrinolytic as pharmacoinvasive therapy is an effective therapy for patients with a diagnosis of STEMI.

Keywords: STEMI, Fibrinolytic, Effectiveness, Systematic Review

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit yang banyak menyerang masyarakat Indonesia. Sindrom koroner akut meliputi semua sindrom yang sinkron dengan iskemia akut pada miokardium yang merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara kebutuhan dan ketersediaan oksigen miokardium. Sindrom Koroner Akut (SKA) meliputi Unstable Angina (UA), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI), dan ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) (Schwinghammer, 2015). Satoto (2014) menyatakan infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (STEMI) umumnya terjadi jika aliran darah koroner menurun secara mendadak setelah oklusi trombus pada plak aterosklerotik yang sudah ada sebelumnya. Di Indonesia pada tahun 2013 jumlah pasien yang terdiagnosis sindrom koroner akut sebanyak 478.000 pasien. Prevalensi STEMI meningkat dari 25% hingga 40% pada tahun 2013 berdasarkan presentasi infark miokard (Risksdas, 2013). Pengobatan STEMI dilakukan dengan terapi reperfusi baik Intervensi Koroner Perkutan (IKP) primer ataupun terapi fibrinolitik (ESC, 2017). Penatalaksanaan STEMI dimulai sejak kontak medis pertama, baik untuk diagnosa dan pengobatan. Terapi reperfusi segera, baik dengan IKP atau dengan obat diindikasikan untuk semua pasien dengan gejala yang timbul dalam 12 jam dengan elevasi segmen ST yang menetap. Fibrinolitik merupakan strategi reperfusi yang penting terutama di layanan medis yang tidak dapat melakukan IKP pada pasien STEMI dalam waktu yang disarankan (PERKI, 2018).

Penggunaan fibrinolitik memiliki banyak manfaat sebagai terapi reperfusi bagi pasien STEMI, namun dalam penggunaannya masih belum dapat diputuskan apakah terapi fibrinolitik merupakan terapi yang efektif bagi pasien STEMI. Mongkhon *et al.* (2017) dalam penelitiannya yang menggunakan metode *literature review* menyebutkan bahwa injeksi fibrinolitik sebelum merujuk pasien STEMI untuk melakukan IKP tidak menunjukkan manfaat klinis, tetapi dapat meningkatkan risiko perdarahan mayor. Penelitian Nascimento *et al.* (2014) menyebutkan bahwa terapi yang direkomendasikan oleh *guideline* bagi pasien STEMI berada dalam batas manfaat klinis dengan tingkat kematian sekitar 5%, dimana hasil tersebut menggambarkan bahwa manfaat klinis bersih masih lebih besar daripada risiko perdarahan. Wong *et al.* (2019) dalam penelitian terbarunya menyebutkan bahwa terapi reperfusi yang tepat waktu menjadi landasan pemberian terapi pada pasien STEMI untuk mencapai keefektifan terapi. Terdapat perbedaan pendapat dalam *review* efektivitas fibrinolitik pada pasien STEMI sehingga penulis ingin melakukan *systematic review* mengenai efektivitas terapi fibrinolitik pada pasien sindrom koroner akut (STEMI).

METODE

Metode Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan menggunakan metode *systematic review* dengan pencarian artikel melalui PubMed dan Cochrane. Artikel yang dipilih merupakan artikel yang diunggah melalui PubMed dan Cochrane sesuai pencarian kata kunci yang disusun berdasar PICO. PICO yang digunakan adalah STEMI untuk P (*Population*), *fibrinolytic* atau *thrombolytic* untuk I (*Intervention*), dan *effectiveness* atau *efficacy* sebagai O (*Outcome*) dan diunggah pada rentang tahun 2010 hingga 2020. Artikel yang diteliti merupakan artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi untuk artikel yang dipilih meliputi penelitian dalam bahasa Inggris, tersedia dalam bentuk *full text* dan bebas akses, artikel yang dipublikasikan pada tahun 2010-2020, penelitian yang merupakan uji klinik atau *randomized control trial*, penelitian yang dilakukan pada pasien dengan diagnosis STEMI, penelitian yang menggunakan fibrinolitik sebagai terapi utama, dan penelitian yang membahas efektivitas terapi fibrinolitik pada pasien STEMI.

Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi untuk artikel yang dipilih ialah artikel *review* dan meta analisis.

Keyword

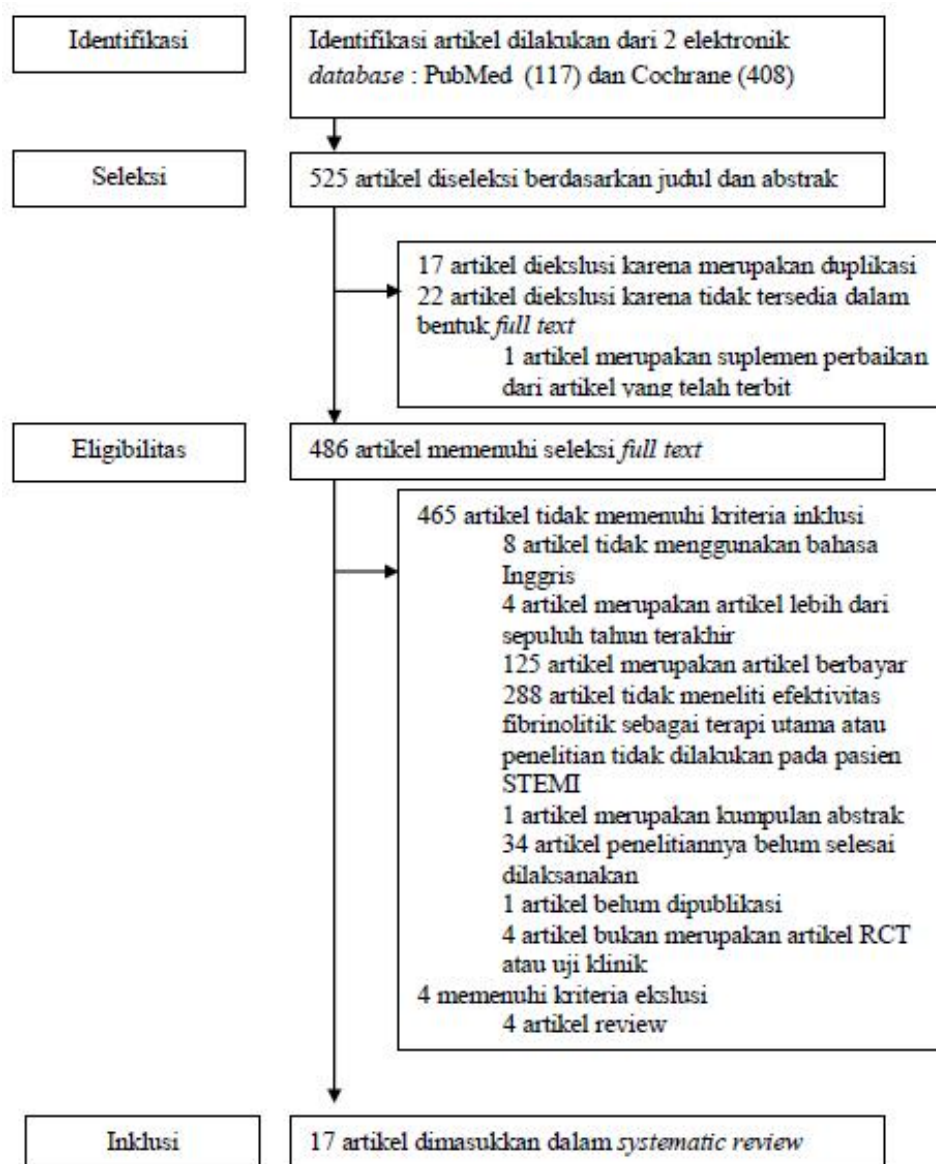
Pencarian artikel dilakukan melalui penelusuran kata kunci “(((STEMI OR ST Segment Elevation Myocardial Infarction OR ST Elevated Myocardial Infarction)) AND (Fibrinolytic OR Thrombolytic Therapy OR Fibrinolytic Agent OR Alteplase OR Reteplase OR Tenecteplase OR Streptokinase OR Prurokinase)) AND (Effectiveness OR Efficacy)” pada PubMed. Penelusuran artikel pada Cochrane menggunakan kata kunci “STEMI OR MYOCARDIAL INFARCTION OR ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION OR ST ELEVATED MYOCARDIAL INFARCTION AND Fibrinolytic OR Thrombolytic OR Alteplase OR Reteplase OR Tenecteplase OR Streptokinase OR Prurokinase AND Effectiveness OR Efficacy” pada *Title Abstract Keyword*.

HASIL

Hasil Pemilihan Artikel

Penelitian *systematic review* mengenai efektivitas fibrinolitik pada pasien STEMI dilakukan dengan penelusuran pada elektronik *database* PubMed dan Cochrane untuk mendapatkan artikel yang akan dianalisis. Pencarian artikel dilakukan sejak tanggal 15 Mei 2020 hingga tanggal 27 Juni 2020. Sebanyak 117 artikel dari PubMed dan 408 artikel dari Cochrane diidentifikasi kemudian diseleksi berdasarkan judul dan abstrak. Sebanyak tiga puluh sembilan artikel dieksklusi karena 17 artikel merupakan artikel duplikasi dan 22 artikel tidak tersedia dalam bentuk *full text*. 486 artikel yang memenuhi

seleksi *full text* kemudian diseleksi berdasarkan eligibilitas artikel tersebut. Empat ratus senam puluh sembilan (469) artikel selanjutnya diekskusi karena 465 artikel tidak memenuhi kriteria inklusi dan 4 artikel memenuhi kriteria ekskusi yaitu merupakan artikel *review*, sehingga didapatkan 17 artikel yang diinklusi ke dalam penelitian. Empat ratus enam puluh lima (465) artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi diantaranya adalah 8 artikel tidak menggunakan Bahasa Inggris, 4 artikel merupakan artikel lebih dari 10 tahun terakhir, 125 artikel merupakan artikel berbayar, 288 artikel tidak meneliti efektivitas fibrinolitik pada pasien STEMI, 1 artikel merupakan kumpulan abstrak, 34 artikel penelitiannya belum selesai dilaksanakan, 1 artikel belum dipublikasi, dan 4 artikel bukan merupakan RCT atau uji klinik. Hasil pemilihan artikel dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 1.



Gambar 1. Algoritma pemilihan artikel

Critical Appraisal

Critical appraisal dilakukan pada 17 artikel yang telah dipilih untuk penelitian. Penilaian artikel RCT menggunakan *Randomized Control Trial (RCT) Sheet Critical Appraisal* dari CEBM dan *Jadad Score*. Enam belas dari tujuh belas artikel RCT yang digunakan dinilai memenuhi semua poin penilaiannya dalam *RCT Sheet Critical Appraisal* yaitu poin validitas, hasil, dan relevansinya. Satu artikel RCT milik Sinnaeve (2014) tidak memenuhi poin validitas karena masih belum terlalu jelas pada salah satu poin yaitu perlakuan randomisasinya.

Karakteristik Umum

Sebanyak tujuh belas artikel yang dipublikasikan pada tahun 2010 sampai 2020 memenuhi kriteria inklusi sesuai pada tabel 4.1 hingga tabel 4.4. Ukuran sampel yang digunakan pada penelitian yaitu pada rentang 76 (Ponce et al, 2019) hingga 1892 (Armstrong et al, 2013). Dari 17 artikel yang digunakan pada penelitian, total sebanyak 10.019 pasien menjadi sampel penelitian. Sebanyak 4419 pasien STEMI menerima fibrinolitik dengan *rescue PCI*, 932 pasien STEMI menerima fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy*, 4383 pasien STEMI menerima PPCI, 247 pasien menerima tirofiban, dan 38 pasien menerima abciximab. Tujuh belas penelitian yang diteliti dilakukan di berbagai negara yang meliputi Kanada (15,7%), Perancis (15,7%), Rusia (10,5%), Spanyol (21%), Serbia (5,2%), Brazil (10,5%), Yunani (5,2%), Norwegia (15,7%), Austria (15,7%), Polandia, Itali (10,5%), Jerman (10,5%), Switzerland (5,2%), Belgia (15,7%), Mesir (10,5%), Cina (26,3%), Iran (5,2%), Inggris (31,6%), dan Denmark (5,2%).

Hasil Ekstraksi Data

Sebanyak tujuh belas (17) artikel yang telah diseleksi selanjutnya diekstraksi. Ekstraksi artikel meliputi *author*, judul penelitian, tahun penelitian, tempat penelitian, populasi, jumlah sampel, usia sampel, terapi yang diberikan, dan *outcome* yang dibuat dalam bentuk tabel. Data yang diperoleh dalam penelitian ini dianalisis berdasarkan *outcome* terapi. Diagnosa utama yang dianalisis penelitian ini ialah STEMI. Terapi yang dianalisis dalam penelitian ini yaitu pemberian fibrinolitik pada pasien. Masing-masing artikel diekstraksi dan dianalisis secara deskriptif. Hasil ekstraksi data dapat dilihat pada tabel 2. dan tabel 3.

Tabel 1. Artikel yang digunakan dalam penelitian

Penelitian, tahun (referensi)	Perbandingan terapi	Jumlah sampel inklusi	Usia sampel	Follow up
Armstrong et al, 2013	Fibrinolitik (tenecteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	1892	≥18 tahun	30 hari
Bueno et al, 2011	Fibrinolitik (tenecteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	263	≥75 tahun	30 hari
Gao et al, 2010	Fibrinolitik (r-SAK/r-TPA) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	311	≤70 tahun	30 hari
Pu et al, 2017	Fibrinolitik (alteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	344	18-75 tahun	30 hari
Rasmussen et al, 2012	Fibrinolitik (alteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	1534	18 tahun	3 tahun
Shavadia et al, 2015	Fibrinolitik (tenecteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	1701	≥18 tahun	30 hari
Sinnaeve et al, 2014	Fibrinolitik (tenecteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	1892	≥18 tahun	1 tahun
Geng et al, 2017	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (intracoronary prurokinase) vs PPCI	230	18-75 tahun	6 bulan
Han et al, 2012	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (prurokinase) vs PPCI	197	≤75 tahun	30 hari
Ibrahim & Aziz, 2019	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (intracoronary alteplase) vs PPCI	102	≥18 tahun	48 jam dan 6 bulan
McCartney et al, 2019	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (alteplase) vs PPCI	440	≥18 tahun	2-7 hari
Maznyczka et al, 2020	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (alteplase) vs PPCI	144	≥18 tahun	3 bulan
McCartney et al, 2020	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (alteplase) vs PPCI	440	≥18 tahun	2-7 hari
Ponce et al, 2019	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (tenecteplase) vs PPCI + Abciximab	76	≥18 tahun	4 bulan
Zhu et al, 2013	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (Intracoronary urokinase) vs PPCI + Intracoronary tirofiban	490	18-80 tahun	90 menit
Bendary et al, 2017	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (Streptokinase 1,5 juta unit selama 30 menit vs 60 menit)	100	18-75 tahun	90 menit
Ghaffari et al, 2011	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (Streptokinase 1,5 juta unit selama 30 menit vs 60 menit)	300	≥18 tahun	3 hari

Tabel 2. Efektivitas dan Resiko Penggunaan Fibrinolitik Sebagai Terapi Utama, dilanjutkan dengan PCI, dibandingkan dengan PCI Primer

Terapi	Pembandingan	Efektivitas Menurunkan Resiko Kematian, infark ulang	Outcome Efektivitas Lainnya	Outcome Resiko Terapi
Tenekteplase	PPCI	Kematian 12,4% vs 14,3% ¹ 25,4% vs 18,9% ² 6,7% vs 5,9% ⁷ Kematian akibat gangguan jantung 4,0% vs 4,1% ⁷	Tenekteplase menurunkan ukuran infark besar lebih baik dibanding PPCI (11,8% vs 8,0%) ⁶ Namun pada infark sedang lebih efektif PPCI dibanding tenekteplase (8% vs 6,7%) ⁶	Resiko syok lebih rendah (12,4%) dibanding PPCI (14,3%) ¹ Resiko CHF lebih rendah (6,7%) dibanding PPCI (8%) ⁶ Resiko Stroke lebih tinggi (25,4%) dibanding PPCI (18,9%) ²
r-SAK/r-TPA	PPCI	Tingkat kematian 7,1% vs 0% ³	Skor TIMI lebih baik pada PPCI (98%) dibanding r-SAK/r-TPA (70,5%) ³	Resiko perdarahan lebih besar (28,1%) dibanding PPCI (8,91%) ³
Alteplase	PPCI	Hazard ratio kematian 1,64 (0,79-3,41); <i>P</i> =.18 vs 0,46 (0,22-0,93); <i>P</i> =.02 ⁵	Terjadi reperfusi penuh lebih tinggi pada alteplase (34,2%)dibandingkan PPCI (22,8%) ⁴	-

¹Armstrong et.al, 2013; ² Bueno et.al., 2011; ³ Gao et.al., 2010, ⁴ Pu et al, 2017, ⁵ Rasmussen et al, 2012, ⁶ Shavadia et al, 2015, ⁷ Sinnaeve et al, 2014

Tabel 3. Efektivitas dan Resiko Penggunaan Fibrinolitik sebagai Terapi Penunjang pada Pasien dengan PCI Primer, dibandingkan hanya PCI Primer saja

Terapi (bersama PPCI)	Pembeding	Outcome Efektivitas				Outcome Resiko Terapi		
		TIMI	Resolusi segmen ST	Troponin	LVEF	Outcome Efektivitas Lainnya	Perdarahan	Outcome Resiko Terapi Lainnya
<i>Intracoronary</i> prurokinase	PPCI	-	88,98% vs 79,46% ⁸	-	58,02 vs 57,36 ⁸	<i>Intracoronary</i> prurokinase dapat menurunkan kejadian MACE dibanding PPCI (8,5% vs 12,5%) ⁸	6,8 vs 6,2 ⁸	-
Prurokinase	PPCI	30% vs 44% ⁹	-	-	-	Prurokinase dapat menurunkan kejadian MACE dibanding PPCI (2,06% vs. 2,11%) ⁹	-	-
<i>Intracoronary</i> alteplase	PPCI	62,3% vs 37,7% ¹⁰	86,8% vs 69,4 ¹⁰	7,1 ± 2,4 vs 8,6 ± 3,2 ¹⁰	55,6 vs 52,29 ¹⁰	-	-	-
Alteplase	PPCI	71% dan 63% vs 69% ¹²	45,7% dan 48,8% vs 45,1% ¹²	2,94 dan 3,80 vs 2,80 ¹¹	-	Alteplase dapat meningkatkan kejadian MVO dibandingkan PPCI (4,5% dan 5,8% vs 4,3% ¹¹ 3,11% dan 5,20% vs 1,14% ¹³)	-	-
Tenecteplase	PPCI + Abciximab	-	-	-	85,4 vs 88,5 ¹⁴	Tenecteplase dapat menurunkan ukuran infark dibandingkan abciximab (median 17,0 g vs. 21,1 g) ¹⁴	-	-
<i>Intracoronary</i> urokinase	PPCI + <i>Intracoronary</i> tirofiban	-	54,4% vs 60,6% ¹⁵	-	-	-	-	-
Streptokinase 1,5 juta unit selama 30 menit	PPCI + Streptokinase 1,5 juta unit selama 60 menit)	-	Lebih dari 50%: 72% vs 48% dan kurang dari 50%: 28% vs 52% ¹⁶	68% vs 46% ¹⁶	-	Streptokinase 1,5 juta unit selama 60 menit dapat menghilangkan nyeri dada dalam 90 menit dan mengurangi lama tinggal di rumah sakit dibanding streptokinase 1,5 juta unit selama 30 menit (42% vs 64% ¹⁶) dan (7,3 ± 2,9hari vs 7,5 ± 4,4 hari ¹⁷)	2% vs 4% ¹⁶ 1% vs 0% ¹⁷	Streptokinase 1,5 juta unit selama 30 menit dapat menurunkan risiko syok kardiogenik, AIVR, gagal jantung, dan kecelakaan serebrovaskuler dibanding streptokinase 1,5 juta unit selama 60 menit (1% vs 2% ¹⁷), (16% vs 22% ¹⁶), (0,5% vs. 3% ¹⁷), dan (ischemic: 0,5% vs 0%; hemorrhagic: 0,5% vs 0% ¹⁷)

⁸ Geng et al, 2017, ⁹ Han et al, 2012, ¹⁰ Ibrahim & Aziz, 2019, ¹¹ McCartney et al, 2019, ¹² Maznyczka et al, 2020, ¹³ McCartney et al, 2020, ¹⁴ Ponce et al, 2019, ¹⁵ Zhu et al, 2013, ¹⁶ Bendary et al, 2017, ¹⁷ Ghaffari et al, 2011

PEMBAHASAN

Efektivitas

Tujuh dari tujuh belas artikel yang digunakan dalam penelitian membandingkan efektivitas fibrinolitik diikuti *rescue* PCI dengan PPCI saja. Fibrinolitik dengan *rescue* PCI yang dibandingkan dengan PPCI saja diberikan pada 4020 pasien dari total 10.019 sampel pasien yang digunakan dalam penelitian. Artikel-artikel yang digunakan dalam penelitian menunjukkan bahwa fibrinolitik dengan *rescue* PCI menghasilkan efektivitas yang tidak jauh berbeda dibandingkan dengan PPCI saja.

Perbandingan antara efektivitas PPCI dan fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* dengan PPCI saja dilakukan pada 6 dari 17 artikel yang digunakan. Fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* yang dibandingkan dengan PPCI saja diberikan pada 651 pasien dari total 10.019 pasien yang digunakan dalam penelitian. Artikel yang digunakan dalam penelitian menunjukkan bahwa fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* pada pasien STEMI dengan PPCI menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan PPCI saja.

Efektivitas PPCI dengan fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* juga dibandingkan dengan obat lain yaitu abciximab pada penelitian Ponce *et al.*(2019) dan tirofiban pada penelitian Zhu *et al.*(2013). Fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* yang dibandingkan dengan obat lain yaitu abciximab dan tirofiban diberikan kepada 281 pasien dari total 10.019 pasien yang digunakan dalam penelitian. Pada penelitian Ponce *et al.*(2019), efektivitas fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* pada pasien STEMI dengan PPCI tidak lebih baik daripada efektivitas abciximab sebagai *adjunctive therapy*. Efektivitas fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* juga tidak lebih baik dibanding efektivitas tirofiban sebagai *adjunctive therapy* pada penelitian Zhu *et al.*(2013).

Penelitian Bendary *et al.*(2017) dan Ghaffari *et al.*(2011) membandingkan efektivitas fibrinolitik dan *rescue* PCI regimen dosis dipercepat dengan regimen dosis biasa. Fibrinolitik dengan *rescue* PCI dilakukan pada 400 pasien dari 10.019 sampel pasien yang digunakan dalam penelitian, dimana 250 pasien menerima fibrinolitik dengan *rescue* PCI regimen dosis dipercepat dan 150 pasien menerima fibrinolitik dengan *rescue* PCI regimen dosis biasa. Hasil analisis dari artikel-artikel yang digunakan membuktikan bahwa fibrinolitik dengan *rescue* PCI regimen dosis dipercepat menghasilkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan fibrinolitik dengan *rescue* PCI regimen dosis biasa.

Outcome

- a. Efektivitas Fibrinolitik untuk Pasien STEMI Dilihat dari *Outcome* yang Secara Langsung Terkait dengan Patogenesis Penyakit
 1. Peningkatan Perfusi Miokard dan Aliran Epikardial
Penelitian Geng *et al.*(2017) menunjukkan bahwa pemberian fibrinolitik dapat meningkatkan perfusi miokard pada pasien STEMI akut yang menjalani PCI primer tanpa meningkatkan kejadian komplikasi hemoragik dan kejadian MACE (*major adverse cardiac event*). Han *et al.*(2012) yang melakukan penelitian serupa menunjukkan bahwa strategi PCI rutin awal setelah fibrinolisis

dengan fibrinolitik (prourokinase) menghasilkan aliran epikardial yang lebih baik dan perfusi mikrovaskular dalam arteri infark dibandingkan dengan PCI primer saja pada pasien dengan STEMI.

2. Penurunan Ukuran Infark

Dalam penelitian Ponce *et al.*(2019), ukuran infark menjadi salah satu parameter keefektifan terapi. Semakin kecil ukuran infark selama pengobatan, maka terapi semakin efektif (Helal et al, 2018). Penelitian Ponce *et al.*(2019) menyebutkan ukuran infark pada pasien STEMI yang diberi fibrinolitik saat penelitian adalah 9,2 g/m² dan terjadi dengan presentase 15,9%. Ukuran infark yang mengecil pada pasien STEMI dapat menurunkan terjadinya kejadian kardiovaskular merugikan *major* dan perburukan remodeling ventrikel kiri setelah infark miokard (Niccoli *et al.*, 2019).

3. Resolusi Segmen ST

Sebagian besar *outcome* yang diteliti adalah resolusi segmen ST, seperti penelitian yang dilakukan oleh Bendary *et al.*(2017), Geng *et al.*(2017), Ibrahim dan Aziz (2019), Maczyncka *et al.*(2020), dan Zhu *et al.*(2013). Resolusi segmen ST terbesar ditemukan pada penelitian Geng *et al.*(2017) yang menyatakan bahwa fibrinolitik melakukan resolusi segmen ST sekitar 88,9%. Sebaliknya, penelitian Mazynczka *et al.*(2020) menunjukkan hasil resolusi segmen ST terkecil dibandingkan penelitian lainnya yaitu sekitar 45,7%. Penelitian Zhu *et al.*(2013) menunjukkan populasi tertinggi pasien STEMI yang menunjukkan resolusi segmen ST yaitu 490 pasien dengan resolusi segmen ST sebesar 54,4% dan merupakan presentase yang paling tinggi dibanding penelitian lain sehingga fibrinolitik efektif dalam resolusi segmen ST. Obat fibrinolitik atau trombolitik bekerja dengan cara meningkatkan fibrinolisis dengan menggantikan t-PA yang terjadi secara alami. Fibrinolitik mengikat dan mengaktifkan plasminogen ke plasmin, yang menurunkan trombus fibrin (Waler dan Anthony, 2018).

4. TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)

Outcome TIMI atau *thrombolysis in myocardial infarction* digunakan sebagai parameter lain efektivitas fibrinolitik seperti penelitian milik Gao *et al.*(2010), Han *et al.*(2012), Ibrahim dan Aziz (2019), seta Maczynzka *et al.*(2020). Tujuan pengobatan reperfusi yaitu agar tercapai aliran TIMI mencapai *grade* 3, dimana aliran ini berkorelasi dengan peningkatan kelangsungan hidup (Sarkar et al, 2020). TIMI *grade* 3 dengan presentase tertinggi ditunjukkan pada penelitian Maczynzka *et al.*(2020) yaitu 67%. Presentase TIMI *grade* 3 terendah ditunjukkan oleh penelitian Ibrahim dan Aziz (2019) yaitu 11,3%. Pasien yang memiliki TIMI *grade* 3 tertinggi ditunjukkan oleh penelitian Gao *et al.*(2010) yaitu sebanyak 106 pasien dari 200 sampel (53%), sehingga penelitian ini menunjukkan bahwa fibrinolitik merupakan terapi yang efektif dalam mencapai TIMI *grade* 3.

5. Troponin

Penelitian Bendary *et al.*(2017), Ibrahim dan Aziz (2019), dan McCartney *et al.*(2019) menggunakan parameter pencapaian puncak troponin yang lebih awal sebagai keefektifan fibrinolitik. Presentase

pencapaian puncak troponin tertinggi dan terendah terdapat pada penelitian Bendary *et al.*(2017) yaitu 68% dan penelitian McCartney *et al.*(2019). Penelitian Bendary *et al.*(2017) merupakan penelitian yang membuktikan fibrinolitik paling efektif dari sisi pencapaian puncak troponin dibanding penelitian lain. Kadar troponin pada penderita iskemia miokard meningkat dalam 3 – 12 jam setelah awal timbulnya nyeri dada, mencapai puncak pada 24 – 48 jam, dan kembali ke nilai normal dalam 5 – 14 hari (Mairina dan Mahendra, 2019).Troponin jantung telah menjadi *biomarker* dan merupakan pusat definisi infark miokard akut (MI) dalam pedoman European Society of Cardiology (ESC) dan American College of Cardiology (ACC). Pedoman ini merekomendasikan bahwa biomarker jantung harus diukur pada pasien dengan dugaan MI, dan bahwa satu-satunya *biomarker* yang direkomendasikan untuk digunakan untuk diagnosis MI akut saat ini adalah troponin jantung karena sensitivitas dan akurasi yang superior (Schreiber, 2018). Pada saat otot jantung mengalami cedera, troponin jantung dilepaskan oleh sel-sel miokardium dan masuk ke dalam sirkulasi, sehingga munculnya troponin secara akut didalam serum mengisyaratkan infark miokard akut. Pada orang sehat troponin T tidak dapat dideteksi atau terdeteksi dalam kadar yang sangat rendah dalam serum (Prasetyo *et al.*, 2014). Kadar troponin pada penderita iskemia miokard meningkat dalam 3 – 12 jam setelah awal timbulnya nyeri dada, mencapai puncak pada 24 – 48 jam, dan kembali ke nilai normal dalam 5 – 14 hari (Mairina dan Mahendra, 2019).

b. Efektivitas Fibrinolitik untuk Pasien STEMI Dilihat dari Outcome yang Berkaitan dengan Komplikasi Penyakit

1. LVEF (*Left Ventricle Ejection Fraction*)

Geng *et al.*(2017), Ibrahim dan Aziz (2019), dan Ponce *et al.*(2019) menggunakan LVEF atau fraksi ejeksi ventrikel kiri dalam penelitiannya sebagai parameter lain dari keefektifan fibrinolitik. LVEF dengan presentase terendah ditunjukkan pada penelitian Ibrahim dan Aziz (2019) yaitu sebesar 35,6%. LVEF paling banyak ditemukan pada penelitian Geng *et al.*(2017) yaitu sebesar 58,02% pada 118 pasien yang menunjukkan bahwa fibrinolitik efektif dalam peningkatan LVEF.

2. Obstruksi Mikrovaskuler

Obstruksi mikrovaskular diukur dalam penelitian McCartney *et al.*(2019), dan McCartney *et al.*(2020) untuk mengukur keefektifan fibrinolitik. Obstruksi mikrovaskular dengan presentase tertinggi yaitu 5,8% ditemukan pada penelitian McCartney *et al.*(2020) dan presentase terendah yaitu 3,1% ditemukan pada penelitian McCartney *et al.*(2019). Pada penggunaan placebo, kejadian obstruksi mikrovaskular lebih rendah dibanding penggunaan fibrinolitik, yaitu sebesar 1,14 (McCartney *et al.*, 2020). Semakin tinggi terjadinya obstruksi mikrovaskular atau kerusakan pada mikrovaskular, maka fibrinolitik semakin tidak efektif. Penyebab terjadinya obstruksi mikrovaskuler koroner meliputi perubahan transien atau permanen yang sudah ada sebelumnya, kerentanan individu, cedera iskemik, cedera reperfusi, dan embolisasi distal (Stiermaier, 2017).

3. MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*)

Penelitian Geng *et al.*(2017) dan Han *et al.*(2012) juga menggunakan parameter yang lain untuk mengukur keefektifan terapi fibrinolitik yaitu berkurangnya atau tidak terjadinya MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*) pada pasien STEMI. MACE dengan presentase tertinggi dan terendah ditemukan dari penelitian Geng *et al.*(2017) yaitu sekitar 8,5% dan penelitian Han *et al.*(2012) yaitu sekitar 2,06%.Terjadinya MACE lebih tinggi pada kelompok fibrinolitik dibanding kelompok PCI, dimana pada penelitian Han *et al.*(2012) MACE pada kelompok PCI mencapai 2,11%.Hal ini membuktikan bahwa fibrinolitik kurang efektif dalam penurunan angka kejadian MACE.Penyebab utama terjadinya MACE berkaitan dengan penuaan dan stenosis koroner yang tidak signifikan. Kejadian kardiovaskular yang merugikan utama (MACE) didefinisikan sebagai titik akhir primer atau sekunder dalam pengobatan jantung. Komponen MACE meliputi kejadian gagal jantung, infark non-fatal, nyeri angina berulang, rawat inap pasien kardiovaskular, intervensi koroner perkutan berulang (PCI), *grafting bypass* arteri koroner dan semua penyebab kematian (Poudel *et al*, 2019). Penyebab utama terjadinya MACE berkaitan dengan penuaan dan stenosis koroner yang tidak signifikan (Choi *et al*, 2019).

c. Efektivitas Fibrinolitik untuk Pasien STEMI dilihat dari *Outcome* Kematian dan STEMI Berulang

Kematian adalah *outcome* lain yang diteliti pada beberapa artikel seperti penelitian Armstrong *et al.*(2013), Bueno *et al.*(2011), Gao *et al.*(2010), Rasmussen *et al.*(2012), dan Sinnaeve *et al.*(2014). Kematian tertinggi penggunaan fibrinolitik ditemukan pada penelitian Bueno *et al.*(2011) yaitu sekitar 17,1%.Kematian terendah penggunaan fibrinolitik dijelaskan pada penelitian Armstrong *et al.*(2013) yaitu sekitar 4,6%. Penelitian milik Gao *et al.*(2010) merupakan populasi paling sedikit pasien STEMI yang mengalami kematian yaitu 7,1% dari 210 sampel (sekitar 15 pasien). *Outcome* kematian penggunaan fibrinolitik lebih tinggi dibandingkan penggunaan PCI, dimana *outcome* kematian tertinggi pada PCI yaitu 5,9% dan kematian terendah mencapai 0% (Sinnaeve *et al*, 2014; Gao *et al*, 2010). Dalam artikel yang diteliti, terdapat perbedaan usia pada sampel penelitian. Penelitian Bueno *et al.*(2011) dilakukan pada pasien lansia, sementara penelitian lain menggunakan pasien dewasa. Kematian pada penelitian Bueno disebabkan karena syok atau gagal jantung (pompa), komplikasi mekanis atau disosiasi elektromekanis, dan penyebab lainnya (termasuk perdarahan).Kematian karena penyebab lainnya (termasuk perdarahan) merupakan kematian tertinggi pada penelitian Bueno *et al.*(2011).Peningkatan risiko perdarahan pada lansia dapat dijelaskan oleh beberapa perubahan hematologi seperti tingkat aktivator plasminogen jaringan (tPA) lebih tinggi, agregasi trombosit yang lebih rendah, dan adanya penyakit pembuluh darah yang lebih rumit (Arisha *et al*, 2018).

Outcome terjadinya infark kembali diamati pada penelitian yang dilakukan Armstrong *et al.*(2013) dan Bueno *et al.*(2011). Presentase terjadinya infark kembali tertinggi dan terendah didapatkan dari

penelitian Bueno *et al.*(2011) yaitu 8,2% dan penelitian Armstong *et al.*(2013) yaitu 2,5%. Kejadian infark kembali ditemukan lebih sering terjadi pada kelompok fibrinolitik dibanding kelompok PCI, dimana presentase tertinggi terjadinya infark kembali pada penggunaan fibrinolitik ialah 5,3% (Bueno *et al.*, 2011).Semakin sering terjadi infark ulang maka fibrinolitik semakin tidak efektif.

d. Efektivitas Fibrinolitik untuk Pasien STEMI dilihat dari *Outcome* Penilaian Keamanan dan Resiko Penggunaannya

1. Perdarahan

Outcome terjadinya perdarahan diukur dalam penelitian Gao *et al.*(2010), Geng *et al.*(2017), dan Ghaffari *et al.*(2011). Presentase terjadinya perdarahan tertinggi dan terendah ditunjukkan pada penelitian Gao *et al.*(2010) yaitu 28% dan penelitian Ghaffari *et al.*(2011) yaitu 0,3%. Perdarahan paling sedikit terjadi pada penelitian Ghaffari *et al.*(2011) yaitu pada 1 pasien dari 300 pasien (0,3%).Perdarahan lebih sering terjadi pada kelompok fibrinolitik dibanding kelompok PCI. Perdarahan tertinggi pada kelompok PCI ditunjukkan oleh penelitian Gao *et al.*(2010) yaitu sekitar 8,9%. Penggunaan terapi fibrinolitik berisiko menimbulkan perdarahan karena fibrinolitik bekerja dengan melarutkan gumpalan besar dalam darah dengan cepat (Medline, 2020).

2. Syok Kardiogenik

Penelitian Armstrong *et al.*(2013), Ghaffari *et al.*(2017), dan Shavadia *et al.*(2015) menggunakan terjadinya syok kardiogenik sebagai parameter efektivitas fibrinolitik. Presentase terjadinya syok kardiogenik tertinggi dan terendah ialah pada penelitian Amstrong *et al.*(2013) yaitu sebesar 4,4% dan penelitian Ghaffari *et al.*(2017) yaitu sebesar 1%. Penelitian Ghaffari *et al.*(2017) menunjukkan angka terkecil pasien yang mengalami syok kardiogenik yaitu 3 dari 300 pasien (1%).Syok kardiogenik lebih sering terjadi pada kelompok PCI dibanding kelompok fibrinolitik.Syok kardiogenik pada kelompok PCI tertinggi mencapai presentase 5,9% (Armstrong et al, 2013).Hal ini membuktikan bahwa fibrinolitik efektif dalam menurunkan angka kejadian syok kardiogenik.Syok kardiogenik adalah sindrom klinik akibat gagal perfusi yang disebabkan oleh gangguan fungsi jantung yang ditandai dengan nadi lemah, penurunan tekanan rerata arteri (MAP) 18 mmHg), dan penurunan curah jantung (CO) (PERKI, 2015). Semakin tinggi presentase terjadinya syok kardiogenik maka semakin rendah tingkat keefektifan fibrinolitik.

3. Stroke Iskemik

Terjadinya stroke iskemik dalam waktu 30 hari setelah pemberian terapi fibrinolitik juga merupakan tanda bahwa fibrinolitik tidak efektif, seperti pada penelitian yang dilakukan Bueno *et al.*(2011). Pada penelitian Bueno *et al.*(2011) ditemukan kejadian stroke iskemik pada pasien yang diberikan terapi fibrinolitik dengan presentase 3%.

SIMPULAN

Terapi fibrinolitik dengan rescue PCI menghasilkan efektivitas yang tidak jauh berbeda dibandingkan dengan PPCI saja. Terapi fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* pada pasien STEMI dengan PPCI menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan PPCI saja. Efektivitas fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* pada pasien STEMI dengan PPCI tidak lebih baik daripada efektivitas abciximab dan tirofiban sebagai *adjunctive therapy*. Terapi fibrinolitik dengan rescue PCI regimen dosis dipercepat menghasilkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan terapi fibrinolitik dengan rescue PCI regimen dosis biasa. Terapi fibrinolitik efektif pada pasien STEMI dengan meningkatkan perfusi miokard, aliran epikardial, resolusi segmen ST, TIMI, waktu puncak dalam mencapai troponin, dan LVEF. Terapi fibrinolitik juga efektif dalam menurunkan ukuran infark dan syok kardiogenik.

REFERENSI

- Arisha, M.J., Dina A. I., Ahmed A. A., Mohamed R., Mohamed K.K., Massimo B., Kritika M., Mario F. L., & Gaudino, 2018. Percutaneous coronary intervention in the elderly: current updates and trends. *Vessel Plus*, 2(14) : 1-17. DOI: [10.20517/2574-1209.2018.29](https://doi.org/10.20517/2574-1209.2018.29).
- Armstrong, P.W., Anthony H. G., Patrick G., Robert W., Thierry D., Yves L., Vitaly S., Fernando R.O., Miodrag O., Robert C.W., Antonio C.C., John N., Hans-Richard A., Sigrun H., Kurt H., Stefan G., Claudio F., Erich B., Anne R., Katleen V., Kris B., & Frans V.D.W., 2013. Fibrinolysis or primary PCI in ST-Segment elevation myocardial infarction. *NEJM*, 368 (15) : 1379-1387. doi: [10.1056/NEJMoa1301092](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301092)
- Bueno, H., Amadeo B., Magda H., Joaquín J.A., Angel C., Eulogio J.G., José L.L.S., Carlos M., & Rosana H.A., 2011. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *European Heart Journal*. 32 : 51–60. doi: [10.1093/eurheartj/ehq375](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq375)
- Choi, B.G., Rha S.W., Yoon S.G., Choi C.U., Lee M.W., & Kim, S.W., 2019. Association of major adverse cardiac events up to 5 years in patients with chest pain without significant coronary artery disease in the Korean population. *J Am Heart Assoc*, 8 : 1-8. doi: [10.1161/JAHA.118.010541](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010541)
- European Society of Cardiology. 2017. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 39 (21) : 119–177. doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393)
- Gao, R.L., Han Y.L., Yang X.C., Mao J.M., Fang W.Y., Wang L., Shen W.F., Li Z.Q., Jia G.L., 2010. Thrombolytic therapy with rescue percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: a multicenter randomized clinical trial. *Chinese Medical Journal*, 123 (11) : 1365-1372. doi: [10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.11.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.11.002)
- Geng, W., Qi Z., Jingmin, L., Xiang, T., Libo, Z., Da, S., Ying, Y., Haiyun, M., Yafang, W., & Jianjun, C., 2017. A randomized study of prourokinase during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interven Cardiol*, 31 : 136–143. doi: [10.1111/joic.12461](https://doi.org/10.1111/joic.12461)
- Ghaffari, S., Babak K., & Iraj G. G., 2011. Efficacy of a new accelerated streptokinase regime in acute myocardial infarction: A double blind randomized clinical trial. *Cardiovascular Therapeutics*, 31 : 53–59. doi: [10.1111/j.1755-5922.2011.00284.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00284.x)
- Han, Y.L., Liu J.N., Jing Q.M., Ma Y.Y., Jiang T.M., Pu K., Zhao R.P., Zhao X., Liu H.W., Xu K., Wang G., Wang B., Sun R.H., & Wang J. 2012. The efficacy and safety of pharmacoinvasive therapy with prourokinase for acute ST-Segment elevation myocardial infarction patients with expected long percutaneous coronary intervention-related delay. *Cardiovascular Therapeutics*, 3 : 285–290. doi: [10.1111/1755-5922.12020](https://doi.org/10.1111/1755-5922.12020)
- Helal, A.M., Sameh, M.S., Walid, A.E., Mohamed, I.A., Ahmed, S.A.H., & Lamyaa, E.A., 2018. Primary PCI versus pharmacoinvasive strategy for ST elevation myocardial infarction. *IJC Heart & Vasculature*, 21 : 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.10.006>

- Ibrahim, I.M. & Mahmoud, A. A., 2019. Impact of low-dose intracoronary alteplase infusion after successful primary percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Cardiol*, 6 (3) : 149. doi: [10.23937/2378-2951/1410149](https://doi.org/10.23937/2378-2951/1410149)
- Mairina & Ivan, M.R., 2019. TROPONIN T PREDIKSI SERANGAN JANTUNG LEWAT TEST DARAH. http://www.rsstrokebkt.com/?module=berita&file=bc&id_berita=182 diakses pada 29/07/2020.
- Maznyczka, A.M., Peter, J.M.C., Keith, G. O., Mitchell, L., Margaret, M.E., Hany, E., Paul, R., Richard, G., Aadil, S., Keith, R., Vivek, K., John, P. G., James, M. C., Stuart, H., Stuart, W., Peter, W. M., Julie, K., R., Campbell, T., Paul, W., Naveed, S., Damien, C., Lynsey, G., Alex, M.C., & Colin, B., 2020. Effects of Intracoronary Alteplase on Microvascular Function in Acute Myocardial Infarction, *J Am Heart Assoc*, 9 : 1-17. doi: [10.1161/JAHA.119.014066](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014066)
- McCartney, P.J., Hany, E., Annette, M.M., Margaret, M.E., John, P.G., Douglas, F.M., Saqib, C., Anthony, H.G., Clare, A., James, M.C., Andrew, W., Nick, C., Keith, G. O., Mitchell, L., J. Paul, R., Aadil, S., Richard, G., Stuart, W., Keith, R., Christopher, M., Lynn, M., Lynsey, G., Thomas, J. F., Mark, C. P., Peter, W. M., R. Campbell, T., Paul, W., Naveed, S., Robin, A. W., Keith, A. F., Ian, F., Alex, M.C., & Colin, B., 2019. Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction. *JAMA*, 321 (1) : 56-8. doi: [10.1001/jama.2018.19802](https://doi.org/10.1001/jama.2018.19802)
- McCartney, P. J., Keith, G. O., John, P. G., Neil, M., Matthias, S., Gerry, P. M., Timothy, F., Elisa, M. A., Campbell, T., Paul, W., Naveed, S., Vanessa, O., David, C., Thomas, J.F., Aleksandra, R., Ian, F., Alex, M. C., & Colin B., 2020. Low-dose alteplase during primary percutaneous coronary intervention according to ischemic time. *JACC*, 75 (12) : 1406-1421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.041>
- Medline. 2020. *Thrombolytic therapy*. <https://medlineplus.gov/ency/article/007089.htm> diakses pada 30/07/2020
- Morales-Ponce, F. J., Lozano-Cid, F. J., Martinez-Romero, P., Gonzalez-Perez, P., Sanchez-Brotons, J. A., Diaz-Torres, I., Rodriguez-Yanez, J. C., Caro-Mateo, P., & Serrador-Frutos, A. M., 2019. Intracoronary tenecteplase versus abciximab as adjunctive treatment during primary percutaneous coronary intervention in patients with anterior myocardial infarction. *Euro Intervention*, 14 (16) : 1668–1675. doi: [10.4244/EIJ-D-18-00885](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00885)
- Nascimento, B. R., de Sousa, M. R., Demarqui, F. N., & Ribeiro, A. L. P., 2014. Risks and benefits of thrombolytic, antiplatelet, and anticoagulant therapies for ST segment elevation myocardial infarction: Systematic review. *ISRN Cardiology*, 2014 : 1–11. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/416253>
- Niccoli, G., Rocco, A. M., Borja, I., Holger, T., Filippo, C., Gerd, H., Heerajnarain, B., Derek, J. H., Colin, B., Thomas, S., Paolo, G.C., & Ingo, E., 2019. Optimized treatment of ST-Elevation myocardial infarction the unmet need to target coronary microvascular obstruction as primary treatment goal to further improve prognosis. *Circ Res*. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.119.315344](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315344)
- PERKI. 2015. *Panduan Praktik Klinis & Clinical Pathway Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- PERKI. 2018. *Pedoman Tata Laksana Sindrom Koroner Akut Edisi Keempat*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Prasetyo, R. D., Masrul S., & Efrida., 2014. Gambaran kadar troponin T dan creatinin kinase myocardial band pada infark miokard akut. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3 (3) : 445-449. <https://doi.org/10.25077/jka.v3i3.171>.
- Pu, J. S., Ge, H., Han, Y., Guo, J., Lin, R., Su, X., Zhang, H., Chen, L., & He, B., EARLY-MYO Investigators, 2017. Efficacy and safety of a pharmaco-invasive strategy with half-dose alteplase versus primary angioplasty in ST-Segment elevation myocardial infarction. *Circulation*, 136 : 1462–1473. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030582](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030582).
- Rasmussen, T., Henning, K. Jan K. M., Per, T., Klau, S R., Leif, T., Lars, C. B., Annette, M. M., Hany, E., & Margaret, K., 2012. Smokers with ST Segment elevation myocardial infarction and short time to treatment have equal effects of PCI and fibrinolysis. *J Invasive Cardiol*, 24(8) : 401-406.
- Rikesdas. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. <http://www.rikesdas2013.pdf> diakses pada 06/06/2019
- Satoto, H. H. 2014. Patofisiologi Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*, 6 (03) : 209-224.
- Sarkar, A., William, S. G., & John J. L., 2020. *TIMI Grade Flow*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482412/> diakses pada 30/07/2020.
- Schreiber, D., 2018. Cardiac Markers. <https://emedicine.medscape.com/article/811905-overview> diakses pada 29/07/2020

- Schwinghammer, T. L., 2015. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. New York: Mc Graw Hill.
- Shavadia, J., Zheng, Y., Neda, D. M., Kurt, H., Sigrun, H., Patrick, G., Anthony, H. G., Robert, W., Frans, V. D. W., & Paul, W. A., 2015. Infarct size, shock, and heart failure: Does reperfusion strategy matter in early presenting patients with ST-Segment elevation myocardial infarction?. *J Am Heart Assoc*, 4 : 1-9. doi: [10.1161/JAHA.115.002049](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002049)
- Sinnaeve, P. R., Paul, W. A., Anthony, H. G., Patrick, G., Robert, W., Yves, L., Thierry, D., L. S., Sigrun, H., Fernando, R. O., Katleen, V., Anne, R., Erich, B., Kris, B., & Frans, V. D. W., 2014. ST-Segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention strategic reperfusion early after myocardial infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*, 130 : 1139-1145. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570)
- Stiermaier, T., Holger, T., & Ingo, E., 2017. Coronary microvascular obstruction key factor in the prognosis of ST-Segment-elevation myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 10 (6) : 1-2. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006568>
- Waller, D.G. & Anthony P. S., 2018. *Medical Pharmacology and Therapeutics (Fifth Edition)*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7167-6.00011-7>
- Zhu, T.Q., Zhang, Q., Ding, F. H., Qiu, J. P., Jin, H. G., Jiang, L., Lu, L., Zhang, R. Y. Hu, J., Yang, Z. K., Shen, Y., & Shen, W. F., 2013. Randomized comparison of intracoronary tirofiban versus urokinase as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the ICTUS-AMI trial. *Chinese Medical Journal*, 126 (16) : 3079-3086. doi: [10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130466](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130466)

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada apt. Masita Wulandari S., M.Sc. serta apt. Nia Kurnia S., M.Sc. yang telah memberikan masukan dalam proses penyempurnaan penelitian ini.

KONTRIBUSI PENULIS

AWE berperan dalam membuat konsep, mengumpulkan data, dan membahas hasil penelitian. **LM** dan **DLI** melakukan nterpretasi data. Semua penulis berkontribusi dalam proses review artikel, analisis data, dan penulisan naskah publikasi.



Akses Terbuka Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.